

Bezogen auf
UNIVERSITÄT VON LONDON
HEATH CLARK VORLESUNGEN 1966
geliefert am
Die London School of Hygiene and Tropical Medicine

Die Gefahren von Immunisierung

Von Sir Graham S. Wilson
MD, LL.D., FRGP, DPH

*Honorar-dozent in der Abteilung für Bakteriologie
an der London School of Hygiene and Tropical Medicine*
*Ehemals Direktor des öffentlichen Gesundheitswesens
Labordienst, England und Wales*

UNIVERSITÄT VON LONDON
DIE ATHLONE PRESSE
1967

Herausgegeben von
DIE ATHLONE PRESSE
UNIVERSITÄT VON LONDON
in der Gower Street 2 , London WC 1
Vertrieben von Constable & Co Ltd
12 Orange Street, London WC2

Kanada
Oxford University Press Toronto

USA
Oxford University Press Inc
New York

© *Universität London, 1967*

Gedruckt in Großbritannien von
WESTERN PRINTING SERVICES LTD BRISTOL

VORWORT

Es dürfte nur selten vorkommen, dass zu einem Thema, das zeitweise großes Interesse geweckt hat, noch immer kein erläuternder Band vorliegt.

Und doch ist es so mit dem Thema, über das ich schreibe.

Obwohl es einige hervorragende Beschreibungen einzelner Teile des Themas und mehrere kurze Darstellungen anderer Bereiche gibt, ist meines Wissens bisher kein Buch erschienen, das einen Überblick über alle Aspekte bietet. Populäre oder seriösere Autoren müssen eine solche Aufgabe erwagen und sich aus dem einen oder anderen Grund dagegen entschieden haben. Daher wage ich es mit größerer Zurückhaltung, der wissenschaftlichen Öffentlichkeit die vorliegende Übersicht über das Thema anzubieten.

Ich bin mir durchaus bewusst, dass das Buch mit der Begründung kritisiert werden wird, dass das Ausgraben so vieler unappetitlicher Fakten weder notwendig noch zweckmäßig sei und dass es lediglich die Position der Impfgegner stärke. Was mich bei der Erstellung des Buches jedoch am meisten beeinflusst hat, ist die Notwendigkeit zu verstehen, wie es zu solchen Missgeschicken gekommen ist, damit sie in Zukunft mit der gebotenen Sorgfalt vermieden werden können.

Es ist klar, dass die meisten *Unfälle* passiert sind in Verbindung mit einem neuen Prophylaxemittel eines renommierten, etablierten Labors oder mit einem herkömmlichen Produkt eines kleinen, oft lokalen Labors, das auf die Dienste von Technikern angewiesen ist, die nicht über die erforderlichen Fähigkeiten und Erfahrungen verfügen und die zahlreichen Fallstricke nicht kennen. Ein gründliches Verständnis der Ursachen ihres Versagens kann anderen als nützliche Warnung dienen.

Die *Komplikationen* der Immunisierung stellen ein schwierigeres Problem dar. Zwar lassen sich die Ursachen einiger dieser Erkrankungen, insbesondere derjenigen, die auf mikrobielle Kontamination zurückzuführen sind, hinreichend erklären; doch gibt es auch andere, wie etwa solche, die mit der abnormen Reaktivität des immunisierten Patienten zusammenhängen, für die wir bisher keine zufriedenstellende Erklärung haben. Unser Ziel muss es daher sein, diese Erkrankungen so umfassend wie möglich zu untersuchen, in der festen Erwartung, dass, wie in anderen Wissenschaftszweigen, Wissen zur Aufklärung führen wird.

In der Einleitung habe ich kurz beschrieben, wie dieses Buch entstanden ist. geschrieben. An dieser Stelle möchte ich mich nur bei denen bedanken, die mir bei der Zusammenstellung geholfen haben, und mich für die vielen Mängel entschuldigen. Das Thema erfordert eine weitaus gründlichere Behandlung, als ich sie leisten konnte. Dennoch lege ich es in seiner vorliegenden, eher elementaren Form vor, in der Hoffnung, dass es jemanden, der sich mit der historischen Methode besser auskennt als ich, zu einem würdigeren Werk anregt.

Außer Dr. ET Conybeare, der so freundlich war, alles durchzulesen Kapitel 15 und stellte mir seinen umfangreichen Vorrat an Informationen über postvaksinale Enzephalitis zur Verfügung; Dr. AT Roden, ebenfalls vom Gesundheitsministerium, der mir erlaubte, Auszüge aus einigen Dokumenten von besonderem Interesse anzufertigen; und dem verstorbenen Dr. JR Hutchinson, der mir, als er aus dem Ministerium in den Ruhestand ging, eine Kopie der Aufzeichnungen übergab, die er während der Kriegsjahre über verschiedene Unfälle unter der Zivil- und Militärbevölkerung geführt hatte – mein Dank gilt vor allem den zahlreichen Bibliothekaren und ihren Mitarbeitern, die es mir ermöglicht haben, lange vernachlässigte, im Keller vergrabene Bände mit der Originalbeschreibung der einen oder anderen immunologischen Katastrophe einzusehen.

Die Beschaffung der gesuchten Informationen war nicht einfach. Wann immer es möglich war, habe ich die Originalquelle aufgesucht. Wenn jedoch keine Originalquelle existierte, weil kein Bericht über den Vorfall veröffentlicht wurde, habe ich nicht

zögerten, private Dokumente zu verwenden, solange diese vollständig beglaubigt waren.

Ich möchte insbesondere Herrn VJ Glanville und seinen engagierten Mitarbeitern der Bibliothek der London School of Hygiene and Tropical Medicine für die uneingeschränkte Hilfe danken, die sie mir gegeben haben; Herrn FM Sutherland von der Bibliothek der British Medical Association, der mir freundlicherweise Zugang zu einigen der älteren Zeitschriftenbände gewährte, die anderswo nicht erhältlich waren; Miss Betty Whyte von der Bibliothek in Colindale für ihre Hilfe beim Aufspüren einiger der weniger bekannten Referenzen; und dem Bibliothekar des Royal College of Surgeons, Mr. WR Le Fanu, für viele nützliche Diskussionen.

Bei der Vorbereitung der Heath Clark-Vorlesungen, auf denen dieses Buch basiert, muss ich dem Dekan, Dr. ETC Spooner, und seiner Sekretärin, Miss Ann Bates, für ihre kontinuierliche Hilfe in vielerlei Hinsicht danken; Dr. Jonas Salk, Dr. Hilary Koprowski und Dr. Albert Sabin, die mir Fotos von sich zur Verfügung gestellt haben, die für das Publikum von besonderem Interesse sind; Herrn C.

J. Webb für die Erstellung so vieler hervorragender Diapositive; und Brigadegeneral Sir John Boyd für seine Freundlichkeit, den Vorsitz bei der ersten Vorlesung zu übernehmen. Ich danke außerdem dem Fakultätsrat der London School of Hygiene and Tropical Medicine und dem Senat der Universität London für die Einladung zu den Vorlesungen und die Genehmigung zur Veröffentlichung dieser erweiterten Fassung.

Abschließend möchte ich Dr. RA O'Brien meinen Dank nicht genug aussprechen. der mir lange nach seinem Ausscheiden als Direktor der Wellcome Physiological Research Laboratories in Beckenham eine wertvolle Sammlung von Dokumenten übergab, mit denen er sich nicht imstande sah, fertig zu werden, und ohne die es fraglich ist, ob das vorliegende Buch jemals geschrieben worden wäre.

London, 1966

GSW

INHALT

1. EINLEITUNG: ZWECK UND TERMINOLOGIE
 2. KLASSIFIZIERUNG VON UNFÄLLEN UND KOMPLIKATIONEN
 3. NORMALE TOXIZITÄT: EINFACHE REAKTIONEN AUF BAKTERIEN IMPFUNGEN
 4. FEHLERHAFTE PRODUKTION: INHÄRENTE TOXIZITÄT ODER INFektivITÄT
 5. FEHLERHAFTE PRODUKTION: FREMDE TOXINE VORHANDEN
 6. FEHLERHAFTE PRODUKTION: VERWENDUNG DER FALSCHEN KULTUR
 7. FEHLERHAFTE PRODUKTION: BAKTERIELLE KONTAMINATION IMPFSTOFF ODER ANTISERU
 8. FEHLERHAFTE PRODUKTION: VIRALKONTAMINATION VON IMPFSTOFF ODER ANTISERU
 9. FEHLERHAFTE ANWENDUNG: VERWENDUNG VON NICHT STERILEN GERÄT
 10. FEHLERHAFTE VERABREICHUNG: KONTAMINATION DURCH OPERATOR
 11. ALLERGISCHE MANIFESTATIONEN: LOKALE ALLERGIE
 12. ALLERGISCHE MANIFESTATIONEN: SERUMKRANKHEIT
 13. ALLERGISCHE MANIFESTATIONEN: SERUM NEURITIS
 14. ALLERGISCHE MANIFESTATIONEN: NEURITIS NACH IMPFUNG
 15. ALLERGISCHE MANIFESTATIONEN: ENZEPHALOMYELITIS NACH POCKENIMPfung 16.
 - ALLERGISCHE MANIFESTATIONEN: KOMPLIKATIONEN, EINSCHLIESSLICH NEUROPARALYSE, NACH TOLLWUTIMPfung
 17. ALLERGISCHE MANIFESTATIONEN: ENZEPHALOMYELITIS NACH ANDEREN IMPFUNGEN
 18. ALLERGISCHE MANIFESTATIONEN: SERUM-ZEPHALOMYELITIS
 19. ALLGEMEINE ANAPHYLAXIE NACH ANTISERA 20.
 - ALLGEMEINE ANAPHYLAXIE NACH IMPFUNGEN 21. ABNORMALE EMPFINDLICHKEIT DES PATIENTEN: HAUT KOMPLIKATIONEN DER POCKENIMPfung
 22. ABNORMALE EMPFINDLICHKEIT DES PATIENTEN: LOKAL ODER Generalisierte Tuberkulose nach BCG oder Vole BACILLUS-IMPfSTOFFE ODER TUBERKULIN
 23. ABNORMALE EMPFINDLICHKEIT DES PATIENTEN: KOMPLEX REAKTIONEN NACH ANDEREN IMPFSTOFFEN
 24. INDIREKTE WIRKUNGEN: SCHÄDEN AM FÖTUS
 25. INDIREKTE WIRKUNGEN: PROVOKATIONSKRANKHEIT
 26. SCHLUSSFOLGERUNGEN
- REFERENZEN: Hinweis der Soil and Health Library: Die Referenz

Der Abschnitt war so schwer zu scannen/OCR, dass er trotz der Größe des Downloads, den diese mühsame Vorgehensweise erfordert, als separater Download in Form von nicht durchsuchbaren Bitmap-Bildern bereitgestellt wurde. Es ist davon auszugehen, dass nur sehr wenige Leser den Referenzen folgen werden.

ICH

EINFÜHRUNG: ZWECK UND TERMINOLOGIE

Im Februar 1929 spendeten die Treuhänder des verstorbenen Herrn C. Heath Clark der Universität London einen Geldbetrag zur Einrichtung einer Dozentur für Geschichte und Entwicklung der Präventivmedizin und Tropenhygiene. Gemäß den Bestimmungen der Treuhandurkunde in der Fassung von 1930 und 1936 umfasst der allgemeine Umfang der zu haltenden Vorlesungen die pädagogischen, kulturellen und humanistischen Aspekte – im Gegensatz zu technischer und manipulativer Ausbildung – der Geschichte, Entwicklung und Entwicklung der Präventivmedizin und Tropenhygiene sowie ihrer sanitären und sozialen Entwicklung in gemäßigten und tropischen Klimazonen. Die Vorlesungen finden jährlich, in der Regel im Herbst, an der London School of Hygiene and Tropical Medicine statt.

Die Universität bot mir freundlicherweise die Dozentur für das Jahr 1966 an. Ich nahm die Einladung gerne an; das vorliegende Buch basiert auf der Reihe von vier Vorlesungen, die ich im November desselben Jahres hielt.

Diese Vorlesungen bieten die Möglichkeit, Themen in einem breiteren Kontext zu besprechen. Grundlage, als dies die meisten einzelnen Wissenschaftler für sich selbst tun würden; und für den Versuch, durch sorgfältiges Abwägen der Beweise, sowohl der Beobachtungs- als auch der Versuchsergebnisse, zu Verallgemeinerungen zu gelangen – was das Ziel aller Wissenschaftler sein sollte – und zu einer Einschätzung des Wertes verschiedener Verfahren, die zu einem bestimmten Ziel beigetragen haben.

Die Wahl des Themas hatte ich schon lange im Sinn.

Im Jahr 1959 schrieb mir Dr. RA O'Brien, der vor dem Zweiten Weltkrieg viele Jahre lang Direktor der Wellcome Physiological Research Laboratories in Beckenham gewesen war, aus Australien, wo er inzwischen im Ruhestand war, und bot mir eine Menge Aufzeichnungen an, die er über verschiedene Katastrophen im Zusammenhang mit Impfungen gesammelt hatte.

Obwohl viele davon veröffentlicht worden waren – in verschiedenen Sprachen, Ländern und zu unterschiedlichen Zeiten –, waren einige nicht veröffentlicht worden. Mir kam der Gedanke, dass es von historischem Wert sein könnte, sie durchzugehen und in einem einzigen Band zusammenzufassen. Als ich Direktor des Public Health Laboratory Service war, hatte ich dafür keine Zeit, doch nach meiner Pensionierung 1963 nahm ich das Projekt wieder auf und begann daran zu arbeiten. Als ich die Einladung der Universität erhielt, die Heath-Clark-Vorlesungen zu halten, erkannte ich, dass sie eine hervorragende Gelegenheit bieten würden, mein Thema weiterzuentwickeln.

ZWECK DER VORLIEGENDEN UMFRAGE

Ich muss hier nicht näher auf die Geschichte der Immunisierung gegen Infektionskrankheiten eingehen (siehe Parish 1965). Obwohl biologische Schutzmechanismen in der einen oder anderen Form seit Jahrhunderten Anwendung finden und Edward Jenner möglicherweise nicht der erste war, der gegen Pocken impfte, bildeten Jenners Arbeiten die eigentliche Grundlage unseres modernen immunologischen Verfahrens.

Die Praxis der Impfung wurde etwa hundert Jahre lang praktiziert, bevor ihre Theorie verstanden wurde und bevor man begann, die Natur und die Ursachen der damit verbundenen Risiken zu erkennen. Während dieser Zeit entwickelte sich starker Widerstand gegen die Impfung, und eine kleine, aber einflussreiche Gruppe führte eine Kampagne der Verleumdung und vorsätzlichen Falschdarstellung energisch durch.

der Bevölkerung. Sie wird immer noch, wenn auch weniger energisch, von jenen getragen, die eher von Emotionen als von Vernunft geleitet werden; in den letzten Jahren ist der Widerstand gegen Massenimpfungen jedoch aus einer ganz anderen Quelle entstanden, nämlich von Wissenschaftlern, die nicht von Emotionen, sondern von Fakten geleitet werden.

In jedem wirklich demokratischen Land sind Opposition und Meinungsfreiheit Meinungen, die im Widerspruch zu denen der Mehrheit stehen, sind der Atem des Lebens, und es ist durchaus gesund, seit langem angewandte Vorgehensweisen von Zeit zu Zeit einer kritischen Prüfung zu unterziehen, damit nicht die zunehmende Zahl an Präzedenzfällen die Notwendigkeit ihrer Abschaffung verschleiern.

Mit diesen Vorträgen möchte ich weder gegen die Impfgegner kämpfen noch Partei ergreifen oder eine parteipolitische Haltung einnehmen, sondern ich möchte versuchen, nüchtern und ehrlich die Informationen darzulegen, die mir über die Gefahren einer Pockenimpfung und einer Immunisierung gegen andere Krankheiten vorliegen.

Terminologie

Hier darf ich vielleicht einen Augenblick abschweifen und auf die Thema der Terminologie. Streng genommen sollte der Begriff *Impfung*, abgeleitet vom lateinischen Wort „*vacca*“ für Kuh, auf die Verwendung von Impflymphe des Kalbes zum Schutz vor Pocken beschränkt sein. Doch wie bei vielen anderen Wörtern hat sich seine Bedeutung erweitert und bezeichnet mittlerweile nicht mehr nur das Einpflanzen von Impflymphe in die Haut, sondern auch das dahinterstehende Prinzip: den Schutz vor einer Infektionskrankheit durch die Induktion eines leichten Krankheitsanfalls.

Eine weitere Ausweitung hat dazu geführt, dass der Begriff *Impfung* auch auf die Einführung von toten Mikroorganismen oder deren Produkten in den Körper anstelle von lebenden Organismen angewendet wird, in der Hoffnung, dadurch dieselbe Art von Immunität zu stimulieren, wie sie normalerweise bei einem Ausbruch der Krankheit in ihrer normalen oder abgeschwächten Form entsteht.

Impfungen sind nur ein Beispiel für Immunisierung – und es ist fraglich, ob ihre strikte Beschränkung auf den Schutz vor Pocken noch gerechtfertigt ist, insbesondere da die Impfstofflymphe mittlerweile aus anderen Tierarten als Kälbern, wie Schafen und Büffeln, gewonnen wird. Ich werde daher den Begriff *Impfung* synonym für die aktive Immunisierung mit lebenden oder toten Mikroorganismen oder deren Produkten verwenden, um vor Infektionskrankheiten zu schützen.

Der Begriff *Impfung* ist enger gefasst und am besten, wenn auch keineswegs bezeichnet stets das Auftragen auf die Oberfläche oder die Injektion in das Gewebe eines lebenden Mikroorganismus oder die Übertragung eines lebenden Mikroorganismus in ein Kulturmedium aus Zellen oder unbelebtem Material. Der Begriff kann auch auf die Injektion toter Organismen ausgedehnt werden und kann dann anstelle einer *Impfung* verwendet werden. Man spricht daher von einer *Impfung* gegen Diphtherie, Keuchhusten oder Tetanus. Es ist jedoch zu beachten, dass die Begriffe „*Impfung*“ und „*Impfung*“ nicht synonym sind, da *Impfungen* oft nicht mit dem Ziel durchgeführt werden, vor einer Krankheit zu schützen, sondern sie tatsächlich zu übertragen.

Für die Einführung von Blut, Serum, Kochsalzlösung oder Medikamenten in das Gewebe, also von anderen Materialien als Mikroorganismen oder deren Produkten, sollte vorzugsweise der Begriff *Injektion* verwendet werden. Ich werde versuchen, zwischen *Impfung* und *Injektion* zu unterscheiden, da ich die besondere Bedeutung des Begriffs *Impfung* für wichtig halte. Ich werde mich jedoch wahrscheinlich gelegentlich schuldig machen, das Wort in seinem weiteren Sinne zu verwenden, und dafür

muss um die Lizenz der Inkonsequenz bitten, die allen gewährt werden sollte, die Regeln über Sprache aufstellen.

Um auf den Zweck dieser Vorlesungen zurückzukommen: Ich halte es für grundlegend, dass jeder Arzt, der einem Patienten ein Heilmittel anwendet, so weit wie möglich sowohl mit dessen schädlichen als auch mit seinen positiven Wirkungen vertraut ist. Dies gilt umso mehr für die Prophylaxe. Bei einem Patienten, der schwer krank ist oder in Gefahr ist, eine schwere Krankheit zu bekommen, können Risiken eingegangen werden, die bei einem gesunden Menschen niemals eingegangen werden sollten. Bei jeder prophylaktischen Arbeit sollte es eine Regel sein, einem gesunden Menschen niemals unnötig Schaden zuzufügen.

Die mit der Anwendung von Impfstoffen und Seren verbundenen Risiken sind nicht ausreichend bekannt. Unser Wissen darüber ist noch zu gering, und unser unvollständiges Wissen wird nicht weit verbreitet.

Dies wurde mir eindringlich bewusst, als ich 1965 auf einem Symposium zum Thema Immunisierung die Aussage eines Universitätsdozenten für Bakteriologie las, wonach die erste dokumentierte Katastrophe im Zusammenhang mit einer Impfung die sogenannte Lübecker Tragödie gewesen sei. Dass ein Gesundheitsbeamter die Risiken von Impfungen nicht erkannte, ist schon bedauerlich genug, doch dass ein medizinischer Bakteriologe die lange Reihe von Unfällen in den vierzig Jahren vor 1930 völlig ignorierte, erschien mir fast unglaublich, bis mir klar wurde, dass seine Unwissenheit auf das fast vollständige Fehlen von Informationen zu diesem Thema in den aktuellen Lehrbüchern der Bakteriologie zurückzuführen sein musste. Die Lehre daraus ist, wie wichtig es ist, jedes Thema aus einem historischen Blickwinkel zu betrachten, denn wenn wir die Fehler unserer Vorgänger nicht kennen und daraus nicht lernen können, laufen wir Gefahr, selbst noch größere Fehler zu begehen.

Die traurige Bilanz der Impfunfälle und ihrer Entstehungsgeschichte ist nicht vollständig. Weit gefehlt. Selbst wenn ich Zeit gehabt hätte, die gesamte einschlägige Literatur zu durchforsten, wäre ich nicht in der Lage gewesen, eine vollständige Bilanz zu ziehen. Dies liegt vor allem daran, dass viele Unfälle – vermutlich die meisten – nie veröffentlicht wurden, sei es aus Angst vor Schadensersatzforderungen, aus Angst, den Impfgegnern eine Waffe zu geben, oder aus anderen Gründen. Zugegeben, die meisten größeren Unfälle wurden gemeldet, aber selbst bei einigen wurde versucht, sie vor der Öffentlichkeit geheim zu halten. Von den sporadischen Unfällen dürften jedoch nur sehr wenige veröffentlicht worden sein. Der verstorbene Dr. JR

Hutchinson vom Gesundheitsministerium sammelte während der Kriegsjahre Aufzeichnungen über tödliche Immununfälle und war so freundlich, sie mir zu zeigen. Als ich sie sah, war ich ehrlich überrascht, als ich erfuhr, wie viele Zivilisten und Militärangehörige offenbar an den Folgen von Immunisierungsversuchen gegen die eine oder andere Krankheit gestorben waren. Doch nur wenige dieser Fälle wurden in den medizinischen Fachzeitschriften erwähnt.

Wenn man bedenkt, dass Dr. Hutchinsons Aufzeichnungen lediglich vier oder fünf Jahre umfassten und sich auf Großbritannien beschränkten, und dass in anderen Ländern – in Europa, Asien, Afrika, Amerika und Australien – vermutlich ein ähnlicher Anteil an Unfällen auftrat, und dass sich derartige Unfälle vermutlich schon seit sechzig oder siebzig Jahren ereignen, wird einem klar, welcher kleiner Anteil davon in der medizinischen Literatur dieser Welt überhaupt beschrieben werden kann.

Ich entschuldige mich daher nicht für die Unvollständigkeit meiner Aufzeichnungen. Ich bin mehr mit dem Mechanismus beschäftigt, durch den immunologische Unfälle entstanden sind, als mit ihrer Anzahl. Verbesserungen werden kommen

nicht aus der Betrachtung des Ausmaßes dieser Unfälle, sondern aus der Betrachtung der Art und Weise, wie sie hätten vermieden werden können.

Obwohl ich an einigen Stellen auf Dr. Hutchinsons Aufzeichnungen verweise, habe ich meine Zahlen fast ausschließlich aus veröffentlichten Dokumenten zusammengestellt. Mit ein oder zwei kleinen Ausnahmen habe ich die unveröffentlichten Aufzeichnungen des Ministeriums weder vor noch nach dem Zweiten Weltkrieg einbezogen. Wo veröffentlichte Berichte jedoch unvollständig oder gar nicht vorhanden waren, habe ich auf mir zugespielte private Informationen und Berichte zurückgegriffen, die zwar damals vertraulich waren, heute aber nicht mehr als solche gelten können.

Im Laufe meiner Lektüre bin ich zu dem Schluss gekommen, dass kein Impfstoff oder Antiserum kann als absolut sicher angesehen werden. Manche sind deutlich sicherer als andere, aber kein bisher verwendeter Impfstoff oder Antiserum war frei von Komplikationen oder Zwischenfällen der einen oder anderen Art. Soweit möglich, habe ich versucht, das Ausmaß der wahrscheinlichen Gefahr abzuschätzen. Doch allzu oft scheiterte ich, weil mir genaue Informationen über die Zahl der Betroffenen und der Risikogruppe fehlten. Sind Zähler und Nenner nicht bekannt, können quantitative Einschätzungen weit vom tatsächlichen Ergebnis abweichen. Zudem ist das Risiko selbst bei einem einzelnen Impfstoff nicht einheitlich. Es variiert unter anderem je nach Immunstatus und Verhalten der betroffenen Bevölkerung.

Die Tatsache, dass alle Formen der aktiven und passiven Immunisierung potenziell gefährlich sind, bedeutet nicht, dass ihre Anwendung verurteilt wird. Obwohl ich nicht die Absicht habe, die Vor- und Nachteile der einzelnen Impfstoffe oder Antiseren abzuwägen – teils, weil dies den Rahmen meiner vorliegenden Aufgabe sprengen würde, teils wegen der Unzulänglichkeit unseres Wissens, die ich gerade betont habe –, kann man wohl davon ausgehen, dass die meisten der bekannten immunologischen Schutzmittel, die wir verwenden, weit mehr nützen als schaden. Die Komplikationen und Unfälle, für die sie von Zeit zu Zeit verantwortlich sind, müssen als Preis betrachtet werden, den wir für den Schutz zahlen, den diese Mittel uns bieten. Es gibt keine Versicherung ohne Prämie. Unsere Aufgabe ist es, einen umfassenderen und umfassenderen Versicherungsschutz zu bieten und die Höhe der Prämie zu senken.

Vor diesem Hintergrund möchte ich auf die vielfältigen Komplikationen und unerwünschten Folgen von Impfungen aufmerksam machen. Sie sind zahlreich und häufig. Ich hoffe, dass meine Informationen das Bewusstsein von Medizinern für die potenziellen Gefahren von Impfungen schärfen und sie dazu veranlassen, zweimal nachzudenken, bevor sie ein möglicherweise verheerendes Risiko eingehen.

Ich beschränke mich auf den Menschen und möchte nicht auf die große Bandbreite der bei Tieren verwendeten Immunisierungsprodukte eingehen oder auf die schädlichen Auswirkungen von Bluttransfusionen oder der Verabreichung von Medikamenten oder auf die bei allen Injektionen üblichen Unfälle, wie z. B. eine abgebrochene Nadel, eine Verunreinigung der Einstichwunde, Ohnmacht oder Schock bei der behandelten Person oder Gewebeerletzungen, die bei der Verwendung eines Hochdruck-Injektors auftreten können (siehe Lenz 1966).

KLASSIFIZIERUNG VON UNFÄLLEN UND KOMPLIKATIONEN

Bevor ich die Komplikationen einer Impfung beschreibe, muss ich versuchen, sie zu klassifizieren. Dies ist sehr schwierig, und es ist mir bisher nicht gelungen, ein wirklich zufriedenstellendes System zu entwickeln.

Abbildung 1 zeigt lediglich eine Liste der gängigen Impfstoffe und Antisera nach ihrer Natur klassifiziert.

Ich habe sie hauptsächlich danach unterteilt, ob sie sich auf Bakterien oder Viren beziehen. Impfstoffe werden in Lebend- und Totimpfstoffe unterteilt, und die Totimpfstoffe werden nach der Art des verwendeten Produkts unterschieden. Antibakterielle Seren werden gegen ganze Organismen oder deren Toxine hergestellt; antivirale Seren nur gegen das gesamte Virus.

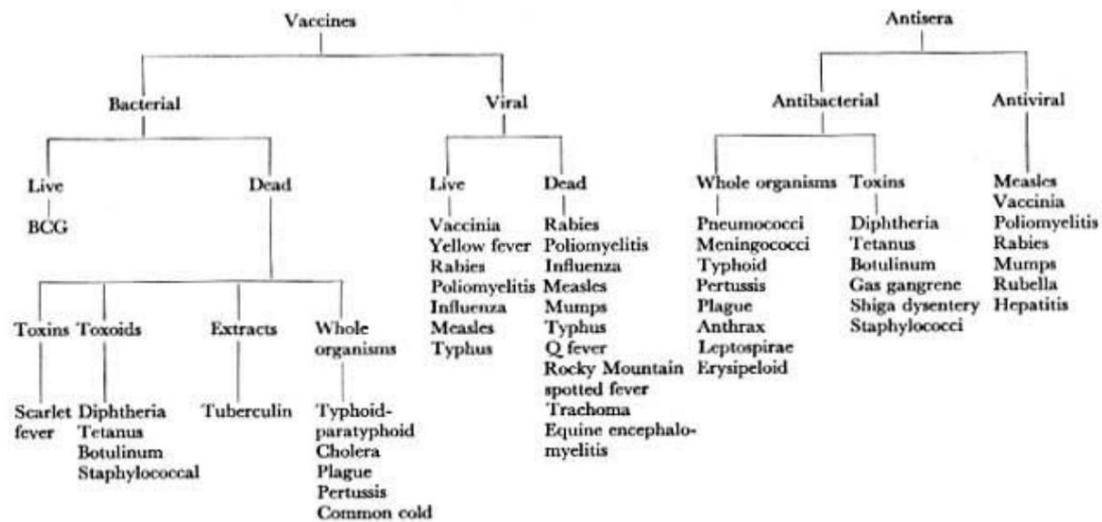


FIG. 1. Classification of vaccines and antisera.

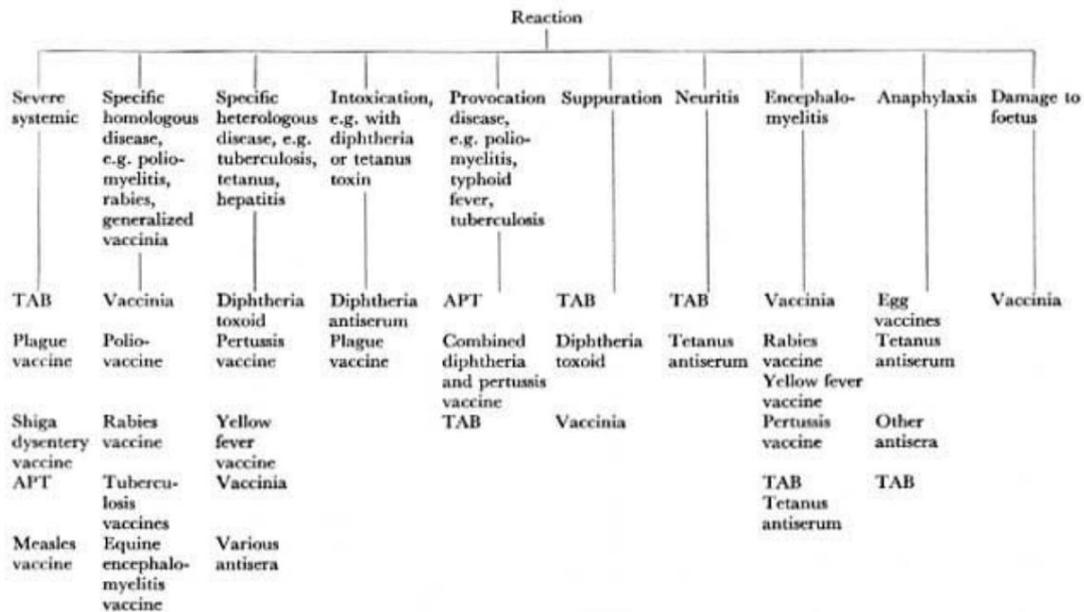
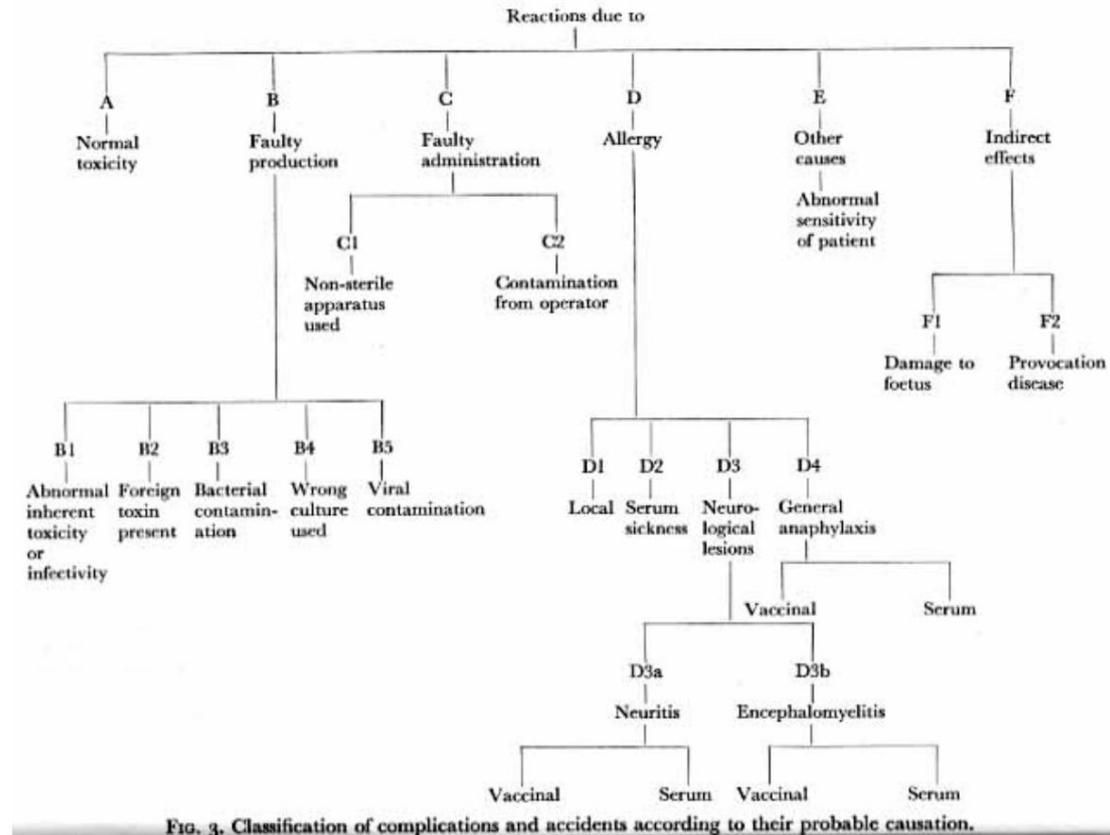


FIG. 2. Classification of complications and accidents according to the nature of the immunizing agent used.

In Abbildung 2 sind die verschiedenen Komplikationen und Unfälle nach der Art des verwendeten Immunisierungsmittels klassifiziert. Dies ist hilfreich, um zu erkennen, welche Art von Impfstoffen oder Antisera welche Komplikationen hervorrufen können, ist aber ansonsten wenig aufschlussreich. Die Bandbreite der Komplikationen ist groß und reicht von schweren, vorübergehenden Gesundheitsstörungen bis hin zu akuten oder chronischen Erkrankungen, die manchmal tödlich verlaufen. Indirekt kann auch der Fötus betroffen sein.

Eine bessere Klassifizierungsmethode ist in Abbildung 3 dargestellt. Dort sind die Komplikationen nach ihrer wahrscheinlichen Ursache klassifiziert. Dies liefert wertvollere Informationen als Abbildung 2, lässt aber den Einwand zu, dass unser Wissen über die Ursachen noch unvollständig ist und daher ein gewisses Maß an Vermutungen unvermeidlich ist. Zudem ist die Zuordnung einiger Komplikationen zu einer bestimmten Kategorie zwangsläufig willkürlich.



Sollten bakterielle Pyrogene beispielsweise unter „inhärenten
Ist es fair, neurologische Läsionen unter Allergien zu fassen? Sollten schwere und
manchmal tödliche Reaktionen nach einer TAB-Impfung als Folge einer normalen Toxizität
oder einer anormalen Empfindlichkeit des Patienten angesehen werden? Und
welche Kriterien sind anzuwenden, um eine anormale Empfindlichkeit des
Patienten aufgrund anderer Ursachen von einer allergischen Empfindlichkeit im Sinne des
Immunologen zu unterscheiden?

Wichtiger als die Feinheiten der Klassifizierung ist die Schwierigkeit,
Die Entscheidung, ob eine bestimmte Komplikation auf die Impfung zurückzuführen
oder rein zufällig ist, ist schwierig. Wie lässt sich beispielsweise feststellen, ob sechs
Fälle neurologischer Schäden, die nach der Impfung von 2,5 Millionen Menschen auftraten,
auf die Impfung zurückzuführen sind? Ohne Kontrollgruppe ist dies oft unmöglich.
Eine exakte Diagnose, insbesondere wenn sie durch histologische Autopsiebefunde
gestützt wird, kann hilfreich sein; doch allzu oft, insbesondere bei neurologischen Läsionen
bei Kindern, fehlt eine exakte Diagnose. Ich kann höchstens die Befunde dokumentieren
und angeben, wo mir der Zusammenhang von Ursache und Wirkung zweifelhaft erscheint.

Zu Referenzzwecken sind die Abbildungen 2 und 3 in Tabelle 1 zusammengefasst.
Diese zeigt nicht nur die Art der Verursachung einer bestimmten Komplikation, sondern
auch die Art des dafür verantwortlichen Schutzmittels.
In den folgenden Kapiteln werden die verschiedenen Unfälle und Komplikationen, die
in dieser Tabelle dargestellt sind, einzeln erwähnt.

TABLE 1. Complications and accidents classified according to probable causation and nature of agent involved

| Probable causation | Nature of complication | Nature of agent concerned |
|---|--|--|
| A. <i>Normal toxicity</i> | Severe local and constitutional reaction | TAB, plague vaccine, APT, measles vaccine, Shiga dysentery vaccine |
| B. <i>Faulty production</i> | | |
| B1 <i>Abnormal inherent toxicity or infectivity</i> | Diphtheritic intoxication | Diphtheria prophylactic |
| | Tetanus | Tetanus toxoid |
| | Rabies | Rabies vaccine |
| | Poliomyelitis | Poliomyelitis vaccine |
| | Equine encephalomyelitis | Equine encephalomyelitis vaccine |
| B2 <i>Foreign toxin present</i> | Measles | Live measles vaccine |
| | Meningo-encephalitis | Yellow fever vaccine |
| | Syphilis | Human vaccine lymph |
| B3 <i>Bacterial contamination</i> | Tetanus intoxication | Diphtheria antiserum |
| | Staphylococcal abscess | TAB |
| | | Diphtheria TAM |
| | | Tuberculin |
| | | Measles antiserum |
| Vaccinia | | |
| Tetanus | Plague vaccine | |
| | Diphtheria antiserum | |
| | Vaccinia | |
| Tuberculosis | Measles antiserum | |
| Severe constitutional reaction caused by pyrogens | TAB Stock vaccines | |
| B4 <i>Wrong culture used</i> | Tuberculosis | BCG (Lübeck) |
| B5 <i>Viral contamination</i> | Hepatitis | Yellow fever vaccine |
| | | Measles antiserum |
| | | Mumps antiserum |

TABLE 1—continued

| Probable causation | Nature of complication | Nature of agent concerned |
|---|--|--|
| <i>C. Faulty administration</i> | | |
| <i>C1 Use of non-sterile apparatus</i> | Tuberculosis | Diphtheria TAF Diphtheria-tetanus toxoid |
| | Staphylococcal toxæmia | Diphtheria toxoid |
| | Streptococcal abscesses | Diphtheria TAM |
| | Hepatitis | TAB |
| <i>C2 Contamination from operator</i> | | TAB |
| | Tuberculosis | Pertussis vaccine Diphtheria APT |
| | Streptococcal abscesses | Diphtheria APT Diphtheria TAM Diphtheria TAF |
| <i>D. Allergy</i> | | |
| <i>D1 Local allergy</i> | | APT |
| | Cyst formation | Alum-precipitated pertussis vaccine Oily influenza vaccines Diphtheria TAM |
| | Arthus phenomenon | Tetanus toxoid Tetanus antiserum Staphylococcal vaccines Diphtheria antiserum |
| <i>D2 Serum sensitivity</i> | Serum sickness | Tetanus antiserum Other antisera |
| <i>D3 Sensitivity of nervous system</i> | <i>D3a Neuritis</i> | |
| | Post-vaccinal | TAB |
| | Post-serum | Tetanus antiserum |
| | <i>D3b Encephalomyelitis</i> | |
| | Post-vaccinal | Vaccinia Rabies vaccine Pertussis vaccine Typhoid fever vaccine Poliovaccine |
| | Post-serum | Tetanus antiserum |
| <i>D4 General anaphylaxis</i> | Acute anaphylactic reaction, sometimes fatal | Various vaccines Tetanus antiserum Diphtheria antiserum Streptococcal antiserum Pneumococcal antiserum |

| | | |
|--|--------------------------------------|--|
| <i>E. Other causes</i> | | |
| <i>Abnormal sensitivity of patient</i> | Tuberculosis | BCG |
| | Lupus | Vole vaccine |
| | Generalized vaccinia | |
| | Eczema vaccinatum | Vaccinia |
| | Chronic progressive vaccinia | |
| | Miscellaneous reactions and death | TAB Pertussis vaccine Stock vaccines Yellow fever vaccine Rabies vaccine |
| <hr/> | | |
| <i>F. Indirect</i> | | |
| <i>F1 Damage to foetus</i> | Abortion or congenital abnormalities | Vaccinia |
| <i>F2 Provocation disease</i> | Poliomyelitis | APT Combined diphtheria-pertussis vaccine TAB |
| | Tuberculosis | Stock vaccines Tuberculin |
| | Typhoid fever | TAB |
| | Trench fever | TAB |

3

NORMALE TOXIZITÄT: EINFACHE REAKTIONEN AUF BAKTERIEN IMPFUNGEN

Wie bereits unter „Klassifizierung“ erwähnt, ist es manchmal schwierig zu entscheiden, in welche Kategorie eine bestimmte Reaktion einzuordnen ist. Wo die Grenze zwischen einer einfachen und einer komplizierten Reaktion zu ziehen ist, muss bis zu einem gewissen Grad eine Frage der individuellen Meinung sein.

Aus praktischen Gründen kann eine einfache Reaktion als eine Reaktion definiert werden, die bei der Mehrheit der geimpften Personen in unterschiedlichem Ausmaß auftritt, mit lokalen und konstitutionellen Störungen einhergeht, die nicht länger als ein paar Tage anhalten, und keine lokalen Gewebeerstörungen oder andere allgemeine Symptome als die bei einer fieberhaften Erkrankung üblichen verursacht. Negativer und spezifischer ausgedrückt handelt es sich um eine Reaktion, die frei von Eiterung oder dem Eindringen fremder Mikroorganismen ist, weder mit Abszessbildung noch mit Geschwüren einhergeht, nicht durch Toxämie, lokale oder allgemeine anaphylaktische Phänomene oder schwere Störungen des Herz-Kreislauf-, Nerven-, Skelett-, Urogenital- oder anderer wichtiger Körpersysteme gekennzeichnet ist, niemals tödlich ist und keine Behinderung hinterlässt.

Diese Definitionen sind unvollständig und bedürfen einer näheren Erläuterung. Beispielsweise bezieht sich die Aussage, dass die Reaktion bei der Mehrheit der Geimpften in unterschiedlichem Ausmaß auftritt, auf einen normalen, ordnungsgemäß hergestellten Impfstoff. Die Beschränkung der durch den Impfstoff verursachten Störungen auf wenige Tage gilt für Totimpfstoffe, nicht jedoch für alle Lebendimpfstoffe. Pockenimpfungen beispielsweise verursachen drei Wochen lang anhaltende Hautläsionen, die mit einer gewissen Zerstörung und Geschwürbildung des Gewebes einhergehen. Dies ist jedoch die Reaktion, die die meisten gesunden Menschen erleben. Erst wenn sie darüber hinausgeht und fortschreitende Geschwürbildung, generalisierte Vakzinitis oder neurologische Symptome verursacht, gilt die Reaktion als kompliziert. Die Reaktion auf einen Lebendimpfstoff gegen Masern reicht von leichten Allgemeinstörungen bis hin zu einem echten Masernanfall, der jedoch in seiner Schwere abgeschwächt ist (siehe Katz *et al.* 1960, Goffe *et al.* 1963). Ist dies eine einfache oder eine komplizierte Reaktion? Da sie bei einem beträchtlichen Anteil der Geimpften auftritt und da sie weder von anderen Krankheitserscheinungen begleitet noch gefolgt wird, ist sie wahrscheinlich, ähnlich wie die Reaktion auf einen Pockenimpfstoff, als einfache Reaktion zu betrachten. Der BCG-Impfstoff verursacht im Allgemeinen eine geringfügige Ulzeration der Haut, die als normale Reaktion angesehen werden kann. Wenn diese jedoch von einer schweren Lymphadenitis, einer generalisierten Invasion des Körpers, Erythema nodosum oder Lupus vulgaris begleitet oder gefolgt wird, muss die Reaktion als kompliziert eingestuft werden.

Die Unkenntnis der genauen Ursache der Reaktion erschwert die Einordnung zusätzlich. Ein Beispiel hierfür ist die Bildung steriler Abszesse oder, wie manche es nennen, Zysten. Diese treten häufig nach der Injektion von Impfstoffen mit Alaun oder verschiedenen öligen Adjuvantien auf und werden nur bei einer Minderheit der injizierten Personen beobachtet. Teilweise deshalb und teilweise, weil Grund zur Annahme besteht, dass es sich um eine allergische Reaktion handelt, wird sie wohl am besten als komplizierte Reaktion klassifiziert.

KLINISCHE MANIFESTATIONEN EINER EINFACHEN REAKTION

Eine einfache lokale Reaktion äußert sich in einer unterschiedlich starken Entzündung, die sich innerhalb weniger Stunden manifestiert. Die Injektionsstelle ist gerötet, manchmal geschwollen oder verhärtet, leicht schmerzhaft und empfindlich. Das Gliedmaß ist steif und unangenehm, und es kann zu einer Lymphangitis und einer Vergrößerung der regionalen Lymphknoten kommen. Bei einer schweren Reaktion können sich Rötung und Schwellung mehrere Zentimeter um die Injektionsstelle herum ausbreiten; bei sehr schweren Reaktionen kann der gesamte Arm von der Schulter bis zum Handgelenk gerötet, geschwollen, schmerzhaft und so steif sein, dass Bewegungen nahezu unmöglich sind. Normalerweise tritt innerhalb von ein bis zwei Tagen eine Regression ein, und der Arm normalisiert sich wieder. Bei schweren Reaktionen kann es jedoch vier bis fünf Tage dauern, bis sie abklingen.

Konstitutionell ist die Reaktion durch Fieber gekennzeichnet – selten über 38 oder 38,3 °C – Unwohlsein, leichte Rücken- und Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Apathie, Appetitlosigkeit und manchmal Erbrechen. Die Symptome treten innerhalb weniger Stunden nach der Injektion auf, erreichen ihren Höhepunkt nach 24 bis 48 Stunden und klingen dann allmählich ab. Bei den meisten Reaktionen kann der Patient seinen gewohnten Tätigkeiten nachgehen, bei schweren Reaktionen ist er jedoch ein bis zwei Tage bettlägerig, ähnlich wie bei einer leichten Grippe.

Faktoren, die die Reaktion beeinflussen

Die Art des Erregers ist einer der Hauptfaktoren, die die Häufigkeit und das Ausmaß der Reaktion beeinflussen. Der Typhus-Paratyphus-Impfstoff (TAB) gehört zu den wirksamsten Impfstoffen im allgemeinen Gebrauch, Cholera-Impfstoff und Tetanustoxoid gehören zu den schwächsten, und der Keuchhusten-Impfstoff liegt dazwischen. Die Toxizität des Impfstoffs wird hauptsächlich durch die chemische Zusammensetzung des Erregers bestimmt, beispielsweise durch das Lipopolysaccharid des Typhusbazillus oder die Phosphatidfraktion des Tuberkelbazillus. Der Shiga-Ruhr-Impfstoff und einige Pestimpfstoffe erwiesen sich als so toxisch, dass ihre Verwendung eingestellt werden musste.

Auch die Zusammensetzung des Impfstoffs spielt eine Rolle. Impfstoffe mit Alaun, wie beispielsweise das Alaun-präzipitierte Toxoid (APT) des Diphtherie-Bazillus, lösen eine stärkere Reaktion aus als Impfstoffe mit einfachem formolisiertem Toxin; andererseits kann Aluminiumphosphat die Reaktion auf einen salzhaltigen Grippeimpfstoff abschwächen. Emulgierte Impfstoffe in Mineralöl werden langsam resorbiert und verursachen gelegentlich einen chemischen Abszess, lösen aber insgesamt weniger Reaktionen aus als einfache Kochsalzimpfstoffe. Kombinationsimpfstoffe sind, sofern sie in der gleichen Gesamtdosis verabreicht werden, nicht unbedingt toxischer als Einzelimpfstoffe. Die von ihnen ausgelöste Reaktion wird durch die giftigste Komponente des Impfstoffs bestimmt; enthalten sie jedoch Alaun, können einige von ihnen, wie der kombinierte Diphtherie-Keuchhusten-Impfstoff, die Abwehrkräfte des Körpers schwächen und zur Aktivierung einer latenten Infektion führen – dem sogenannten Provokationseffekt (siehe S. 265).

Lenz (1966) ist der Meinung, dass Alaun selbst reizend wirkt und dass alauhaltige Impfstoffe immer intramuskulär verabreicht werden sollten. Er erwähnt den Fall eines Soldaten, der nach der Injektion eines alauhaltigen Tetanustoxoids mittels eines Hydrosprays über ein Jahr lang an einer chronisch nässenden Wunde litt. Der Jet-Injektor gewährleistet keine zuverlässige intramuskuläre Verabreichung des Impfstoffs und sollte daher nicht für alauhaltige Impfstoffe verwendet werden. Bei Verwendung einer Spritze sollte die Nadel außerdem vor der Injektion abgewischt werden, um eine Kontamination des Fettgewebes mit Alaun zu vermeiden.

Impfstoffe aus in Eiern gezüchteten Viren können bei Personen, die empfindlich auf Hühnereiweiß reagieren, eine Reaktion hervorrufen. Wiederholt verabreichte Impfstoffe können den Patienten für bestimmte Bestandteile des Organismus oder der

Medium, in dem es suspendiert ist. Ebenso können Impfstoffe, die Pferdeserum enthalten, wie beispielsweise die Toxoid-Antitoxin-Flocken (TAF) des Diphtherie-Bazillus, bei Personen, die empfindlich auf Pferdeserum reagieren, eine Reaktion hervorrufen. Dies alles sind Beispiele für Allergien (siehe S. 136).

Die Reaktion variiert je nach Injektionsweg. Aluminium-Präzipitierte und in Mineralöl emulgierte Impfstoffe werden am besten intramuskulär injiziert. Die intradermale Injektion des TAB-Impfstoffs führt zu einer geringeren Reaktion als die subkutane, selbst bei gleicher Dosierung. Die schwersten Reaktionen treten nach intravenöser Injektion auf. Dieser Weg wird bewusst gewählt, wenn zu therapeutischen Zwecken ein Proteinschock erzeugt werden soll.

Das verabreichte Impfstoffvolumen bestimmt die Stärke der durch die Injektion verursachten Schmerzen. Lepine (1961) stellte beispielsweise fest, dass die unmittelbaren Beschwerden nach der Injektion von 40.000×10^6 Keuchhustenbazillen in 0,5 ml geringer waren als nach der Injektion von 20.000×10^6 in 1 ml. Die lokalen und allgemeinen Reaktionen nach 24 Stunden waren jedoch gleich, was darauf hindeutet, dass die unmittelbaren Beschwerden auf eine Gewebedehnung zurückzuführen waren.

Im Großen und Ganzen ist der Arm dem Oberschenkel vorzuziehen (Gray und Cartwright 1952), da er weniger anfällig für Sepsis ist. Das Gesäß sollte am besten vermieden werden. Wenn große Mengen injiziert werden müssen, wie bei der Tollwutimpfung, sollte das lockere Gewebe des Bauches gewählt werden.

Säuglinge und Kleinkinder reagieren im Allgemeinen weniger stark als ältere Kinder und Erwachsene. Dies kann teilweise darauf zurückzuführen sein, dass in den ersten Lebensjahren keine Allergie gegen die üblichen Bestandteile von Impfstoffen besteht.

Reaktionen sind oft sehr wechselhaft. Manchmal reagiert ein Proband heftig auf die erste Injektion, aber nicht auf eine zweite, ein oder zwei Wochen später. Ein anderer Proband reagiert auf die zweite Injektion, aber nicht auf die erste. Jemand reagiert auf beides, ein anderer auf keines von beiden. Da so viele verschiedene Faktoren das Auftreten und den Grad der Reaktionen beeinflussen, ist es offensichtlich unmöglich, Zahlen zur Häufigkeit anzugeben. Jeder Impfstoff muss individuell betrachtet werden. Dennoch sind die Unterschiede zwischen verschiedenen Populationen und verschiedenen Beobachtern so groß, dass ein Vergleich der Zahlen oft irreführend ist. Um die Toxizität verschiedener Impfstoffe zu vergleichen, muss eine mehr oder weniger homogene Population untersucht und alle Reaktionen von einem einzigen Beobachter erfasst und aufgezeichnet werden. (Zu Reaktionen auf verschiedene Impfstoffe siehe Edsall 1946, Bericht 1966.)

4

FEHLERHAFTHE PRODUKTION: Inhärente Toxizität oder Infektiosität

Inhärente Toxizität

Fast alle dokumentierten Fälle, in denen sich der Impfstoff als inhärent toxisch erwies, erfolgten nach der Anwendung von Diphtherie-Prophylaxemitteln und standen fast immer im Zusammenhang mit der Injektion eines Toxin-Antitoxin-Gemisches (TAM). Dieses Prophylaxemittel wurde erstmals allgemein zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie eingesetzt. Aufgrund der erforderlichen Sorgfalt bei der Herstellung – insbesondere hinsichtlich des genauen Unterneutralisationsgrads des Toxins und der Instabilität des Gemisches – ist es eines der am wenigsten zufriedenstellenden Mittel. Nach mehreren Unfällen wurde klar, dass Diphtherie-Toxin eine zu gefährliche Substanz ist, um es Menschen zu injizieren, selbst wenn es mit einem Antitoxin neutralisiert wurde.

Die Einführung des formolisierten Toxins durch Glenny und seine Kollegen in Großbritannien (Glenny und Südmersen 1921, Glenny und Hopkins 1923) sowie durch Ramon in Frankreich (1923, 1928) unter dem Namen Anatoxin änderte die Lage, da es den Ersatz von Toxoid durch Toxin ermöglichte. Die Erkenntnis, dass Formoltoxoid (FT) allein ein gutes Immunisierungsmittel ist, führte rasch zur Aufgabe der Toxoid-Antitoxin-Mischung. Diese wird heute nur noch in Form von Toxoid-Antitoxin-Flocken (TAF) zur Immunisierung von Erwachsenen oder anderen Personen verwendet, die wahrscheinlich zu stark auf Formoltoxoid oder Alaun-präzipitiertes Toxoid (APT) reagieren.

Seit der Einstellung der Verwendung von Toxin-Antitoxin-Mischungen wurden nur wenige Unfälle infolge einer Diphtherie-Impfung registriert. Wie der sehr schwere Unfall in Kyoto im Jahr 1948 gezeigt hat (siehe S. 38), kann es jedoch immer noch zu Problemen kommen, wenn der Formolisierungsprozess bei der Herstellung des Toxoids nicht ausreichend kontrolliert wird.

Die in diesem Kapitel aufgezeichneten Vorfälle sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

TABLE 2. Inherent toxicity or infectivity of vaccines

| Type of illness | Vaccine | Incident | Number affected | Number of deaths |
|---------------------------|-------------------------------------|---|--------------------|------------------|
| Diphtheritic intoxication | TAM | Dallas, Texas, 1919 | 120 or more | 10 |
| Diphtheritic intoxication | TAM | Belgium 1922 | 1 | 1 |
| Diphtheritic intoxication | TAM | Concord and Bridgewater, Mass., 1924 | 43 | 0 |
| Diphtheritic intoxication | TAM | Baden 1924 | 17 | 7 |
| Diphtheritic intoxication | Anatoxin | Tashkent 1926 | 14 | 12 |
| Diphtheritic intoxication | Anatoxin | Medellin, Colombia, 1930 | 48 | 16 |
| Diphtheritic intoxication | Anatoxin | Italy 1933 | Several hundred | over 30 |
| Diphtheritic intoxication | APT | Kyoto, Japan, 1948 | 606 | 68 |
| Tetanus intoxication | Tetanus toxoid | Europe | not known | not known |
| Poliomyelitis | Kolmer's | | | |
| | Poliomyelitis | USA 1935 | 10 | 5 |
| Poliomyelitis | Brodie's | | | |
| | Poliomyelitis | USA 1935 | 2 | 1 |
| Poliomyelitis | Cutter's | | | |
| | Poliomyelitis | USA 1955 | 260 | 10 |
| | | | including contacts | |
| Poliomyelitis | Lederle-Cox | | | |
| | poliomyelitis | West Berlin 1960 | ??? | |
| Meningo-encephalitis | Yellow fever | Several, mainly in West Africa and Brazil | Several hundreds | not known |
| Encephalomyelitis | Venezuelan equine encephalomyelitis | 1954 | 14 | 0 |
| Rabies | Rabies, Pasteur's or Högyes | Miscellaneous | at least 30 | 30 |
| Rabies | Rabies, Fermi's | Fontaleza, Ceará, Brazil, 1960 | 18 | 18 |

DIPHThERIE-PROPHYLAKTIK: FREIES TOXIN IM IMPFSTOFF

Dallas, Texas, 1919

Dieser Vorfall wird ausführlich beschrieben, nicht nur, weil es sich chronologisch gesehen um den ersten Fall handelte, bei dem eine prophylaktische Impfung gegen Diphtherie zu einer Reihe von Todesfällen führte, sondern auch, weil es aufgrund ungewöhnlich gut dokumentierter privater Informationen möglich ist, relativ umfassend über die Auswirkungen des freien Toxins auf nicht immunisierte Kinder zu berichten.

Die Stadt Dallas begann am 23. Oktober 1919 mit der Verabreichung eines Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Gemisches (TAM). Zwischen diesem Datum und dem 12. November verabreichte das Notfallkrankenhaus über 300 Injektionen ohne Nebenwirkungen. Am 12. und 13. November führten jedoch mehrere Injektionen, sowohl von privaten als auch von städtischen Ärzten, zu schweren Reaktionen. Diese wurden alle auf die Verwendung einer bestimmten Charge TAM eines bestimmten Herstellers zurückgeführt. Andere Chargen desselben Herstellers und anderer Hersteller erwiesen sich als unschädlich.

Es scheint keine Aufzeichnungen über die Gesamtzahl der Kinder zu geben, die die giftige Dosis erhielten. Einem Bericht (Bericht 1919) zufolge wurden mehrere hundert Dosen verabreicht, woraufhin 40 schwere Reaktionen auftraten. Der Amtsarzt gab an, dass über 50 schwere Reaktionen gemeldet wurden; die tatsächliche Zahl dürfte jedoch viel höher gewesen sein, da eine spezielle Studie mit 120 Fällen durchgeführt wurde, die vermutlich nicht alle Fälle umfasste. Von diesen 120 Fällen zeigten 96 lokale und konstitutionelle Reaktionen; die übrigen waren vermutlich immun gegen Diphtherie und erlitten keine gesundheitlichen Folgen.

Von den 96 Reaktionen waren zehn sehr schwer und führten zum Tod; 74 waren schwer und zwölf mittelschwer. Sieben der zehn verstorbenen Kinder erlagen der Krankheit während der Phase der akuten Toxämie, also innerhalb von etwa zwei Wochen; die anderen drei starben 31, 39 und 46 Tage nach der Injektion an Lähmungen der Atemmuskulatur und möglicherweise des Herzens.

Dr. WH Park, der gebeten wurde, die toxische Impfstoffcharge zu testen, berichtete am 5. Dezember, dass er freies Diphtherie-Toxin in

eine Menge, die über 50-mal so hoch war wie die zulässige Menge; selbst 0,1 ml des Produkts erwiesen sich für ein 250 Gramm schweres Meerschweinchen als tödlich. Obwohl in keinem der tödlichen Fälle eine Obduktion durchgeführt wurde, gibt es allen Grund zu der Annahme, dass der Tod auf eine spezifische Diphtherie-Toxizität zurückzuführen ist.

Die geimpften Kinder waren zwischen 1 und 18 Jahre alt, die Todesfälle betrafen jedoch ausschließlich Kinder zwischen 1 und 5 Jahren. Elf dieser Kinder erhielten drei bis 15 Tage nach der Injektion 1000 Einheiten Antitoxin.

Fünf der elf Patienten starben, zwei von ihnen waren zu diesem Zeitpunkt praktisch im Sterben. Bei den übrigen sechs Patienten wurde dem Antitoxin eine positive Wirkung zugeschrieben, da es die Schwere der lokalen Reaktion linderte und die Heilung des Geschwürs förderte.

Klinische Vorgeschichte. Die klinischen Verläufe der 96 Fälle waren nahezu einheitlich. Das erste Symptom war ein starkes Brennen unmittelbar an der Injektionsstelle. Dieses verstärkte sich in den folgenden zwei bis acht Stunden zu einem quälenden Schmerz. Es ging mit lokalen Schwellungen und in der Regel Übelkeit und Erbrechen einher.

Die Schwellung begann an der Injektionsstelle über dem Ansatz des Deltamuskels und breitete sich rasch nach oben und unten aus. Arm und Unterarm wuchsen auf das Zwei- bis Dreifache ihrer normalen Größe, auch Handgelenk, Hand und Finger waren betroffen. Nach oben hin betraf die Schwellung den Schultergürtel und in geringerem Maße die Halsregion. Bei einigen Kindern breitete sie sich auf Brust und Rücken der gegenüberliegenden Körperseite aus. Die generalisierte Schwellung ging mit einer akuten Lymphangitis einher, bei der sich gerötete, entzündliche Streifen mit einer scharfen Abgrenzungslinie von der Injektionsstelle in alle Richtungen erstreckten. Die Schwellung begann etwa am sechsten oder siebten Tag abzuklingen und bildete sich relativ schnell zurück.

Etwa 24 bis 48 Stunden nach der Injektion bildeten sich im geschwollenen Bereich pemphigusähnliche Bläschen. Sie platzten, sonderten teilweise eine Flüssigkeit ab, die auf der normalen Haut brannte, und füllten sich wieder. Die Flüssigkeit selbst war steril. Schwellung und Bläschenausschlag klangen gleichzeitig ab und hinterließen einen rohen, entblößten Bereich von 6–12 Quadratzoll oder mehr, dessen Zentrum von einer zerfetzten, übelriechenden, brandigen Gewebemasse eingenommen wurde, die sich später ablöste. Das Ablösen der Haut hinterließ einen schmerzhaften, granulierten Bereich, der 2 bis 2,5 Monate anhielt, bevor die Heilung und der Wundverschluss einsetzten.

Von den Allgemeinsymptomen waren Erbrechen und Verstopfung die beiden belastendsten. Das Erbrechen trat periodisch oder zyklisch auf, wurde durch Nahrungs- oder Medikamentengaben verstärkt und hielt an, bis die lokale Schwellung abgeklungen war. Die Verstopfung war hartnäckig und aufgrund des Erbrechens schwer zu behandeln. Sie trat früh auf und hielt drei bis vier Monate an. Die Temperatur stieg auf 38,3 °C (101 °F) an, der Herzschlag beschleunigte sich, der Urin enthielt Eiweiß und Zylinder, und die Leukozytenzahl im Blut erreichte 12.000 bis 24.000 pro cm³.

Die späteren klinischen Erscheinungen lassen sich am besten unter den verschiedenen Systemen beschreiben.

Kreislaufsystem. Etwa am 9. oder 10. Tag begann das Herz Anzeichen von Beschwerden zu zeigen. Die Herzfrequenz beschleunigte sich von 130 auf 150 Schläge pro Minute, und der Rhythmus wurde unregelmäßig mit abwechselnder Verlangsamung und Beschleunigung. Die Herzbeschwerden hielten von der Mitte der 2. bis zum Ende der 8. oder 10. Woche an, wobei die Rhythmusunregelmäßigkeit als letztes Anzeichen verschwand. Die Pulsdrücke lagen alle im Normbereich, und die Reaktionen auf

Die Funktionstests waren normal, was die Beobachter darauf schließen ließ, dass die Herzsymptome eher vasomotorischen als myokardialen Ursprungs waren.

Neuromuskuläres System. Alle Patienten litten an einer partiellen Lähmung einer oder mehrerer Muskelgruppen. Zuerst waren die Ziliarmuskeln betroffen, was zu verschwommenem Sehen und weit erweiterten Pupillen führte. Dies begann etwa Mitte bis Ende der 3. Woche, gefolgt von einer Gaumenlähmung in der 4. Woche, einer Lähmung der Atemmuskulatur von der 3. bis zur 6. Woche, einer Lähmung der äußeren Augen-, Hals- und Rückenmuskulatur in der 6. Woche, einer Lähmung der Arm- und Handmuskulatur von der 6. bis zur 7. Woche, einer Lähmung der Augenlidmuskulatur von der 7. Woche, einer Lähmung der Zungenmuskulatur von der 8. Woche und einer Lähmung der unteren Extremitäten von der 8. bis zur 9. Woche. Alle Patienten zeigten einen Verlust der Akkommodationsfähigkeit, fehlende Kniesehnen, eine partielle Lähmung der unteren Extremitäten und Druckschmerzhaftigkeit der Interkostal-, Brachial-, Radial- und hinteren Schienbeinnerven. Abgesehen von gelegentlichem Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Jucken traten keine Störungen der Sinnesnerven auf. Der Geist blieb selbst in den tödlichen Fällen aktiv und wach.

Die Symptome, die auf das neuromuskuläre System zurückzuführen sind, Die Symptome blieben etwa drei Wochen lang unverändert und verschwanden in der Reihenfolge ihres Auftretens und mit etwa der gleichen Geschwindigkeit. Im Durchschnitt dauerte die Genesung 18 bis 20 Wochen.

Betroffen waren im Allgemeinen die motorischen Nerven, primär das sympathische System und sekundär das allgemeine Nervensystem. Die Streckmuskelgruppen litten stärker als die Beugemuskeln. Auffällig war die umgekehrte Beziehung zwischen der lokalen Reaktion und den paralytischen Folgen. Ältere Patienten, die nicht ans Bett gefesselt waren, zeigten einen stärkeren Grad der Lähmung als Patienten, die mit absoluter Ruhe behandelt wurden.

Einige Kinder litten in der 5. bis 7. Woche unter einem Gürtelrose-ähnlichen Hautausschlag, insbesondere im Bereich der größeren Gelenke und an den Streckseiten.

Rückblick. Es besteht kein Zweifel, dass dieser Unfall auf das Vorhandensein von freiem Diphtherie-Toxin in einer bestimmten TAM-Charge zurückzuführen ist. Untersuchungen in der Fabrik ergaben keinen Hinweis auf den Fehler, oder, falls doch, wurde die Ursache des Fehlers nie offengelegt. Möglicherweise lag ein Fehler bei der Kennzeichnung oder in den Testaufzeichnungen vor, sicher ist jedoch, dass diese Charge freies Toxin enthielt. Es könnte sein, wie Forbes (1927) behauptet, dass dem Antitoxin während der Herstellung Toxin in zwei getrennten Portionen zugesetzt wurde, wodurch das Danysz-Phänomen ignoriert wurde. Leider gibt Forbes nicht an, woher er diese Information hat, und da ich keine weiteren Aufzeichnungen darüber finden konnte, muss sie als unbestätigt gelten.

Belgien 1922.

Dieser Vorfall, von dem nur ein Kind betroffen war, ist nicht vollständig dokumentiert, und die hier gegebene Beschreibung, die teilweise auf veröffentlichten Dokumenten (Boeckel 1928) und teilweise auf privaten Informationen basiert, ist bedauerlicherweise unvollständig.

Während einer Immunisierungskampagne in Belgien Anfang 1922 wurde einem 14-jährigen Kind versehentlich 1 ml Diphtherie-Toxin aus einer Ampulle subkutan injiziert. Das Toxin war offenbar versehentlich in eine Toxin-Antitoxin-Mischung geraten. Die minimale tödliche Dosis für ein 250-g-Meerschweinchen betrug 0,01–0,008 ml. Das Kind muss also etwas über 100 Meerschweinchen-MLD erhalten haben.

Zwei bis drei Stunden nach der Injektion erlitt das Kind schwere lokale Schmerzen. Am nächsten Tag gab es eine rötlich-violette Schwellung

rund um die Injektionsstelle, die bis zum sechsten Tag weiter zunahm. Die allgemeinen Symptome waren in den ersten beiden Tagen stark ausgeprägt, ließen jedoch nach dem dritten Tag nach. Das Kind starb am siebten Tag an einer Herzlähmung.

Concord und Bridgewater, Massachusetts, 1924. Kurz

gesagt: Zwei Chargen Diphtherie-TAM, hergestellt vom Massachusetts Antitoxin and Vaccine Laboratory, die die üblichen Labortests zufriedenstellend bestanden hatten, verursachten bei der Injektion bei Kindern in Concord und Bridgewater schwere lokale und allgemeine Reaktionen, die jedoch nicht tödlich verliefen. Die beiden fraglichen Chargen, von denen Teile in der Vorwoche ohne Probleme verwendet worden waren, waren inzwischen giftig geworden, offenbar durch Gefrieren während der damals herrschenden kalten Witterung (Bericht 1924). Im Einzelnen waren die Fakten wie folgt.

Eintracht

Am Montag, dem 21. Januar 1924, wurden vier 20-ml-Flaschen der Charge 100 T mit einer Mischung aus 1 L und Diphtherietoxin-Antitoxin von Boston zum Gesundheitsamt in Concord verschickt, wo sie am nächsten Tag eintrafen. Es gibt allen Grund zur Annahme, dass das Paket während des Transports Temperaturen von mehreren Grad unter dem Gefrierpunkt ausgesetzt war. Nach der Ankunft wurde das Material im Kühlschrank aufbewahrt. Am Morgen des Dienstags, dem 29., wurden vier Fläschchen nach dem Auftauen des gefrorenen Inhalts von einem Privatarzt verwendet, um 23 Kindern in der örtlichen Akademie eine Injektion zu verabreichen. Die verabreichte Dosis betrug 1 ml. An diesem Abend waren 21 der Kinder unruhig und schliefen schlecht. Am nächsten Tag litten sie unter allgemeinem Unwohlsein, Fieber, Erbrechen und Druckschmerz im Arm. Die beiden Kinder, die nicht abnormal reagierten, hatten einige Wochen zuvor ein oder zwei Dosen TAM erhalten und waren vermutlich dadurch immun geworden.

Die lokale Reaktion bestand aus anfänglichen Schmerzen an der Injektionsstelle. Einige Stunden später folgten schmerzhafte Schwellungen und Rötungen. Die Injektionen waren am Ansatz des Deltamuskels verabreicht worden. Als Professor Zinsser die Arme vier Tage später untersuchte, waren sie auf fast das Doppelte ihrer normalen Größe geschwollen, und die Haut war dunkelrot und gespannt, mit einem Ödem, das sich von der Schulter bis knapp unter den Ellenbogen erstreckte. Bei einigen Kindern erreichte das Ödem, wenn auch nicht die Rötung, den Hals und die Brust sowie die Hand und Finger darunter. Das Ödem breitete sich nach vier Tagen immer noch aus. In einigen Fällen zeigte der Bereich um die Injektionsstelle Anzeichen einer beginnenden Nekrose, und in vielen Fällen waren große, bis zu drei Zoll oder mehr große, mit einer gelblichen Flüssigkeit gefüllte Bläschen sichtbar.

Im Allgemeinen war der Puls schnell, der Geisteszustand wachsam, die Pupillen waren etwas erweitert, reagierten aber auf Licht, der Patellarreflex war übertrieben oder fehlte praktisch, und es bestand eine schwere Verstopfung.

Auf Empfehlung von Professor Zinsser wurde entschieden, kein Antitoxin zu verabreichen, hauptsächlich weil Zweifel bestanden, ob es nach vier oder fünf Tagen noch irgendeinen Nutzen bei der Neutralisierung des bereits im Gewebe fixierten Toxins hätte und teilweise auch, um eine weitere Verschlimmerung des Leidens der Kinder durch die Entstehung einer Serumkrankheit zu vermeiden.

Das Ergebnis war zufriedenstellend. Die konstitutionellen Symptome ließen nach und die lokalen Reaktionen verschwanden allmählich (Kelley 1924).

Die verwendete TAM-Charge stammte aus einer Charge von 240 Fläschchen mit je 20 ml und 1580 Ampullen mit je 1 ml Inhalt. Sie wurde nach der vom US-Hygielabor empfohlenen Methode hergestellt. Fünf Fläschchen wurden an das Hygielabor geschickt.

Washington und hatte die üblichen Labortests zufriedenstellend bestanden. Insgesamt wurden 225 Fläschchen und 1327 Ampullen, die Concord-Lieferung nicht inbegriffen, im ganzen Staat verteilt und hatten nirgendwo unerwünschte Reaktionen hervorgerufen. In Worcester wurden in der Vorwoche etwa 1700 Dosen à 1 ml erfolgreich verwendet. Man kann daher davon ausgehen, dass die Charge beim Verlassen des State House in Boston einwandfrei war.

Bridgewater

Am Montag, dem 28. Januar 1924, wurde 31 Kindern 1 ml TAM Charge 100 M injiziert. 22 dieser Kinder zeigten ungewöhnlich schwere Reaktionen. Acht der 31 Kinder, die ihre erste Injektion erhielten, reagierten alle schwer; von 22, die ihre zweite Injektion erhielten, reagierten 14; und ein Kind, das eine dritte Injektion erhielt, reagierte nicht. Den 22 Kindern, die ihre zweite Injektion erhielten, war zehn Tage zuvor Material aus derselben Charge injiziert worden, ohne dass abnormale Folgen auftraten. Dies deutet darauf hin, dass das TAM in diesem Zeitraum giftig geworden war. Untersuchungen ergaben, dass es während der Kälteperiode gefroren war und dass das gefrorene Material vor der Verwendung aufgetaut werden musste. Die Reaktionen der Kinder waren im Wesentlichen die gleichen wie die der Concord-Kinder.

EXPERIMENTELLE BEOBACHTUNGEN Die

Tatsache, dass sowohl in Concord als auch in Bridgewater die Toxin-Antitoxin-Mischung aufgrund der Einwirkung ungewöhnlich niedriger Temperaturen gefroren war, legte die Vermutung nahe, dass das Einfrieren zu einer Dissoziation der Mischung und zur Inaktivierung des Antitoxins führen könnte, wodurch freies Toxin in der Flüssigkeit verbleibt. Um diese vorläufige Erklärung zu testen, wurden sofort Experimente eingeleitet.

Experiment 1. Drei Fläschchen aus dem Vorrat des Antitoxin- und Impfstofflabors mit 1 l TAM, Charge 100 T – dieselbe Charge wie die in Concord verwendete – wurden bei -12°C in einen Kühlschrank gestellt. Ein Fläschchen wurde nach 3 Stunden und 35 Minuten entnommen und war vollständig gefroren. Nach langsamem Auftauen bei Raumtemperatur war die Flüssigkeit vollkommen klar.

Nach 18 Stunden und 25 Minuten wurde ein weiteres Fläschchen entnommen. Bei der Untersuchung zeigte sich ein cremeweißer Niederschlag an der Eis-Luft-Grenzfläche. Nach dem Auftauen wurden in der Flüssigkeit einige durchscheinende gallertartige Partikel sowie einige undurchsichtige Partikel beobachtet, die ausgeflockt waren und sich am Boden abgesetzt hatten.

Injektionen bei Meerschweinchen zeigten, dass (a) Charge 100 T innerhalb der vom US Hygienic Laboratory zugelassenen Toxizitätsgrenzen lag; (b) eine Temperaturbelastung von -12°C (8°F) über etwa 3,5 Stunden keine erhöhte Toxizität dieses Produkts verursachte; (c) eine 18-stündige Temperaturbelastung von -12°C (8°F) eine etwa zehnfache Toxizitätserhöhung bewirkte. Die Untersuchung eines ungeöffneten Fläschchens der toxischen Charge in Concord ergab, dass dieses fünfmal giftiger war als das nicht gefrorene Material; 1 ml enthielt etwas weniger als die MLD eines Meerschweinchens – genug, um die bei den Kindern in Concord beobachteten Reaktionen zu erklären.

Experiment 2. Der Inhalt eines Fläschchens der Charge 100 T, das 18,5 Stunden lang bei 8°F eingefroren worden war, wurde Meerschweinchen mit und ohne gleichzeitige Gabe von Diphtherie-Antitoxin injiziert. Wie zuvor erwies sich das gefrorene Produkt als akut toxisch, während bei der Injektion keine Toxizität beobachtet wurde.

zusammen mit Antitoxin. Dies deutete darauf hin, dass die Toxizität des gefrorenen Produkts auf ein spezifisches Diphtherie-Toxin und nicht auf einen anderen toxischen Stoff zurückzuführen war.

Versuch 3. Dieser Versuch wurde mit einer anderen TAM-Charge, Charge 100 X, durchgeführt, die aus demselben Toxin und Antitoxin wie Charge 100 T hergestellt wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass auch diese Charge beim Einfrieren toxisch wurde. Je länger die Gefrierdauer (bis zu 120 Stunden), desto stärker nahm die Toxizität zu. Es zeigte sich außerdem, dass die Flüssigkeit nach Entfernung des ausgeflockten, sedimentierten Antitoxins eine deutlich erhöhte Toxizität aufwies.

Experiment 4. In diesem Experiment wurde eine weitere Charge von 1 L+TAM, Charge 100 Z, hergestellt aus einem anderen Toxin und Antitoxin als die für 100 T und 100 X verwendeten, für unterschiedliche Zeiträume eingefroren und Meerschweinchen injiziert. Eine Einwirkung von 6 Stunden führte zu einem leichten Anstieg der Toxizität. Längere Einwirkungen führten zu einem stärkeren Anstieg. Dieses Experiment verdeutlichte, dass der Effekt des Einfrierens nicht nur auf eine bestimmte TAM-Charge beschränkt war.

Experimente 5 und 6. Diese Experimente wurden mit Chargen von 3 L+TAM und 1/10 L+TAM durchgeführt. Beide Mischungen zeigten bei längerem Einfrieren eine gewisse Zunahme der Toxizität, jedoch nicht so stark wie die 1 L+-Mischungen.

Versuch 7. Ziel dieses Versuchs war es, die Wirkung des Einfrierens auf Antitoxinlösungen zu untersuchen. Es zeigte sich, dass konzentriertes Antitoxin mit 10.000 Einheiten pro Packung nur eine geringe Zunahme der Trübung aufwies, während sich bei einer 1/100- und einer 1/2400-Verdünnung in Kochsalzlösung trübe, unlösliche Partikel bildeten, die sich vom Verdünnungsmittel ablösten. Es wurden offenbar keine Untersuchungen durchgeführt, um festzustellen, ob die Partikel beim Auftauen wieder in Lösung gingen und ob die resultierende Lösung gegebenenfalls einen Verlust der Antitoxinwirkung aufwies.

Die allgemeinen Ergebnisse dieser Experimente lassen sich wie folgt zusammenfassen: Das Einfrieren einer Toxin-Antitoxin-Mischung führt zur Dissoziation der beiden Komponenten, was eine teilweise Ausflockung des Antitoxins und eine Erhöhung der Toxizität der gesamten Mischung zur Folge hat; der Grad der Toxizität steigt mit der Dauer des Einfrierens; und dieses Phänomen ist bei Mischungen mit 1 L+ viel deutlicher ausgeprägt als bei Mischungen mit 3 L+ oder 1/10 L+ (Kelley 1924).

Weitere Untersuchung der Auswirkungen des Einfrierens auf TAM

Die Erfahrungen von Concord und Bridgewater erregten die Aufmerksamkeit anderer Forscher. Glenn, Pope, Waddington und Wallace (1925) in Großbritannien stellten fest, dass bei längerer Lagerung bei Temperaturen über dem Gefrierpunkt weder die Toxizität von Toxin-Antitoxin-Mischungen noch eine Verringerung der antigenen Wirksamkeit auftrat. Die Wirkung des Einfrierens variierte je nach Zusammensetzung der Mischung. Sie stimmten mit den amerikanischen Forschern darin überein, dass die Mischung unter bestimmten Bedingungen beim Einfrieren toxischer wurde, waren jedoch mit deren Erklärung nicht zufrieden. Sie untersuchten die mögliche Rolle von Phenol bei der Reaktion. Bestimmte Konzentrationen von Phenol, etwa 5 %, führten zu einer größeren relativen Zerstörung des verdünnten Antitoxins als des Toxins; und die Zugabe dieser Phenolkonzentration zu einer Toxin-Antitoxin-Mischung machte diese manchmal toxisch. Sie gelangten zu der Meinung, dass die lokale Phenolkonzentration, die beim Einfrieren von Mischungen auftritt, wahrscheinlich eine ähnliche Wirkung hat.

In einer weiteren Mitteilung zwei Jahre später zeigte Pope (1927), dass sich Phenol beim Einfrieren aus einer 0,5-prozentigen Lösung abscheiden kann. Das Ausmaß der Abscheidung hängt vom Protein- und Salzgehalt der Toxin- oder Antitoxinlösungen, der Gefriertemperatur und der Gefrierdauer ab. Unter bestimmten Umständen kann sich eine kritische Menge Phenol aus einer TA-Mischung abscheiden, was zu einer größeren relativen Zerstörung des Antitoxins als des Toxins führt und eine ungiftige Mischung toxisch macht. Abgesehen von TAM riet Pope von der Verwendung von Phenol oder Trikresol zur Herstellung von Reagenzien für den Schick- und den Schultz-Charlton-Test ab.

Robinson und White (1928) in den USA wiesen darauf hin, dass White und Robinson (1924) als erste über die Dissoziation von Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Mischungen beim Einfrieren berichtet hatten. Sie legten Beweise vor, dass beim Einfrieren einer 1-Liter-TA-Mischung das Antitoxin auch ohne Phenol ausfiel, sich aber offenbar bei Temperaturen über dem Gefrierpunkt wieder auflöste. Eine Mischung, die beim Einfrieren toxisch wurde, könnte also bei längerer Lagerung bei Raumtemperatur den größten Teil ihrer Toxizität verlieren, aber beim zweiten Einfrieren wieder toxisch werden.

Dissoziation wurde nur bei einer 1 l + TA-Mischung beobachtet, nicht jedoch bei 3 l + oder 1/10 l + Mischungen. Sie kamen zu dem Schluss, dass die erhöhte Toxizität beim Einfrieren bei bestimmten Mischungen, wie der 1 l + Mischung, eher auf Dissoziation als auf die Zerstörung des Antitoxins zurückzuführen war. Sie bestritten nicht, dass Phenol eine gewisse Wirkung haben könnte, schenken ihm aber wenig Beachtung.

ABSCHLUSS

Fasst man die durch Beobachtungen an den Kindern in Concord und Bridgewater sowie durch Laborexperimente gewonnenen Erkenntnisse zusammen, so scheint es, dass das Einfrieren von Toxin-Antitoxin-Mischungen über einen ausreichend langen Zeitraum von 1 l+, jedoch nicht von 3 l+ oder 1/10 l+, zu einer erhöhten Toxizität führt. Dies ist auf die Dissoziation der Mischung mit teilweiser Ausfällung des Antitoxins zurückzuführen, das somit für die Neutralisierung des freien Toxins in der Flüssigkeit nicht mehr zur Verfügung steht. Ob die Wirksamkeit des ausgefällten Antitoxins dadurch abnimmt und ob dies auf die Wirkung des Phenols in der Mischung oder auf andere Ursachen zurückzuführen ist, bleibt fraglich.

McCoy, Rosenau und Park (1924) machten darauf aufmerksam, dass Experimente zeigten später, dass nur bestimmte TA-Mischungen beim Einfrieren giftig wurden und dass mehrere hundert Kinder in Boston, New York und Washington nach dem Auftauen gefrorene Präparate (wahrscheinlich 1/10 l + Mischungen, die damals verwendet wurden) injiziert bekommen hatten, ohne Schaden zu nehmen. Sie empfahlen für die Zukunft nur noch 1/10 l + Mischungen, da sich die bisherigen Erfahrungen als völlig unbedenklich erwiesen hatten. Ihre Empfehlung wurde vom Gesundheitsministerium des Staates Massachusetts übernommen, und es traten keine weiteren Probleme auf.

Baden 1924

Bei diesem Vorfall erkrankten mehrere Kinder schwer, einige von ihnen tödlich, weil ihnen Diphtherie-Toxin anstelle einer Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Mischung injiziert worden war.

In einem Heim, das für 100 Säuglinge, 18 bis 20 stillende Mütter und 20 Kleinkinder ausgelegt war, starb am 8. September 1924 ein Säugling an Diphtherie. Am selben Tag erkrankte ein weiteres Kind und starb trotz Behandlung mit Diphtherie-Antitoxin drei Tage später. Am 10. September wurden alle Säuglinge (28) und Kinder (6) des Instituts auf Schick getestet. Sechs reagierten negativ. Alle jedoch, ob schick-positiv oder schick-

Die negativ getesteten Patienten erhielten am 12. September subkutan in die Bauchgegend 1 ml des sogenannten Löwenstein-Busson-Impfmaterials – eine Mischung aus Diphtherie-Toxin und Antitoxin (siehe Löwenstein 1930). Jede Dosis stammte aus einer separaten Ampulle in einer 50er-Packung, die vom Wiener Serologischen Institut – einem kommerziellen Hersteller – geliefert wurde.

In dieser Nacht und am nächsten Tag wurden viele der geimpften Kinder unruhig. An der Injektionsstelle traten Schwellungen und Rötungen auf, die sich in den folgenden Tagen bis zur Achsel- und in die Leistengegend ausbreiteten. Es bildeten sich Bläschen und in der Folge Hautnekrosen. Drei Tage nach der Injektion, d. h. am 15. September, erhielten die betroffenen Kinder 2000 Einheiten Diphtherie-Antitoxin subkutan. Dies konnte jedoch den Tod von vier Säuglingen und drei über einjährigen Kindern nicht verhindern. Die Säuglinge starben innerhalb von 4 bis 9 Tagen, die Kinder erst am 12., 17. und 41. Tag. Die Obduktion ergab bei allen eine hämorrhagische Infiltration der Nebennieren, manchmal mit Vergrößerung des Thymus, mit Ausnahme des Kindes, das nach 41 Tagen starb. Bei ihm wurden Pachymeningitis, Hydrozephalus und akute Pleuritis diagnostiziert. Bei den Genesenen begannen die Hauterscheinungen gegen Ende der Woche nachzulassen und das Körpergewicht nahm wieder zu.

Von den 34 geimpften Säuglingen und Kindern zeigten sechs keine Reaktion, elf zeigten leichte Reaktionen und 17, von denen sieben starben, sehr schwere Reaktionen. In der ersten und zweiten Gruppe hatten alle Kinder bis auf zwei am 9. September, also drei Tage vor der TAM-Injektion, 500 Einheiten Diphtherie-Antitoxin erhalten. Nur bei einem der so geschützten Kinder traten Hautschwellungen mit anschließender Nekrose auf. Es scheint, dass die beiden ungeschützten Kinder, die keine Reaktion zeigten und beide schick-positiv waren, eine Injektion mit einem harmlosen Stoff erhalten haben müssen, ebenso wie möglicherweise einige der Kinder, denen eine schützende Dosis Antitoxin verabreicht wurde. Es sei darauf hingewiesen, dass eine Injektion von 500 Einheiten Antitoxin drei Tage vor der TAM-Injektion allen Kindern außer einem Schutz bot, während eine Injektion von 2000 Einheiten drei Tage nach der TAM-Injektion keine erkennbare Wirkung zeigte.

UNTERSUCHUNG DER EINSPRITZFLÜSSIGKEIT

Insgesamt wurden 146 Ampullen aus der gleichen TAM-Charge gesammelt aus dem Kinderheim, aus Krankenhäusern, Instituten und anderen Orten, an die sie geschickt worden waren, und von Professor R. Graszberger (1926) am Hygienischen Institut der Universität Wien untersucht. Eine einfache Injektion an Meerschweinchen zeigte bald, dass sie in zwei mehr oder weniger gleich große Gruppen unterteilt waren – toxisch und nicht-toxisch. Quantitative Untersuchungen machten deutlich, dass die Ampullen der toxischen Gruppe alle den gleichen Toxizitätsgrad aufwiesen; und Nachfragen in der Fabrik ergaben, dass diese am 10. oder 21. Juli abgefüllt worden waren, während die nicht-toxischen Ampullen an anderen Tagen abgefüllt worden waren. Weitere Untersuchungen mittels Präzipitations- und Anaphylaxietests konnten in keiner der toxischen Ampullen Pferdeserum nachweisen, so dass es sehr wahrscheinlich ist, dass sie kein Antitoxin enthielten. In der Fabrik stellte man fest, dass Flaschen mit Toxin und Flaschen mit einer Toxin-Antitoxin-Mischung nebeneinander im selben Kühlschrank aufbewahrt wurden. Die Flüssigkeit in den Giftampullen entsprach einer 1/10-Verdünnung des Toxins in einem dieser Fläschchen. Da die MLD für ein 250-Gramm-Meerschweinchen des Toxins in diesem Fläschchen in 0,01 ml enthalten war, muss das Injektionsmaterial 1 MLD in 0,1 ml enthalten haben, so dass die Kinder, denen 1 ml verabreicht wurde, etwa 10 tödliche Meerschweinchendosen erhalten haben müssen. Die Beweislage lässt insgesamt wenig Zweifel daran, dass beim Befüllen der Ampullen ein

Eine Flasche mit Toxin war irrtümlicherweise mit einer Flasche mit einem Toxin-Antitoxin-Gemisch verwendet worden.

Eine alternative Erklärung, die Helmreich (1925) vorbrachte, war, dass Die Ampullen waren alle mit TAM gefüllt, in einigen hatte jedoch eine Dissoziation unter Freisetzung des reinen Toxins stattgefunden. Professor Graszberger untersuchte diese Möglichkeit sehr gründlich und führte zahlreiche Experimente zur Wirkung von Säure, Lauge, Phenol, Licht, Gefrieren und einfacher Lagerung auf die Kombination von Toxin und Antitoxin durch, ohne dass es ihm gelang, die Mischung auf diese Weise giftiger zu machen.

Man kann daher den Schluss ziehen, dass die toxischen Erscheinungen und Todesfälle im Säuglingsheim auf die Injektion von verdünntem Diphtherie-Toxin anstelle einer Toxin-Antitoxin-Mischung zurückzuführen sind. Die Giftampullen wurden irrtümlicherweise aus einer Toxinflasche gefüllt, die in der Fabrik im selben Kühlschrank aufbewahrt wurde wie TAM-Fläschchen.

Taschkent 1926

Die Informationen zu diesem Vorfall stammen aus einer Zusammenfassung eines Artikel von Jakovleva (1927), veröffentlicht in einer russischen Zeitschrift.

Vierzehn Kinder erhielten versehentlich Diphtherie-Toxin statt Anatoxin. Acht von ihnen starben innerhalb von zwei Wochen und vier weitere innerhalb eines Monats an Polyneuritis. Die beiden übrigen Kinder litten an einer allgemeinen Vergiftung, erholten sich aber schließlich.

Die den Kindern verabreichte Toxindosis betrug etwa 100 Einheiten. Sie wurde subkutan verabreicht. Obwohl der Fehler schnell bemerkt wurde und in den folgenden vier Tagen 40.000 Einheiten Antitoxin injiziert wurden, traten gegen Ende der fünften Woche Dysphagie und anschließend Lähmungen des weichen Gaumens, der Beine und des Zwerchfells auf. Der Tod trat etwa in der achten Woche ein.

Es scheint, dass bei einigen der Kinder das Antitoxin verhinderte den Tod durch akute Toxämie, nicht jedoch die späteren paralytischen Erscheinungen. Dies lässt sich jedoch nur schwer mit Sicherheit sagen, da in der Zusammenfassung nur die Krankengeschichte eines der Kinder wiedergegeben wird.

Medellín, Kolumbien, 1930. Wie

der Unfall in Baden war auch die Katastrophe von Medellín auf die Verwendung von reinem Toxin anstelle eines harmlosen Diphtherie-Prophylaktikums zurückzuführen.

Zu dieser Zeit forderte die Diphtherie in Medellín viele Menschenleben, wie die folgenden Zahlen zeigen:

| | |
|-----------|------------------------------|
| Jahr 1928 | 105 Fälle mit 45 Todesfällen |
| 1929 | 109 Fälle mit 68 Todesfällen |
| 1930 | 271 Fälle mit 30 Todesfällen |

Daher wurde beschlossen, eine Impfung gegen die Krankheit einzuführen.

Nach vorläufigen Schick-Tests wurden 48 schick-positive Personen im Alter von 1 bis Ein achtjähriger Patient im Kinderschutzzentrum (Las Salas Cunas) erhielt im Oktober 1930 eine subkutane Injektion von 0,5 ml Anatoxin in die sogenannte Schulterblattregion, vermutlich aber in den Arm nahe der Schulter. Das Anatoxin wurde in einem örtlichen Labor hergestellt. Drei Wochen später erfolgte eine zweite Injektion von 1 ml; 15 Tage später, am 14. November, gegen 14 Uhr, wurde eine dritte Injektion von 1,5 ml des vermeintlichen Anatoxins, das sich in Wirklichkeit als reines Toxin herausstellte, verabreicht.

Am nächsten Tag war klar, dass etwas schiefgelaufen war. Am frühen Nachmittag wurde ein Arzt zu einem schwerkranken Kind gerufen, das wenige Stunden später verstarb. Sofort wurde nach den anderen geimpften Kindern gesucht, und so viele wie möglich, insgesamt fünfzehn, erhielten 8.000 bis 12.000 Einheiten Diphtherie-Antitoxin. In der Nacht starben drei weitere Kinder an Erbrechen, Durchfall, extremer Unruhe, Fieber, einer schmerzhaften Reaktion an der Injektionsstelle und später an Krämpfen und Koma. Vor dem Tod war der Puls extrem schnell und kaum wahrnehmbar.

Am darauffolgenden Tag, dem 16. November, wurden aufgrund besonderer Aufrufe weitere Kinder wurden aufgespürt, ins Krankenhaus eingeliefert und mit Serum behandelt. Zu den klinischen Symptomen und Anzeichen gehörten frühes Erbrechen und Durchfall, Fieber (39–40 °C), schneller, schwacher Puls, starke Dyspnoe, große Unruhe, spärlicher Harnabsatz, komatöser oder halbkomatöser Zustand, Blässe und häufig Zyanose, generalisierte tonische Krämpfe und eine schwere lokale Reaktion. Bei vielen Kindern waren die Mandeln mit einer typischen diphtherischen Scheinmembran bedeckt. Mehrere Kinder litten unter Schmerzen an der Injektionsstelle, gefolgt von ausgedehnten verhärteten Ödemen und Geschwüren.

Insgesamt starben 16 der 48 Kinder, 14 davon innerhalb von 24 bis 60 Stunden nach der dritte Injektion, d. h. am 15. und 16. November. Ein Kind starb mit besonderen Symptomen am 22. November und das letzte Kind am 28. Dezember an Lähmungen der Kopf-, Hals- und Beinmuskulatur sowie Dysphagie.

Im vollständig dokumentierten Bericht dieses Vorfalles von Ramirez (1931) Von allen Kindern liegen Krankengeschichten vor, die hier jedoch nicht wiedergegeben werden müssen. Die Symptome variierten je nach Grad der Immunität. Ein oder zwei Punkte verdienen jedoch Aufmerksamkeit. Bei vielen Kindern wurde eine falsche Membran über den Mandeln beobachtet, die nach Serumbehandlung verschwand. Diese Beobachtung ist besonders interessant, da das Diphtherie-Toxin offenbar eine besondere Affinität zur Rachenschleimhaut besitzt und die lokale Vermehrung von Diphtheriebazillen für die Membranbildung nicht notwendig ist, sofern Toxin im Körper vorhanden ist. Ramirez zieht andere Erklärungen in Betracht, da sich aber auf keiner der Membranen Diphtheriebazillen kultivieren ließen und keiner der Patienten Träger dieser Organismen war, muss er schlussfolgern, dass das Toxin selektiv von der Rachenschleimhaut aufgenommen werden kann – ganz ähnlich wie von Nerven und Herzmuskel.

Die Obduktion der verstorbenen Kinder war wenig aufschlussreich. Mikroskopisch zeigten sich leichte Stauungen in Leber und Nieren, starke Stauungen der Hirnhäute über Großhirn, Kleinhirn und Mark sowie eine üppige, hervortretende, anhaftende weiße Scheinmembran im Rachenraum. Die Nebennieren erschienen normal. Histologisch sind die Befunde wenig relevant, da die Proben erst 32 Stunden nach dem Tod entnommen wurden. Es wurden jedoch Zelllyse unterschiedlichen Grades in Leber, Milz, Nieren und Nebennieren beobachtet.

Untersuchungen ergaben, dass die für die dritte Injektion verwendete Flüssigkeit aus Diphtherie-Toxin bestand, dessen MLD zum Zeitpunkt der Injektion bei Meerschweinchen 0,004 ml betrug. Da die den Kindern verabreichte Dosis 1,5 ml betrug, müssen sie etwa 375 tödliche Meerschweinchen-Dosen erhalten haben.

Es ist bedauerlich, dass im Labor, in dem sie hergestellt wurden, Behälter mit Toxin und Anatoxin im selben Kühlschrank aufbewahrt wurden. Solche Bedingungen dürfen niemals zugelassen werden.

Welchen Nutzen hatte eine Behandlung mit antitoxischem Serum, wenn sie 24 bis 48 Stunden nach der Toxingabe verabreicht wurde? Der Autor geht ausführlich auf diese Frage ein und kommt zu dem Schluss, dass die genesenen Kinder ihr Leben zwar zu einem günstigen Ergebnis beitrugen, ihr Überleben jedoch hauptsächlich der aktiven Immunität verdankten, die sie infolge der beiden vorherigen Anatoxin-Injektionen entwickelt hatten. Wäre das Serum intravenös verabreicht worden, wäre es möglicherweise wirksamer gewesen, tatsächlich wurde es jedoch ausschließlich subkutan oder intramuskulär verabreicht. (Einen etwas ausführlicheren Bericht finden Sie im Bericht von 1931.)

Italien 1933

Der Bericht über diesen Vorfall ist sehr unvollständig. Die hier wiedergegebenen Daten basieren größtenteils auf Frontalis Aufsatz (1933), der sich ausschließlich mit dem klinischen Aspekt befasst. Soweit bekannt, liegt kein veröffentlichter Bericht über die von der italienischen Regierung eingeleitete Untersuchung der Katastrophenursache vor.

Im April 1933 wurden mehrere hundert Säuglinge und Kinder in den Provinzen In Rovigo und Venedig erkrankten Kinder schwer, nachdem ihnen mutmaßlich Anatoxin injiziert worden war. Über 30 Kinder starben. In den Provinzen Mailand, Varese, Genua und Treviso erkrankten weitere Kinder, allerdings weniger schwer und ohne tödliche Folgen.

Das für die Injektion verwendete Material wurde von einem privaten Unternehmen, dem Nationalen Serotherapeutischen Institut Neapel, hergestellt. Laut halboffiziellen Informationen wurden damals Flaschen mit nicht vollständig entgiftetem Material zusammen mit ordnungsgemäß hergestelltem Anatoxin verschickt. Angesichts der darauf folgenden Reaktionen und der Zahl der Todesfälle ist jedoch davon auszugehen, dass reines Toxin versehentlich verteilt wurde.

Der Direktor des Instituts, Professor Camillo Terni, und der für die Herstellung des Anatoxins verantwortliche Techniker wurden verhaftet und in Gewahrsam genommen. Professor Terni starb ein Jahr später an den Folgen eines Unfalls, und der gesamte Vorfall wurde von offizieller Seite mit größter Zurückhaltung behandelt.

KLINISCHES BILD

Nach der Injektion kam es zu einer lokalen Reaktion mit Rötungen von 5–10 cm Durchmesser oder mehr und einer Verhärtung, die innerhalb von 48 Stunden ihren Höhepunkt erreichte. Darauf folgten bräunliche Pigmentierung und Schorfbildung. Durch Ulzerationen wurde das tiefere Gewebe freigelegt und es bildeten sich bleibende Narben. Die lokale Reaktion ging mit Fieber (39–40 °C) einher, das 2 bis 5 Tage anhielt.

Dann folgte eine Ruhephase von 3-6 Wochen – kürzer (20-

Die Injektionsdauer betrug 25 Tage bei Injektionen im Brustbereich und länger (40–45 Tage) bei Injektionen im Gesäßbereich. Nach dieser Latenzphase verlor ein großer Teil der Kinder, die alt genug zum Lesen waren, ihre okuläre Akkommodationsfähigkeit teilweise oder vollständig. Ein weiterer häufiger Defekt war Strabismus convergens mit gelegentlich ein- oder beidseitiger Ptosis.

Die Augensymptome gingen in der Regel mit allgemeiner Asthenie und Schwäche der unteren Extremitäten einher. In einigen Fällen wurde eine ausgeprägte Lähmung der Nacken- und Rückenmuskulatur und seltener des Zwerchfells beobachtet. Eine Lähmung des Zäpfchens und des weichen Gaumens führte zu nasalem Tonfall und einem Flüssigkeitsrückfluss durch die Nase beim Schlucken. Neben der eher allgemeinen Wirkung des Toxins wurde in einigen Fällen eine Monoplegie festgestellt, die den Arm betraf, wenn die Injektion in die Brustgegend erfolgte, und das Bein, wenn sie in die Gesäßgegend erfolgte.

Manchmal waren Sensibilitätsstörungen feststellbar, insbesondere bei den älteren Kindern. Dazu gehörten Parästhesien, Ameisenlaufen

Extremitäten sowie eine Verminderung des Muskelgefühls und der Orientierung der Gliedmaßen, die zu Ataxie führten. Der Patellarreflex war zunächst verstärkt, ging dann verloren und stellte sich im Laufe der Genesung wieder ein. Eines der ersten Symptome war eine Übersteigerung des Okulokardialen Reflexes; bei mehreren hundert Patienten wurde beobachtet, dass eine Kompression des Augapfels zu einem Herzstillstand führte.

Abgesehen von den über 30 Kindern, die an Zwerchfelllähmung oder Herzmuskeldegeneration starben, scheint es den betroffenen Kindern allmählich besser gegangen zu sein, es gibt jedoch keine Informationen darüber, wie lange dies gedauert hat. Frontali diskutiert die Wirkungsweise des Toxins und kommt unter anderem zu dem Schluss, dass die Rachenlähmung auf eine spezifische selektive Wirkung des Toxins zurückzuführen ist; die lokale Ausarbeitung des Toxins durch Diphtherie-Bazillen im Rachen ist unnötig.

Kyoto, Japan, 1948

Bei diesem Vorfall – dem schwerwiegendsten seiner Art – war eine toxische Charge eines mit Alaun gefällten Toxoids (APT) für die Erkrankung von über 600 Säuglingen und Kindern und für nicht weniger als 68 Todesfälle verantwortlich. Der folgende Bericht stammt hauptsächlich aus der Arbeit von Kurokawa und Murata (1961), die sich in einigen Einzelheiten von der von Barksdale, Garmise und Horibata (1960) unterscheidet.

Am 20. und 22. Oktober 1948 erhielten in Kyoto zahlreiche Babys und Kinder ihre erste APT-Impfung. Am 4. und 5. November erhielten 15.561 Babys und Kinder im Alter von einigen Monaten bis 13 Jahren ihre zweite Dosis. Ein bis zwei Tage später erkrankten 606 der Geimpften. Neun von ihnen starben innerhalb von sieben bis vierzehn Tagen an akuter Diphtherielähmung und 59 an Spätlähmung, meist innerhalb von vier bis sieben Wochen. Etwa 80 Prozent der Erkrankten befanden sich im ersten oder zweiten Lebensjahr, und über 90 Prozent der Verstorbenen gehörten dieser Altersgruppe an.

An der Injektionsstelle traten Ödeme, Bläschenbildung, Nekrosen mit nachfolgender Ulzeration und in diesem Zusammenhang eine axilläre Lymphadenopathie auf. Darüber hinaus litten einige Kinder an Rachenlähmung, Zwerchfelllähmung, Harnverhalt oder Herzversagen.

Untersuchungen ergaben, dass nur eine der vier verwendeten APT-Chargen belastet werden konnte und dass nur etwa die Hälfte der Fläschchen dieser Charge giftig war. Bei der Herstellung dieser Charge wurde der Entgiftungsprozess in vier Flaschen durchgeführt, deren Inhalt dann separat, ohne ihn zu vereinigen, in Fläschchen abgefüllt wurde. Die Toxizität der vier Flaschen wurde nicht genau getestet. Titrationen an Meerschweinchen ergaben das Vorhandensein von freiem Toxin in etwa der Hälfte der Fläschchen der Charge, die für die Krankheit verantwortlich war. Die Untersuchung zahlreicher Fläschchen ergab, dass der Inhalt zweier Flaschen unzureichend entgiftet worden war.

Es gibt eine wichtige Diskrepanz in den Berichten von Kurokawa und Murata einerseits und Barksdale und seinen Kollegen andererseits. Laut Kurokawa und Murata enthielten die Giffläschchen 1/5 MLD pro ml, während Barksdale und seine Kollegen die Menge auf 10 MLD pro ml schätzten. Für diese große Diskrepanz gibt es keine Erklärung. Obwohl Kurokawa und Murata detaillierte Protokolle ihrer Ergebnisse vorlegen, ist es wahrscheinlicher, dass die Schätzung von Barksdale und seinen Kollegen richtiger war, wie später (S. 41) erläutert wird.

DISKUSSION

Aus diesen verschiedenen Erfahrungen sind zwei interessante Punkte hervorzuheben, die einer kurzen Erörterung bedürfen.

Die tödliche Dosis des Diphtherie-Toxins für den

Menschen. Zunächst wird die tödliche Dosis des Diphtherie-Toxins für den Menschen mit der für das Meerschweinchen verglichen. Informationen zu sechs der hier betrachteten Vorfälle liegen vor.

In Dallas wurde Kindern im Alter von 1 bis 18 Jahren 1 ml eines Toxins injiziert, dessen MLD für ein Meerschweinchen von 250 g ($\frac{1}{2}$ lb) 0,1 ml betrug. Das heißt, die Kinder erhielten 10 MLD. Zehn Kinder starben, sieben davon innerhalb von 14 Tagen. Alle Todesfälle betrafen die Altersgruppe der 1- bis 5-Jährigen.

Die Zahl der Geimpften ist nicht bekannt, lag aber bei mindestens 120.

In Baden wurde 34 Säuglingen 1 ml eines Toxins injiziert, dessen MLD für das Meerschweinchen 0,1 ml betrug. Wie die Kinder in Dallas erhielten auch diese Säuglinge jeweils etwa 10 MLD. Sieben Säuglinge starben, vier davon innerhalb von 4–9 Tagen.

In Concord wurde 21 nicht immunisierten Kindern 1 ml eines Toxins injiziert, dessen MLD für das Meerschweinchen etwas über 1 ml lag. Jedes Kind muss daher weniger als 1 MLD erhalten haben. Alle Kinder zeigten schwere lokale Reaktionen, aber keines starb.

Bei dem belgischen Vorfall von 1922 wurde einem einzelnen Kind 1 ml Toxin mit einer MLD für das Meerschweinchen von 0,01–0,008 ml. Das Kind muss also etwas über 100 MLD erhalten haben. Es starb am siebten Tag.

In Medellín wurden 48 Kindern im Alter von 1-8 Jahren 1,5 ml eines Toxins mit einer MLD für das Meerschweinchen von 0,004 ml injiziert. Das heißt, jedes Kind erhielt etwa 375 MLD. Sechzehn dieser Kinder starben, 14 davon innerhalb von 24 bis 60 Stunden. Wahrscheinlich wären noch viel mehr gestorben, wenn sie nicht mit Antitoxin behandelt worden wären.

In Kyoto fielen 606 Babys und Kinder im Alter von einigen Monaten bis 13 Jahren erkrankten, und 68 starben, nachdem sie 1 ml unvollständig formuliertes APT erhalten hatten, das laut Kurokawa und Murata (1961) $\frac{1}{5}$ MLD und laut Barksdale, Garmise und Horibata (1960) 10 MLD enthielt. Alle diese Kinder hatten ihre erste APT-Dosis etwa zwei Wochen zuvor erhalten, sodass sie zum Zeitpunkt der zweiten Injektion wahrscheinlich über eine gewisse Immunität gegen Diphtherie verfügten.

Die MLD ist definiert als die geringste Menge an Toxin, die durchschnittlich tötet es ein 250 g schweres Meerschweinchen innerhalb von 96 Stunden nach der subkutanen Injektion. Die tödliche Dosis beträgt daher 2 MLD pro Pfund Meerschweinchen.

In Dallas erwies sich 10 MLD für einige Kinder mit einem Gewicht von etwa 30 Pfund als tödlich in 14 Tagen. Wären sie innerhalb von vier Tagen gestorben, dann hätte die tödliche Dosis pro Pfund Kind 0,3 MLD betragen, also etwa ein Siebtel der Dosis pro Pfund Meerschweinchen.

In Baden erwiesen sich 10 MLD für einige Säuglinge mit einem Gewicht von etwa 10 Pfund innerhalb von 4–9 Tagen als tödlich. Wären sie innerhalb von 4 Tagen gestorben, hätte die tödliche Dosis pro Pfund Kind 1 MLD betragen, also die Hälfte der Dosis pro Pfund Meerschweinchen.

In Concord führte eine Dosis von knapp 1 MLD nicht zum Tod eines der Kinder, deren Durchschnittsgewicht wahrscheinlich bei etwa 50 Pfund lag. Das heißt, eine Dosis von etwa 0,02 MLD pro Pfund war nicht tödlich.

Beim belgischen Zwischenfall von 1922 erwies sich etwas über 100 MLD als tödlich in 7 Tagen auf ein Kind mit einem Gewicht von etwa 32 kg. Wäre es innerhalb von 4 Tagen gestorben, hätte die tödliche Dosis pro Pfund Kind deutlich über 1,4 MLD gelegen.

In Medellín starben Kinder im Alter von 1 bis 8 Jahren innerhalb von 24 bis 60 Stunden. Dies zeigt, dass sie an einer schwereren Toxämie litten als die, die durch eine MLD bei einem Meerschweinchen verursacht wird. Was die minimale tödliche Dosis für diese Kinder war, ist nicht bekannt.

berechnet werden. Man kann lediglich sagen, dass eine Dosis von 7,5 MLD pro Pfund Kind für ein Kind giftiger war als 2 MLD pro Pfund für ein Meerschweinchen.

In Kyoto starben 9 Säuglinge und Kinder an akuter Diphtherie-Lähmung in 7–14 Tage und 59 Fälle von Spätlähmung, hauptsächlich 4–7 Wochen nach der zweiten Injektion. Über 90 Prozent der Todesfälle betrafen Kinder unter drei Jahren. Obwohl Kurokawa und Murata (1961) angeben, dass das toxische Produkt nur 1/5 MLD pro ml für ein 250-Gramm-Meerschweinchen enthielt, ist dies kaum zu glauben. Zwar traten innerhalb von 4 Tagen keine Todesfälle auf, aber 66 von 68 Todesfällen ereigneten sich innerhalb von 1 bis 7 Wochen.

Diese Erfahrung ähnelt der in Dallas und Baden viel stärker als der in Concord und Bridgewater, was darauf schließen lässt, dass das APT in Kyoto weit mehr als 1 MLD pro ml enthalten haben muss. Wenn man außerdem bedenkt, dass alle Kinder in Kyoto zwei Wochen zuvor eine Dosis APT erhalten hatten und daher vermutlich über ein gewisses Maß an Immunität verfügten, erscheint es wahrscheinlich, dass die Schätzung von 10 MLD pro ml von Barksdale und seinen Kollegen (1960) eher zutreffend war.

Betrachtet man diese sechs Vorfälle zusammen, kann man zu dem Schluss kommen, dass das Gewicht Bezüglich des Gewichts gibt es kaum Unterschiede in der Anfälligkeit von Mensch und Meerschweinchen gegenüber Diphtherie-Toxin. Die sehr begrenzten Informationen lassen jedoch darauf schließen, dass der Mensch möglicherweise etwas anfälliger ist. Diese Schlussfolgerung ähnelt der von Schmidt (1942), der 12 MLD für ein Meerschweinchen als tödlich für ein Kind – vermutlich um die 9 kg – ansah. Ausgehend davon, dass 1 MLD 0,0001 mg Toxin enthält, schätzt Schmidt, dass die tödliche Toxindosis für ein Kind knapp ein Millionstel Gramm beträgt.

Spättoxikose

Der zweite interessante Punkt ist das Auftreten einer Spättoxikose. Kinder, die die akute Toxämie überleben, können einige Wochen später an Spätlähmungen leiden. Schmidt (1942) stellt fest, dass diese manchmal von einer erneuten allgemeinen Toxämie begleitet werden, die sich in Unwohlsein, Erbrechen, Schwäche, leichtem Fieber, Herz-Kreislauf-Störungen, Asthenie, Kollaps und manchmal plötzlichem Tod äußert. Schmidt schätzt, dass diese Ereignisse üblicherweise nach 35–50 Tagen auftreten, und vertritt die Ansicht, dass die Gefahr eines tödlichen Ausganges vorüber ist, wenn das Kind 52 Tage überlebt.

In vielen der hier dokumentierten Fälle kam es zu Spätmanifestationen einer Toxämie waren offensichtlich. In Dallas traten späte Todesfälle 31, 39 und 46 Tage nach der Injektion auf, und einige der Lähmungen bei überlebenden Kindern traten erst in der 8. oder 9. Woche auf. In Baden trat ein später Tod am 41. Tag ein und in Medellín am 44. Tag. Beim italienischen Vorfall von 1933 trat nach den akuten toxämischen Manifestationen eine Ruhephase ein, auf die 3-6 Wochen nach der Injektion Lähmungen der Augen, Skelettmuskulatur, des Zwerchfells, des Herzens, des Zäpfchens und des weichen Gaumens folgten. Über 30 der Kinder starben an Zwerchfelllähmung oder Myokarddegeneration. In Kyoto waren 59 der 68 Todesfälle auf späte Lähmungen zurückzuführen, hauptsächlich innerhalb von 4 bis 7 Wochen.

Es scheint klar, dass das Toxin lange Zeit im Gewebe verbleiben muss. Da es bei mit Antitoxin behandelten Fällen zu Spätmanifestationen kommen kann, ist auch klar, dass das Toxin nicht durch den Antikörper zerstört wird. Das Antitoxin verschwindet wahrscheinlich schneller als das Toxin, sodass manchmal genügend unverändertes Toxin übrig bleibt, um Spätmanifestationen der Krankheit zu verursachen.

TETANUS-TOXOID: FREIES TOXIN IM IMPFSTOFF

Aufgrund technischer Fehler bei der Herstellung des Tetanustoxoids können Sporen des Bazillus überleben und in den Impfstoff gelangen. Laut

Regamey (1965) führte dies früher dazu, dass insbesondere in Mitteleuropa zahlreiche Fälle von Tetanus nach Immunisierungsimpfungen auftraten.

Inhärente Infektiosität

POLIOMYELITIS-IMPfstOFFE

Inaktivierte Impfstoffe

Die ersten Versuche einer Impfung gegen Poliomyelitis wurden in den Vereinigten Staaten von Kolmer und seinen Kollegen (Kolmer und Rule 1934a, b, Kolmer 1935, 1936) sowie von Brodie (1935) und Brodie und Park (1935, 1936) unternommen.

Kolmer stellte seine Impfstoffe aus dem Rückenmark von Affen her, die intrazerebral mit einem Remote-Passage-Virus infiziert worden waren. Das Rückenmark wurde fein zerteilt, mit 1-prozentigem Natriumricinoleat behandelt und 24 Stunden bei 37 °C und anschließend 14 Tage bei 4–6 °C unter täglichem Schütteln gelagert.

Experimente zeigten, dass das Virus nicht vollständig zerstört wurde, aber dass es, wenn es Affen wiederholt in kleinen Dosen subkutan injiziert wurde, diese vor einer späteren intrazerebralen Inokulation eines lebenden Virus schützte, an der alle Kontrollaffen starben. Dieser Impfstoff, bestehend aus einer 4-prozentigen Suspension von Affenschnur in einer 1-prozentigen Lösung von Natriumricinoleat, wurde zur Impfung von 25 Kindern verwendet, die jeweils 1-3 Dosen erhielten. Es wurden keine schädlichen Wirkungen beobachtet. Bei 11 der 25 Kinder traten neutralisierende Antikörper auf, die vorher nicht vorhanden waren, und bei den übrigen zehn, bei denen vor der Impfung Antikörper vorhanden waren, stieg der Serumtiter nach der Impfung an. Später modifizierte Kolmer (1936) die Herstellung des Impfstoffs, indem er die Nabelschnursuspension zusätzlich zu dem 1-prozentigen Natriumricinoleat mit einer 1/80.000-Lösung von Phenylquecksilbernitrat behandelte und sie 10-14 Tage bei 10-12 °C aufbewahrte. Zahlreiche Personen, überwiegend Kinder unter 15 Jahren, erhielten drei Dosen dieses Impfstoffs subkutan, und über 10.725 von ihnen gingen Berichte ein.

Zehn von ihnen erkrankten nach der ersten oder zweiten Dosis an Poliomyelitis.

Brodie und Park stellten ihren Impfstoff aus Affenschnur her, die 8–12 Stunden lang bei 37 °C mit 0,1-prozentigem Formalin behandelt wurde (siehe auch Nathanson und Langmuir 1963). Nach intrazerebraler Injektion in Affen schien das Virus vollständig inaktiviert zu sein. Über 2300 Personen erhielten zwei 5-ml-Dosen dieses Impfstoffs im Abstand von etwa 11 Tagen. Bei praktisch jedem getesteten Probanden wurde eine Antikörperreaktion beobachtet. Feldversuche mit diesem Impfstoff wurden durchgeführt, und insgesamt wurden über 9000 Personen geimpft, darunter Kinder und Krankenschwestern. Zwei Fälle von Poliomyelitis wurden gemeldet. Beide Erkrankungen traten 13 Tage nach der Injektion auf und einer von ihnen führte aufgrund einer Bulbärparalyse zum Tod.

Leake (1935), der die Wirkung dieser Impfstoffe im Auftrag von Der Leiter des öffentlichen Gesundheitswesens berichtete, dass nach der Anwendung der Impfstoffe zwölf Fälle von Poliomyelitis aufgetreten seien, von denen sechs tödlich verliefen. Die Symptome traten in diesen Fällen 6–14 Tage nach der Impfung auf, und alle Fälle ereigneten sich unter Umständen, die eine natürliche Infektion unwahrscheinlich machten. Zudem war zunächst die Gliedmaße, in die die Injektion verabreicht worden war, oder die gegenüberliegende Gliedmaße gelähmt. Leake kam zu dem Schluss, dass die weitere Verwendung des Poliomyelitis-Virus zur Impfung von Menschen unerwünscht sei; die Bundesregierung folgte seinem Rat und verbot die Impfstoffe. Damit endete der erste – und lobenswerte – Versuch, künstliche Immunität gegen Poliomyelitis zu erzeugen, schmachvoll.

Rückblickend ist es ziemlich klar, dass das Versagen beider Impfstoffe Die vollständige Inaktivierung des Virus war auf die Anwesenheit von Partikeln in der Nabelschnursuspension zurückzuführen, die zu groß waren, um von den als Desinfektionsmittel verwendeten Formaldehyd- oder Natriumricinoleatpartikeln effektiv durchdrungen zu werden. Die Notwendigkeit, jedes Viruspartikel dem Inaktivierungsmittel auszusetzen und die begrenzte Desinfektionskraft von Formaldehyd in Gegenwart von Proteinmaterial zu berücksichtigen, wurde erst viele Jahre später durch eine ähnliche Katastrophe gelernt.

Der Cutter-Vorfall

Der Ausbruch von Poliomyelitis-Fällen nach der allgemeinen Einführung des inaktivierten Poliovirus-Impfstoffs vom Typ Salk im April 1955 wird allgemein als Cutter-Vorfall bezeichnet. Der folgende Bericht basiert auf verschiedenen Berichten, hauptsächlich von Peterson, Benson und Graeber (1955), Report (1955a), Scheele (1955), Langmuir, Nathanson und Hall (1956) sowie Nathanson und Langmuir (1963). Viele dieser Berichte entstanden kurz nach dem Vorfall, bevor das volle Ausmaß des Schadens bekannt war. Daher habe ich mich bei der Berechnung der Zahlen hauptsächlich auf die von Nathanson und Langmuir (1963) in ihrer retrospektiven Untersuchung sieben bis acht Jahre später angegebenen Zahlen gestützt.

Die erfolgreiche Kultivierung des Poliovirus in Affennierenzellen durch Enders, Weller und Robbins (1949) ebnete den Weg für die Herstellung eines Impfstoffs, der in nicht-nervösem Gewebe außerhalb des Körpers gezüchtet wurde. Ein formelhafter Impfstoff, der die drei Poliovirustypen enthielt, wurde von Salk (1953; siehe auch Salk *et al.*, 1954, 1955) eingeführt und 1954 in den USA einem Feldversuch unterzogen. Die Ergebnisse, wie sie von Francis und seinen Kollegen (1955, 1957) sowie von Francis (1957) analysiert und berichtet wurden, waren positiv, und der Veröffentlichung des zusammenfassenden Berichts am 12. April 1955 folgte die Freigabe eines Impfstoffs, der von fünf verschiedenen Herstellern hergestellt wurde – Parke Davis, Eli Lilly, Cutter, Wyeth und Pittman Moore. In den folgenden Wochen wurden über fünf Millionen Menschen geimpft. Am 26. April wurden sechs Fälle von Poliomyelitis bei Kindern festgestellt, die den Cutter-Impfstoff erhalten hatten. Dieser Impfstoff wurde sofort zurückgerufen, doch es traten weiterhin weitere Fälle auf, darunter auch einige nach dem Wyeth-Impfstoff.

Nach den primären Fällen von Impfpoliomyelitis traten sekundäre Fälle bei Familienangehörigen und in der Gemeinde auf. Insgesamt gab es 260 Fälle von Poliomyelitis, die sich wie folgt zusammensetzten:

94 Fälle bei geimpften Personen, davon 59 mit Lähmung. 126 Fälle bei Familienkontakten, davon 101 mit Lähmung. 40 Fälle bei Gemeinschaftskontakten, davon 32 mit Lähmung.

Es gab zehn Todesfälle, fünf bei den Geimpften und fünf bei den Kontaktpersonen. Von den acht von Cutter's hergestellten Impfstoffchargen wurden nur zwei belastet. Diese wurden hauptsächlich in Kalifornien und Idaho eingesetzt, um 120.000 Personen zu impfen. Die Infektionsrate betrug 94 von 120.000 (ca. 1 von 1.300) bzw. 59 von 120.000 (ca. 1 von 2.000). Die Inkubationszeit betrug 3–25 Tage nach der Injektion, meist 5–9 Tage, im Median 8 Tage. Die Kürze dieser Zeit wurde auf die Verwendung des hochvirulenten Mahoney-Stamms Typ 1 im Impfstoff und die intramuskuläre Injektion zurückgeführt. Im Gegensatz zur natürlichen Erkrankung waren die Arme doppelt so häufig betroffen wie die Beine; und der linke Arm, in den üblicherweise gespritzt wird, war häufiger betroffen als der rechte. Bei Kontakten

Die mittlere Inkubationszeit betrug 24 Tage – länger als bei einer doppelten Inkubationszeit zu erwarten wäre.

Polioviren wurden bei etwa 80 Prozent der untersuchten geimpften Kinder und bei 15 Prozent der Haushaltskontakte isoliert. Die meisten Stämme gehörten zum Typ 1. Dieser Typ wurde tatsächlich von Gebhardt und Bachtold (1956) aus einer der verdächtigen Chargen des Cutter-Impfstoffs und von Eklund, Bell und Hadlow (1956) aus zwei der Chargen mittels Affenimpfung isoliert; Eklund konnte zudem mittels Gewebekultur aus einer der Chargen Typ 3 nachweisen (siehe Peterson *et al.* 1955). Es sei darauf hingewiesen, dass die Isolierung von Polioviren, wenn sie nur in sehr geringen Mengen im Impfstoffmaterial vorhanden sind, nicht einfach ist. Affen können jedoch durch eine Vorbehandlung mit Ganzkörper-Röntgenbestrahlung und subkutaner Kortisoninjektion empfänglicher gemacht werden (Syverton, Brunner, Tobin und Cohen 1956).

Untersuchungen ergaben, dass bei der Herstellung des Impfstoffs das Virus in einigen Chargen nicht durch Formalinbehandlung inaktiviert worden war. Diese wurden ein zweites, manche ein drittes Mal behandelt, nicht immer erfolgreich (Scheele 1955). Untersuchungen verschiedener Mitarbeiter (Timm *et al.* 1956, Haas *et al.* 1956) 1957, Wesslén *et al.* 1957) enthüllten die Grenzen von Formaldehyd als Desinfektionsmittel in Gegenwart von Proteinen. Dabei handelte es sich größtenteils um die Wiederentdeckung von Erkenntnissen, die bereits bekannt waren, aber übersehen oder vergessen worden waren. Die Desinfektion mit Formalin ist keine Reaktion erster Ordnung und wird von so vielen Faktoren beeinflusst, dass es äußerst schwierig ist, den Endpunkt mit einiger Genauigkeit vorherzusagen.

Veldee (1955) beschreibt die Grenzen von Formaldehyd gut, bezweifelt jedoch, dass die Sicherheit eines mit dieser Substanz inaktivierten Impfstoffs jemals garantiert werden kann. Das Virus in der Suspension kann teilweise verklumpt und von gallertartigen Proteinresten umgeben sein. Diese wird durch Formaldehyd gehärtet, sodass die darin enthaltenen Viruspartikel vor dessen Wirkung geschützt sind. Im Körper wird die Hülle durch Enzyme abgebaut und die Viruspartikel freigesetzt. Die Formaldehydkonzentration auf jedem Viruspartikel variiert nicht nur mit der Anzahl und dem Aggregationsgrad der Partikel, sondern auch mit der relativen Affinität zu den verschiedenen Bestandteilen der Virussuspension, wie Aminosäuren, Proteinspuren aus den Affennierengewebezellen und möglicherweise weiteren Substanzen. Daher sind die verschiedenen Schritte des Inaktivierungsverfahrens mit unvorhersehbaren Variablen verbunden. Der Hersteller steht vor der Alternative, zu viel Formalin zu verwenden und damit die Immunisierungskraft des Impfstoffs zu gefährden, oder zu wenig Formalin zu verwenden und damit das Überleben einiger weniger Viruspartikel zu riskieren. Die gewählte Endkonzentration muss zwangsläufig einen Kompromiss darstellen. Solange die Suspension jedoch ausreichend behandelt wird, um Aggregate von Viruspartikeln und unnötiges Fremdmaterial zu entfernen, ist die Sicherheit des Produkts hinreichend gewährleistet. Das von einem Hersteller eingegangene Risiko lässt sich anhand der Tatsache ermessen, dass 60 Gerichtsverfahren gegen das Cutter-Labor angestrengt wurden und dass 54 davon bis April 1962 mit einer Gesamtsumme von über 3 Millionen Dollar beigelegt wurden.

Bei Kindern, die mit dem Salk-Impfstoff geimpft wurden, kam es weiterhin zu Poliomyelitis-Fällen, die innerhalb von 3–4 Wochen nach der Injektion auftraten, selbst nachdem Schritte zur Verbesserung des Herstellungsprozesses und zur Verschärfung der Kontrollmethoden unternommen wurden (Geffen und Spicer 1960).

Roden (1964) betrachtet die wichtigsten Arten der Assoziation zwischen Injektion und Lähmung als: (1) eine übermäßig hohe Inzidenz von Poliomyelitis bei geimpften Personen; (2) eine Häufung von Krankheitsbeginnenden innerhalb eines Monats nach der Impfung, insbesondere 4 bis 14 Tage; (3) eine

ein übermäßig hoher Anteil von Personen mit Lähmungen der geimpften Gliedmaßen; und (4) ein übermäßig hoher Anteil von Fällen, die mit einer einzigen Charge oder einer kleinen Anzahl von Chargen des Impfstoffs in Zusammenhang stehen. Selbst mit diesen Kriterien konnte jedoch nicht entschieden werden, ob es sich bei den von Geffen und Spicer (1960) und Geffen (1960) untersuchten Fällen um Fälle von Impflähmung handelte oder ob es sich um Zufallsfälle bei Kindern handelte, die zufällig kurz zuvor geimpft worden waren.

Von Roden (1964) zusammengefasste Berichte zeigten, dass zwischen 1956 und 1963 neben Poliomyelitis 27 Fälle neurologischer Erkrankungen unter insgesamt über 12 Millionen Personen auftraten, die die Salk-Impfung erhalten hatten. Darunter waren fünf Fälle von Ataxie, darunter zwei Fälle von disseminierter Sklerose, die innerhalb von drei Wochen nach der ersten Injektion auftraten; ein Fall von disseminierter Sklerose, der sechs Wochen nach der zweiten Injektion auftrat; und drei Fälle von Ataxie, die innerhalb von vier Wochen nach der dritten Injektion auftraten. Diese Häufung von Fällen könnte auf einen Zusammenhang zwischen der Salk-Impfung und Nervenerkrankungen hindeuten; doch wie Roden betont, sind bei insgesamt über 12 Millionen Geimpften wahrscheinlich mindestens 60 Fälle von disseminierter Sklerose innerhalb eines Jahres nach der ersten Injektion zu erwarten gewesen, ohne dass ein ätiologischer Zusammenhang mit der Impfung bestand. Tatsächlich wurden nur drei solcher Fälle gemeldet, was stark darauf hindeutet, dass ihr Auftreten rein zufällig war.

Mittlerweile wurden so viele Millionen Dosen des Salk-Impfstoffs mit solcher positiver Wirkung und relativ wenigen fragwürdigen Zwischenfällen verabreicht, dass man ihn allgemein als ausreichend ungefährlich betrachtet, um seine allgemeine Verwendung zu rechtfertigen.

Ein merkwürdiges Merkmal des Cutter-Vorfalles war der hohe Anteil an Poliomyelitis-Erkrankten in Familien und Gemeinden. Bei natürlichen Ausbrüchen dieser Krankheit sind mehrere Fälle von Lähmung selten, und wenn sie auftreten, treten sie oft mehr oder weniger gleichzeitig auf (Aycock 1941, Littell und Smith 1955, Spicer und McDonald 1957). Dennoch traten beim Cutter-Vorfall unter den Kontaktpersonen weitaus mehr Fälle von Poliomyelitis auf als unter den geimpften Kindern selbst. Die Erklärung dafür ist keineswegs eindeutig.

Lebendimpfstoffe

Die Verwendung lebender, abgeschwächter Poliovirusstämme als oral verabreichte Impfstoffe verdanken wir vor allem Koprowski und seinen Kollegen (Koprowski, Jervis und Norton 1952, 1954, Koprowski 1955). Koprowski war es, der Stämme verschiedener Typen durch wiederholte intrazerebrale Passage an Mäuse adaptierte und so ihre Virulenz modifizierte. Die resultierenden Stämme waren so weit abgeschwächt, dass sie bei intrazerebraler Injektion bei Affen keine Poliomyelitis verursachten und bei intraspinaler Injektion nur selten. Später wurden weitere Stämme von Cox in den Lederle-Laboratorien und von Sabin in Cincinnati abgeschwächt. Zur Veranschaulichung sind die drei Stammgruppen:

| | | | |
|--|------------|-----------|------------|
| Type 1 | Type 2 | Koprowski | Typ 3 |
| group Wistar-Chat TN or P 712 Lederle-Cox group Lederle-SM | | | Wistar Fox |
| Lederle MF Lederle Fox Sabin group P 712, Ch 2 ab Leon, 12 ab. | | | |
| | L.Sc. 2 ab | | |

Die beiden P 712-Stämme sind identisch, ebenso die beiden Fox-Stämme.

Cox (1954) verwendete wie Koprowski an Nagetiere angepasste Stämme, doch Sabin (1957a, b, 1959) und Sabin, Hennessen und Winsser (1954) gingen noch weiter

und trafen ihre endgültige Auswahl durch die Endverdünnung oder Plaque-Reinigung abgeschwächter Stämme, die in Kulturen von Affennierengewebe gezüchtet wurden.

Aus diesen Stämmen hergestellte Impfstoffe kamen rasch in vielen Ländern zum Einsatz. Der Koprowski-Impfstoff wurde in großem Umfang in Belgisch-Kongo und Polen eingesetzt, der Lederle-Cox-Impfstoff in Florida, Nicaragua, Kolumbien, Uruguay und Costa Rica und der Sabin-Impfstoff in Mexiko, der UdSSR und anderen osteuropäischen Ländern, in Singapur, Vietnam, China und Südafrika. Nach dem Cutter-Vorfall waren die Vereinigten Staaten im Allgemeinen und Großbritannien im Besonderen vorsichtig, einen neuen Impfstoff aus Stämmen einzusetzen, deren Stabilität und Unschädlichkeit für den Menschen noch fraglich waren. Es wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, und auf den beiden internationalen Kongressen in Washington 1959 und 1960 (Bericht 1959b, 1960a) wurden alle im Labor und in der Praxis gewonnenen Erkenntnisse überprüft. Es wurde gezeigt, dass die Stämme beim Durchgang durch den menschlichen Darmkanal eine Veränderung erfahren und für Affen virulenter werden können (Melnick, Benyesh-Melnick und Brennan 1959), es wurden jedoch keine Beweise dafür vorgelegt, dass diese Zunahme der Virulenz fortschreitend war. (Siehe auch Sabin 1965.)

Trotz des enormen Ausmaßes, in dem die Lebendimpfstoffe bei den verwendeten Impfstoffen – allein die UdSSR hatte bis Anfang 1960 über 100 Millionen Dosen ausgegeben – konnten keine Nebenwirkungen festgestellt werden, und es wurde kein Fall von Poliomyelitis auf sie zurückgeführt. Das Expertenkomitee der Weltgesundheitsorganisation (Bericht 1960b) sprach sich für die Verwendung von Sabin-Stämmen des Typs 1 und 2 aus, äußerte jedoch leichte Zweifel an der Sicherheit von Typ 3. Von da an wurde der Sabin-Impfstoff nach und nach auf der ganzen Welt eingesetzt, und in den Vereinigten Staaten und in Großbritannien sorgten gründliche Überwachungsprogramme dafür, dass alle mit dem Impfstoff in Zusammenhang stehenden Fälle von Poliomyelitis gründlich untersucht wurden.

Bisher wurde nur in zwei Fällen ernsthafter Verdacht auf die Verwendung abgeschwächter Lebendimpfstoffe geäußert: einmal im Jahr 1960 in Deutschland und einmal zwischen 1962 und 1964 in Nordamerika.

Der West-Berliner Vorfall, 1960

Laut Raettig (1962), dem dieser Bericht entnommen ist, erhielten zwischen dem 11. und 20. Mai 1960 280 000 Personen in West-Berlin eine einzige orale Dosis des abgeschwächten Lebendimpfstoffs von Lederle-Cox. Die Dosis von 2 ml enthielt 10^{6.5} plaquebildende Viruseinheiten jedes Typs. Die 280.000 Personen setzten sich aus 54.000 Vorschulkindern, 193.000 Schulkindern und 33.000 Erwachsenen zusammen. Nach der Impfung wurden im weiteren Jahresverlauf in West-Berlin 48 Fälle von Poliomyelitis gemeldet, davon 25 innerhalb von vier Wochen nach der Impfung.

Raettig analysiert diese Zahlen und kommt zu dem Schluss, dass viele der Fälle direkt oder indirekt auf den Impfstoff zurückzuführen sind. Seine Gründe dafür sind hauptsächlich (a) dass die meisten Fälle zu einer Jahreszeit – Mai und Juni – auftraten, zwei bis drei Monate vor der üblichen saisonalen Epidemie; (b) dass die Fälle zufällig über ganz West-Berlin verteilt waren und nicht in Gruppen zusammengefasst waren, wie dies bei einem natürlichen Ausbruch so oft der Fall ist; (c) dass zwei Drittel der Fälle Erwachsene betrafen; (d) und dass von den 25 Fällen, die innerhalb von vier Wochen nach der Impfung auftraten, 17 den Impfstoff erhalten hatten, was eine fünfzehnmal höhere Ansteckungsrate unter den Geimpften als unter der ungeimpften Bevölkerung bedeutet. Von den acht ungeimpften Fällen hatten, so sei bemerkt, sechs Kontakt zu Geimpften.

Raettig zweifelt nicht an der Verantwortung des Impfstoffs für die Fälle, die zeitlich eng mit ihm in Zusammenhang standen, glaubt aber nicht, dass es sich um eine direkte Wirkung handelte. Wäre dies der Fall gewesen, wären seiner Meinung nach weitaus mehr Fälle aufgetreten. Er ist vielmehr der Ansicht, dass der Impfstoff durch Provokation wirkte und das natürliche Wildvirus dazu anregte, in die Blutbahn und das zentrale Nervensystem einzudringen und so die Krankheit auszulösen (siehe Provokationspoliomyelitis, S. 270). Seine Argumentation ist nicht überzeugend.

Erstens gibt es keinen Grund, warum ein abgeschwächter Stamm nicht gerade genug Virulenz besitzen sollte, um bei einigen wenigen, hochempfindlichen Mitgliedern der Gemeinschaft eine Erkrankung auszulösen. Das Verhältnis zwischen der Virulenz eines eindringenden Parasiten und der Resistenz des Wirtes liegt zwischen 0 und 100 Prozent. Gelegentlich kann der Organismus so virulent sein, dass er praktisch die gesamte Bevölkerung befällt – wie bei Masern in einer jungfräulichen Gemeinschaft – oder so schwach, dass er lediglich eine latente Infektion ohne klinische Erkrankung verursacht – wie bei *Haemobartonella muris* bei Ratten oder dem Enzephalomyelitis-Virus bei Mäusen. Dass nur ein sehr kleiner Teil der geimpften Bevölkerung in Berlin an Poliomyelitis erkrankte, ist daher kein Argument gegen eine direkte Wirkung des Impfvirus.

Zweitens ist das Auftreten einer Provokationskrankheit zwar während die subkutane oder intramuskuläre Injektion verschiedener Impfstoffe bekannt ist, scheint es nach oraler Impfung keine vergleichbaren Fälle zu geben. Tatsächlich ist es nicht leicht zu verstehen, welcher Mechanismus nach einer oralen Impfung den Übergang eines latenten Wildvirus im Darm zum zentralen Nervensystem erleichtern könnte. Die Injektion eines Impfstoffs in das Gewebe kann durch seine reizende Wirkung einem im Blut zirkulierenden Organismus ermöglichen, sich lokal anzusiedeln und zu vermehren, bevor er erneut in die Blutbahn eindringt oder, wie das Poliomyelitis-Virus, über die Nervenenden und Nerven bis zum Rückenmark gelangt. Alternativ könnte es reflexartig die Blutgefäße im Rückenmark im Bereich der Injektionsstelle durchlässiger machen, wodurch das Virus in das Nervensystem eindringen kann. Doch welche Wirkung könnte ein oral verabreichtes Virus auf ein Wildvirus im Darm haben? Es könnte es kaum zur Entstehung einer Virämie anregen. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass es mit dem Virus in Konkurrenz tritt, dessen Wachstum hemmt und möglicherweise sogar zu seiner Eliminierung führt, und zwar auf ähnliche Weise, wie es von anderen Enteroviren bekannt ist.

Die unterschiedliche Wirkung einer enteralen und einer parenteralen Impfstoffverabreichung ist in der Praxis allgemein bekannt, wenn eine orale Impfung zur Bekämpfung eines bestehenden Poliomyelitis-Ausbruchs unter Bedingungen verabreicht wird, bei denen die Injektion eines abgetöteten Impfstoffs in das Gewebe mit dem Risiko verbunden wäre, latente Infektionen auszulösen.

Was auch immer die Erklärung sein mag, es besteht kaum ein Zweifel daran, dass der Vorfall in West-Berlin im Jahr 1960 mit der Verabreichung des Lederle-Cox-Impfstoffs in Verbindung stand.

Nordamerika 1962-4

Zwischen 1961, als der orale Poliomyelitis-Impfstoff erstmals in den Vereinigten Staaten allgemein verfügbar war, und Mai 1964 wurden etwa 100 Millionen Dosen jedes der drei Poliovirus-Impfstofftypen von Sabin sowie viele weitere Millionen Dosen des trivalenten Impfstoffs verteilt. 1962 wurden in Kalifornien, Nebraska und North Carolina kleine Gruppen von Poliomyelitis-Fällen gemeldet, die unter geimpften Personen in einem Gebiet ohne Epidemie auftraten. Auch in Kanada traten vier Fälle auf, die alle durch das Virus Typ 3 verursacht wurden, unter vier Millionen geimpften Personen. Weitere Fälle folgten in

in den Vereinigten Staaten und der Surgeon General des Public Health Service richteten ein spezielles Beratungskomitee ein, um festzustellen, inwieweit die Fälle auf den Impfstoff zurückzuführen seien. Das Komitee tagte am 17. und 18. Juli 1964 im Communicable Disease Center in Atlanta und überprüfte alle gemeldeten Fälle seit der Verfügbarkeit oraler Impfstoffe (Bericht 1964c). In Gebieten ohne Seuchen wurden 87 derartige Fälle registriert, von denen 57 vom Komitee als „kompatibel“ betrachtet wurden, d. h. als möglicherweise auf den Impfstoff zurückzuführen. Die Kriterien für „Kompatibilität“ waren: (a) Krankheitsbeginn zwischen 4 und 30 Tagen nach der Impfung; (b) erhebliche residuale Lähmung des unteren Motoneurons; (c) Laborbefunde, die nicht im Widerspruch zu einer Vermehrung der Impfstoffstämme stehen; (d) keine Hinweise auf eine Erkrankung des oberen Motoneurons, eindeutiger Sinnesverlust oder Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Lähmung einen Monat oder länger nach Ausbruch.

Von den 57 kompatiblen Fällen folgten fünfzehn auf eine Impfung vom Typ 1, zwei auf eine Impfung vom Typ 2, 36 vom Typ 3 und vier mit dem trivalenten Impfstoff. Drei Viertel der Fälle betrafen Erwachsene, 44 waren 15 Jahre oder älter. Die meisten Fälle waren weit verstreut und traten in 49 Landkreisen in 24 Bundesstaaten auf, und in den meisten Fällen lag der Ausbruch zwischen 8 und 21 Tagen nach der Impfung. Das Komitee räumte zwar ein, dass sich in keinem Einzelfall der Impfstoff als Ursache beweisen ließ und dass keine verfügbaren Labortests mit Sicherheit zwischen einem Impfstamm und einem Wildtyp unterscheiden konnten, kam jedoch aufgrund epidemiologischer Beweise zu dem Schluss, dass zumindest einige der 57 Fälle durch den Impfstoff verursacht wurden. Das Ausmaß des Risikos schätzten sie für die verschiedenen Virustypen wie folgt ein:

Typ 1 Ein Fall bei 6 Millionen Dosen Typ 2 Ein
Fall bei 50 Millionen Dosen Typ 3 Ein Fall bei 2,5
Millionen Dosen

Sie waren der Ansicht, dass das Impfvirus Typ 3 mit einem höheren Risiko verbunden sei als die beiden anderen Typen, und dass nicht immunisierte Erwachsene in ländlichen Gebieten oder in den oberen sozioökonomischen Schichten die am stärksten gefährdeten Mitglieder der Gesellschaft seien.

Viele der Schlussfolgerungen des Ausschusses wurden von Sabin kritisiert (1964) sowohl auf faktischer als auch auf theoretischer Grundlage. Seiner Meinung nach ließen Schwierigkeiten bei der klinischen Diagnose, der fehlende Nachweis eines Anstiegs der Antikörper gegen den verdächtigen Stamm, das fehlende Widerlegen der ursächlichen Rolle anderer Enteroviren und verschiedene statistische Annahmen einige Schlussfolgerungen des Komitees zweifelhaft erscheinen, insbesondere die Schätzungen der Poliomyelitis-Inzidenz nach den verschiedenen Impfstofftypen. Sabin stimmte jedoch mit dem Komitee überein, dass, falls überhaupt ein Risiko bestehe, dieses sehr gering sei und die Praxis der Routineimpfung aller Säuglinge, gefolgt von einer Auffrischungsimpfung für Kinder bei Eintritt in die Grundschule, nicht beeinträchtigen dürfe.

Die Interpretation der Ergebnisse des Komitees ist sehr schwierig, und es ist unmöglich, mit Sicherheit zu sagen, wie viele der echten Poliomyelitis-Fälle tatsächlich durch den Impfstoff verursacht wurden. Einige Fälle könnten rein zufällig erklärt werden. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass sowohl in den USA als auch in Großbritannien innerhalb von vier Wochen nach der Impfung mit scheinbar einwandfreien Salk-Impfstoffchargen zahlreiche Fälle von Lähmungen auftraten. Die britischen Zahlen von Geffen und Spicer (1960) wurden bereits zitiert (S. 47). Die amerikanischen Zahlen für 1959–1961 stammen von Sabin (1963).

Im Jahr 1959 wurden 68 Millionen Dosen Salk-Impfstoff ausgeliefert und 259 Fälle Innerhalb von 30 Tagen nach der Anwendung wurden Fälle von paralytischer Poliomyelitis gemeldet.

Im Jahr 1960 waren es 52 Millionen Dosen und 116 Fällen.

Im Jahr 1961 lagen die entsprechenden Zahlen bei 42 Millionen Dosen und 26 Fällen.

Das Auftreten dieser Fälle war ebenso eindrucksvoll wie die nach dem Sabin-Impfstoff. Sie könnten darauf zurückzuführen sein, dass einige Viruspartikel bei der Herstellung des Impfstoffs nicht durch Formaldehyd inaktiviert wurden, wurden aber allgemein als Zufall angesehen. Wenn der Sabin-Impfstoff aus epidemiologischen Gründen angeklagt werden soll, dann gilt dies auch für den Salk-Impfstoff.

Es sei darauf hingewiesen, dass eine Poliomyelitis ähnelnde Lähmungserkrankung durch die Viren Mumps, Herpes simplex, Coxsackie A 4 und A 7, Echo und Russische Frühjahr-Sommer-Enzephalitis verursacht werden kann (Gelfand 1963).

BRITISCHE ÜBERWACHUNG DES SABIN-IMPFFSTOFFS

In Großbritannien kam der Sabin-Impfstoff im Februar 1962 allgemein zum Einsatz. Von da an bis Ende 1964 wurden in England und Wales etwa 18 Millionen Dosen des trivalenten Impfstoffs verabreicht. Das epidemiologische Forschungslabor des Public Health Laboratory Service führte ein intensives Überwachungsprogramm durch, um jeden im Land diagnostizierten Poliomyelitisfall zu erfassen (Miller und Galbraith 1965). Zwischen 1962 und 1964 wurden insgesamt 331 bestätigte Fälle gemeldet – 278 Gelähmte und 53 Nicht-Gelähmte. Darunter waren 20 gelähmte Patienten, die innerhalb der 28 Tage vor Krankheitsbeginn eine orale Impfung erhalten hatten. Bei sieben von ihnen traten die Symptome innerhalb von fünf Tagen nach der Impfung auf; sechs dieser sieben wurden im Verlauf einer Epidemie in Monmouthshire geimpft und waren zum Zeitpunkt der Impfung mit ziemlicher Sicherheit infiziert. Von den verbleibenden dreizehn Fällen erholten sich sieben vollständig oder fast vollständig, und bei zwei war die Diagnose zweifelhaft. Es gab daher nur vier Fälle, drei davon bei Säuglingen, die 16 bis 19 Tage nach der Impfung auftraten und bei denen eine bleibende Lähmung auftrat. Dies entspricht einer Inzidenz von einem Fall pro 4,5 Millionen verabreichten Dosen.

Abgesehen vom zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung gab es keine Hinweise darauf, dass der Impfstoff ätiologisch für diese Fälle verantwortlich war. Sechzehn Impfstoffchargen dreier verschiedener Hersteller waren verteilt worden, und es gab keinen besonderen Zusammenhang der Krankheit mit einer dieser Chargen. Der Anteil aller bestätigten Fälle von Poliomyelitis-Lähmungen, die mit dem Impfstoff in Verbindung gebracht wurden, änderte sich jedes Jahr trotz Schwankungen der verwendeten Impfstoffmenge kaum. Untersuchungen der Anamnese, des Alters, des Geschlechts sowie der saisonalen und geografischen Verteilung der Fälle ergaben keine auffälligen oder unerwarteten Unterschiede zwischen impfstoffassoziierten und anderen Fällen. Eine Untersuchung der isolierten Viren war wenig hilfreich, da es praktisch unmöglich ist, zwischen Impf- und Wildstämmen zu unterscheiden. Die Tatsache, dass Typ-3-Viren deutlich häufiger isoliert wurden als Typ-1- oder Typ-2-Viren, ließ sich anhand früherer Beobachtungen erklären, wonach Typ-3-Viren nach oraler Verabreichung länger ausgeschieden werden als die beiden anderen Viren (Bericht 1962b).

Die einzige vernünftige Schlussfolgerung aus den englischen und den Amerikanische Zahlen besagen, dass der Sabin-Impfstoff, falls er tatsächlich Poliomyelitis auslöst – was zweifelhaft ist –, dies nur in so seltenen Fällen geschieht, dass es praktisch vernachlässigbar ist. Kein anderer Impfstoff in der Humanmedizin kann ein höheres Maß an Sicherheit für sich beanspruchen. Wären andere Impfstoffe der gleichen intensiven Prüfung unterzogen worden wie der Sabin-Impfstoff, wäre die traurige Liste der Katastrophen und Missgeschicke, die ich in diesen Vorträgen schildere, wahrscheinlich noch viel länger.

Nur zwei weitere Themen von geringerer Bedeutung müssen angesprochen werden in im Zusammenhang mit dem Poliomyelitis-Impfstoff.

Gesichtslähmung in Westdeutschland

Bodechtel und seine Kollegen (1963) berichteten, dass nach der Verabreichung von Sabins oralem Impfstoff an 22 Millionen Menschen in Westdeutschland 52 Krankheitsfälle gemeldet wurden, die offenbar mit der Impfung in Zusammenhang standen. In 21 dieser Fälle ähnelten die Symptome denen einer Poliomyelitis; sie traten am 3.

82 Tage nach der Impfung, meist 5–15 Tage. In 31 der 52 Fälle traten Symptome wie Gesichtslähmung, Polyradikuloneuritis oder Enzephalitis auf. Bei vier dieser Patienten wurde Poliovirus Typ 1 und bei einem das Coxsackie-Virus isoliert. Was auch immer die Erklärung für diese Fälle sein mag, es erscheint sehr fraglich, ob sie in irgendeiner Weise ursächlich mit der Impfung in Zusammenhang stehen.

Vakuolisierende Erreger im Poliomyelitis-Impfstoff

Rhesusaffen sind anfällig für eine natürliche Infektion mit verschiedenen Viren, den sogenannten Simianviren. Einige dieser Viren sind in Kulturen von Affenierenzellen nachweisbar. Einer dieser Erreger, SV40, kann sowohl im Salk- als auch im Sabin-Impfstoff nachgewiesen werden, sofern keine Maßnahmen ergriffen werden, um Kulturen nur von nichtinfizierten Affen herzustellen. Er ist deutlich resistenter gegen Formaldehyd als das Poliovirus und kann daher, wenn auch in verringerter Menge, im Salk-Impfstoff persistieren. Sweet und Hilleman (1960) berichteten, dass er im Sabin-Impfstoff in einer Größenordnung von etwa 10.000 Partikeln pro ml oder etwas mehr vorhanden ist. Antikörper können als Reaktion auf das Virus im Salk-Impfstoff gebildet werden, im Sabin-Impfstoff deutlich seltener, wenn überhaupt (Goffe, Hale und Gardner 1961). Obwohl seine Anwesenheit unerwünscht ist, gibt es bisher keine Hinweise darauf, dass er für den Menschen schädlich ist.

MENINGOENZEPHALITIS NACH GELBFIEBERIMPfung

Der Gelbfieberimpfstoff ist ein Lebendimpfstoff, der aus einem durch Maus- oder Eipassage abgeschwächten Virusstamm hergestellt wird.

Der ursprüngliche Impfstoff von Laigret (Sellards und Laigret 1932) wurde hergestellt. Der Virusstamm stammte von einem Virusstamm, den Theiler (1930) an weiße Mäuse adaptiert hatte und der wiederholt das Gehirn der Maus durchdrang. Dabei verlor er seine Fähigkeit, die viszerale Läsionen des Gelbfiebers hervorzurufen, konnte jedoch bei intrazerebral geimpften Mäusen und Affen Enzephalitis auslösen. Für den Menschen wurde der Impfstoff subkutan injiziert.

Dieser Stamm wurde von Peltier (1946) modifiziert, der seinen Durchgang fortsetzte durch das Mäusehirn. Ein Impfstoff, allgemein als Dakar-Impfstoff bezeichnet, wurde aus der 256. bis 258. Passage hergestellt. Gelähmte Mäuse wurden am 4. oder 5. Tag getötet und ihre Gehirne nach 6-tägiger Lagerung bei -25°C zerkleinert und gefriergetrocknet. Zur Anwendung wurde der getrocknete Impfstoff in Gummi arabicum-Lösung suspendiert und durch Skarifikation auf den Arm injiziert (siehe Durieux 1956). Beide Impfstoffe wurden hauptsächlich von den Franzosen in Äquatorial- und Westafrika eingesetzt.

Die Briten und Amerikaner hingegen verwendeten einen Impfstoff aus dem sogenannten 17 D-Stamm. Dieser wurde von amerikanischen Forschern entwickelt (Theiler und Smith 1937), die das ursprüngliche Virus – den hochvirulenten pantropischen Asibi-Stamm – in Gewebekulturen züchteten, zunächst von Mäuseembryos, dann von ganzen Hühnerembryos und schließlich von Hühnerembryos, deren Gehirn und Nabelschnur entnommen worden waren. Der resultierende Stamm war

Bei Affen ist das Virus avirulent, bei Mäusen verursacht es jedoch nach einer Inkubationszeit von 8 Tagen eine tödliche Enzephalitis. Das Virus wird in Eiern vermehrt, und der Impfstoff wird subkutan injiziert.

Die ersten Berichte über Enzephalomyelitis stammten von Lhermitte und Fribourg-Blanc (1936) sowie Darré und Mollaret (1936) nach der Anwendung von Laigrets Impfstoff. Im Fall von Lhermitte und Fribourg-Blanc erlitt ein 52-jähriger Mann eine schwere Reaktion, die durch Fieber, okzipitale Kopfschmerzen und Schwindel gekennzeichnet war, worauf innerhalb weniger Tage Empfindungsstörungen und ein teilweiser Kraftverlust in den unteren Extremitäten folgten. Nach einer Pause von drei Monaten kehrten die Beschwerden zurück und gingen allmählich in eine Amyotrophe Lateralsklerose der unteren Extremitäten und eine Querschnittslähmung über. Später traten bulbäre Symptome, krampfartige Bewegungen der Beine und Zwerchfellkrämpfe auf. Der Patient verstarb nach 18 Monaten. Bei der Obduktion wurde eine subakute Myelitis festgestellt; histologisch waren die Achsenzylinder intakt, es zeigte sich jedoch eine gewisse Demyelinisierung; zudem fanden sich degenerative Hirnschädigungen. Ob diese Läsionen eine direkte Folge der Impfung waren oder, wie Barraux, Montel und Bordes (1936) vermuten, auf Multiple Sklerose zurückzuführen sind, lässt sich nicht sagen. Im Fall von Darré und Mollaret litt eine 25-jährige Frau elf Tage nach der Impfung unter hohem Fieber, Kopfschmerzen und allgemeinen Krämpfen. Es traten meningeale Symptome zusammen mit Narkolepsie und geistiger Verwirrung auf. Die allmähliche Genesung, unterbrochen von Rückfällen, erfolgte über einen Zeitraum von zwei Monaten. Mollaret und Findlay (1936) geben an, dass die für diese Injektion verwendete Impfstoffcharge bei mindestens drei weiteren Personen, die sie erhielten, nervöse Störungen verursachte.

Laut Stuart (1956) kam es nach der Anwendung des Dakar-Impfstoffs in Französisch-Westafrika gelegentlich zu Fällen von Nervenstörungen. In der Region Brazzaville in Französisch-Äquatorialafrika traten im September 1944 jedoch 102 Fälle von Meningoenzephalitis mit 18 Todesfällen unter 102.000 Personen auf, die durch Skarifikation mit einem kombinierten Gelbfieber- und Pockenimpfstoff geimpft worden waren. 1951 gab es in Costa Rica nach der Anwendung des Dakar-Impfstoffs 12 Fälle von Enzephalitis bei Kindern mit 3 Todesfällen; und 1951/52 gab es in Nigeria 83 Fälle, hauptsächlich bei Kindern, mit 32 Todesfällen unter 142.000 geimpften Personen. Weitere Fälle, die einzeln oder in Gruppen auftreten, werden in Stuarts Übersicht (1956) erwähnt.

Auch mit dem Stamm 17 D gab es Probleme. Im brasilianischen Guanães wurden 1941 sieben Impfstoffchargen verwendet, um 55.073 Personen zu immunisieren. Bei 199 (0,36 %) dieser Personen trat nach einer durchschnittlichen Inkubationszeit von 12,7 Tagen eine Enzephalitis auf. Nur ein Fall verlief tödlich, doch die Genesung der anderen dauerte meist lange, und zwei Kinder erlitten eine Brachialneuritis, einen unkoordinierten Gang und geistige Behinderung. Die Symptome bestanden aus hohem Fieber, heftigen Kopfschmerzen, Nackenschmerzen und Steifheit, Schläfrigkeit, die insbesondere bei Kindern in Erstarrung überging, Übelkeit, manchmal tagelanges Erbrechen, Delirium und seltener Schwindel, Lichtscheu, Übererregbarkeit und Krämpfen. Das Kernig-Zeichen war positiv, und es gab einen Überschuss an Lymphozyten in der Rückenmarksflüssigkeit. Diese Befunde deuteten auf das Vorliegen einer Meningoenzephalitis hin. Neben den Fällen mit der Diagnose Enzephalitis gab es 83 Patienten, die an einer schweren Reaktion litten, die sich aus Fieber, starken Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Schläfrigkeit zusammensetzte. Sie waren fünf Tage oder länger krank oder zwei Tage oder länger bettlägerig. Die Abgrenzung zwischen diesen Fällen und denen der erstgenannten Gruppe war nicht leicht zu ziehen.

Danach wurden vier neue Unterstämme, offenbar frei von enzephalitogenen Eigenschaften, wurden zur Herstellung eines frischen Impfstoffs verwendet. Der neue Impfstoff wurde in Brasilien zusammen mit einer Charge des alten Impfstoffs getestet. Unter

Bei 9870 Personen, die den neuen Impfstoff erhielten, traten 6 Fälle (0,06 Prozent) einer Enzephalitis auf, bei 2973 Personen, die den alten Impfstoff erhielten, waren es 49 Fälle (1,65 Prozent). Dieser Vergleich ließ für die Beobachter (Fox, Lennette, Manso und Aguiar 1942) keinen Zweifel daran, dass der Impfstoff selbst und nicht ein äußerer Wirkstoff für die Enzephalitis verantwortlich war.

Von nun an wurde der 17 D-Impfstoff nach dem „Seed Chargensystem, bei dem nur primäre oder sekundäre Subkulturen des gefriergetrockneten Stammes verwendet wurden. Dieses Verfahren erwies sich bei der Impfung von Erwachsenen als erfolgreich, bei Säuglingen traten jedoch gelegentlich Fälle von Enzephalitis auf. Bis 1956 wurden insgesamt vierzehn Fälle dieser Art gemeldet (Stuart 1956). Es scheint klar, dass die Verwendung eines Gelbfieberimpfstoffs im ersten Lebensjahr nach Möglichkeit vermieden werden sollte.

Obwohl nur wenige Informationen über die Obduktionsbefunde tödlicher Enzephalitisfälle vorliegen, sprechen einige Belege dafür, dass diese auf eine Invasion des Nervensystems durch das Gelbfiebervirus zurückzuführen sind. Macnamara (1953) wies das Virus tatsächlich im Gehirn von drei von vier Patienten nach, die nach einer Impfung mit dem französischen neurotrophen Virus an Enzephalitis gestorben waren. Trifft diese Interpretation zu, so ist die nach einer Gelbfieberimpfung auftretende Meningoenzephalitis völlig andersartig als die Enzephalomyelitis, die gelegentlich nach einer Pocken- oder Tollwutimpfung auftritt (siehe S. 157, 180).

IMPfstoff GEGEN VENEZUELANISCHE PFERDEENZEPHALOMYELITIS

Sutton und Brooke (1954) berichteten, dass 14 von 327 Personen, denen insgesamt 1174 Injektionen eines formulierten Impfstoffs mit dem Virus der venezolanischen Pferdeenzephalomyelitis verabreicht worden waren, 3-6 Tage nach der Impfung an einer akuten fieberhaften Erkrankung erkrankten. Die Krankheit begann abrupt und war durch konstitutionelle Störungen ohne genaue Lokalisierung gekennzeichnet. Die hervorstechendsten Symptome waren Fieber, Schüttelfrost, starke Kopfschmerzen, oft zusammen mit allgemeinen Muskelschmerzen, Lethargie, Erschöpfung und verschwommenes Sehen, manchmal auch Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Die meisten Patienten waren nach wenigen Tagen wieder gesund; keiner starb. Das Virus wurde im Blut von sieben der acht untersuchten Patienten und in Rachenspülungen von fünf Patienten nachgewiesen. Neutralisierende Antikörper erreichten innerhalb von 2-3 Wochen ein diagnostisches Niveau und erreichten üblicherweise eine Konzentration von etwa 1/1 000 000. Die meisten Patienten erkrankten nach der ersten oder zweiten Impfdosis, bei einem Mann ging es jedoch erst nach der dritten Dosis 6 Wochen nach der ersten bergab.

Der Impfstoff wurde aus Hühnerembryos hergestellt, die mit einem Stamm infiziert waren des in Trinidad isolierten venezolanischen Enzephalitis-Virus. Die Rohsuspension wurde mit 0,2 Prozent Formaldehyd behandelt und drei Tage lang bei 21,5 °C gelagert, bevor sie schließlich gereinigt wurde. Sie erfüllte die Anforderungen der National Institutes of Health hinsichtlich Sterilität und Nichtinfektiosität. Später, als Verdacht aufkam, wurde die Formaldehydkonzentration auf 0,425 Prozent erhöht; selbst dies führte jedoch nicht zur Sterilisierung des Impfstoffs.

In einer speziellen Untersuchung wurden 6000 Tiere verschiedener Arten mit konzentriertem Impfstoff geimpft, doch in keinem Fall wurde ein Virus nachgewiesen. Dies deutet darauf hin, dass der Mensch anfälliger für das Virus ist als jedes der Labortiere und zeigt, wie schwierig es ist, bei einem neuen Produkt die Unbedenklichkeit für den Menschen sicherzustellen (siehe Smith, Mamay, Marshall und Wagner 1956).

Soweit bekannt ist, wurde nur ein Todesfall nach der Anwendung von Lebendimpfstoff gegen Masern. Dies geschah bei einem an Leukämie erkrankten Kind, das an einer Riesenzellpneumonie starb. Der Tod wurde durch den Impfstoff offenbar beschleunigt (Bericht 1966).

Virulentes Tollwutvirus im Impfstoff

Tollwut nach Impfung oder im Labor

Bevor wir die Enzephalomyelitis beschreiben, die nicht selten als Komplikation der Tollwutimpfung auftritt (S. 180), müssen wir auf das Auftreten echter Tollwut beim Patienten eingehen, die auf lebende Viren im Impfstoff zurückzuführen ist. Mehrere Fälle dieser Art sind bekannt. Busson (1926) untersuchte acht tödliche Fälle, bei denen bei der Autopsie durch Tierimpfung ein Virusfixum im Zentralnervensystem des Patienten nachgewiesen wurde.

Er selbst berichtet von drei Fällen. In einem dieser Fälle verstarb der Patient 16 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Pasteurs Trockennabelimpfstoff an Myelitis. Die beiden anderen Fälle, bei denen Tollwut beim beißenden Tier ausgeschlossen war, wurden mit Högyes' Impfstoff behandelt; neurologische Symptome traten 20–23 Tage nach der letzten Impfdosis auf, und durch die Tierimpfung wurde Virusfixierung im Zentralnervensystem nachgewiesen. In diesen drei Fällen waren die Symptome teils Tollwut-, teils Myelitis-symptome.

Herrmann (1926) zeigte, dass die Virulenz des Virus fixe nicht tatsächlich fixiert war und dass eine subkutane Injektion bei Tieren zum Tod durch Tollwut führen konnte. Er stellte fest, dass einige Personen, die nie mit dem Straßenvirus in Kontakt gekommen waren, nach der Impfung an Tollwut erkrankten und dass das Tollwutvirus durch Impfung bei Tieren in deren Speichel, Blut, Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit oder Gehirn nachgewiesen wurde. Laut Remlinger (1952) wurden 30 Fälle von Lähmungen nach Impfung eindeutig durch Virus fixe verursacht. Die größte Gefahr besteht bei Högyes' Impfstoff – eine Meinung, der sich Busson (1926), Herrmann (1926) und Remlinger (1952) anschließen. Die Zahl der Viruspartikel steigt mit der Passage des Kaninchens kontinuierlich an, und eine einfache Verdünnung der Nabelschnursuspension, wie bei Högyes' Methode, kann dazu führen, dass dem Patienten eine zu große Dosis lebender Viren injiziert wird, als dass er damit umgehen könnte (Schweinburg 1930, Remlinger 1952).

Bei der Verwendung von Totimpfstoffen kann es jedoch aufgrund unzureichender Verarbeitung zu Unfällen kommen. Ein schwerwiegender Vorfall dieser Art ereignete sich 1960 in Fortaleza, Ceará, Brasilien. Nicht weniger als 18 von 66 mit Fermis Carbol-Impfstoff geimpften Personen erkrankten an Enzephalomyelitis, und jeder der 18 starb. Der Impfstoff, eine Suspension aus Schafshirn, behandelt mit 0,5 Prozent Phenol, war vom Herstellerlabor weder auf Wirksamkeit noch auf Unschädlichkeit geprüft worden. Er wurde täglich oder jeden zweiten Tag in Dosen von 2 ml injiziert.

Die Symptome traten 4-13 Tage nach Behandlungsbeginn auf, und die Krankheit verlief nach 2-9, normalerweise 5 Tagen, tödlich. Charakteristisch waren allgemeines Unwohlsein, Myalgie, Nackenschmerzen, anhaltend hohes Fieber, starke Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe, Konvulsionen, Dysphagie, Diplopie und häufiges schwallartiges Erbrechen, gefolgt von Lähmungen, starker Dyspnoe, starkem Speichelfluss, Harninkontinenz, Torpor, Koma und Tod. In drei Fällen wurde eine Obduktion des zentralen Nervensystems durchgeführt. Das histologische Bild zeigte perivaskuläre Infiltration, Chromatolyse, Neuronolyse und Neuronophagie im Großhirn; eine lymphozytäre Entzündungsreaktion im Kleinhirn, die die Purkinje-Zellen betraf und teilweise degenerierte; sowie degenerativ-entzündliche Läsionen einer Panmyelitis im Mark. Es wurden keine Negri-Körperchen gefunden. Die Injektion des Materials in mehrere Tierarten führte zu

Fast alle Tiere starben an paralytischer Tollwut. Fixes Virus wurde auch im Impfstoff selbst in großen Mengen nachgewiesen; die LD50 für die Maus betrug 10⁻⁵ bis 10⁻⁷. Die Patienten starben zweifellos an einer Infektion mit fixiertem Virus. Die sehr kurze Inkubationszeit war vermutlich auf die hohe Konzentration an Lebendvirus im Impfstoff zurückzuführen; es war in einer 1/1000-Verdünnung nachweisbar (Pará, Passos und Filho 1964).

Eine Frage muss gestellt werden. Reicht der Nachweis des Tollwutvirus im Gehirn als Beweis dafür aus, dass die Erkrankung des Patienten durch das Virus verursacht wurde, oder kann das fixierte Virus auch im Gehirn eines geimpften Patienten nachgewiesen werden, der aus anderen Gründen verstorben ist? Remlinger (1927a) geht ausführlich auf diese Frage ein. Nach der Injektion eines Impfstoffs mit Lebendviren wäre es nicht völlig überraschend, wenn Teile davon ins zentrale Nervensystem gelangen würden; und tatsächlich berichtete Quast (1925-6) vom Nachweis *fixierter Viren* im Gehirn eines geimpften Patienten, der an tuberkulöser Meningitis verstarb. Versuche verschiedener Forscher, einen solchen Befund bei Tieren zu reproduzieren, schlugen fehl. Auch Versuche, *Straßenviren* im Gehirn symptomloser Tiere nachzuweisen, die einige Zeit zuvor mit diesem Virus injiziert worden waren, waren nicht erfolgreicher. Solche Versuche waren notwendig, nachdem Paltauf (1909) behauptete, Straßenviren im Gehirn von Patienten gefunden zu haben, die von einem tollwütigen Tier gebissen und geimpft worden waren und während der Behandlung oder danach an einer Krankheit wie Arteriosklerose, Lungenembolie oder Delirium tremens gestorben waren, die nichts mit Tollwut zu tun hatte. Remlinger schlussfolgert, dass sich *Straßenviren*, außer in den seltensten Fällen, nie im Gehirn eines gesunden Patienten finden, es sei denn, dieser befindet sich in der Inkubationszeit der Tollwut. Ebenso wenig wird das *fixierte Virus* im Gehirn eines gesunden Patienten gefunden, außer als Folge der Behandlung mit einem unzureichenden Impfstoff. Der Nachweis eines der beiden Viren zeigt, dass der Patient an Tollwut – ob Straßen- oder Labortollwut – gestorben war oder sich in der Inkubationszeit der Krankheit befand.

Ohne Remlingers Schlussfolgerung in Frage zu stellen, muss man jedoch wies darauf hin, dass die Inkubationszeit der Tollwut sehr lang sein kann – gelegentlich bis zu einem Jahr (Bassoe und Grinker 1929) oder sogar 17 Monate (Busson 1926) – so dass es durchaus möglich ist, dass das Virus im Gehirn eines Patienten gefunden wurde, der während der Inkubationszeit der Tollwut aus anderen Gründen gestorben war. Doch, wie Remlinger andeutet, dürften solche Fälle selten sein. Es könnte auch sein, dass, wie im Fall von Quast, eine Hirnhautentzündung dem Virus den Zugang zum Gehirn ermöglicht.

FEHLERHAFTHE PRODUKTION: Fremdgift vorhanden

Das Vorhandensein eines fremden Toxins, das nicht durch bakterielle Kontamination während der Herstellung, Lagerung, Verteilung oder Verabreichung des Impfstoffs oder Antiserums verursacht wurde, dürfte sehr selten sein. Tatsächlich ist der folgende Vorfall der einzige seiner Art, von dem ich in der Literatur einen Bericht gefunden habe.

St. Louis, Missouri, 1901

Bei diesem Vorfall trat Tetanus infolge der Injektion eines Diphtherie-Antiserums auf, und zwar nicht, weil das Serum mit Tetanusbazillen verunreinigt war, wie bei dem italienischen Vorfall im Jahr 1900 (S. 97), sondern weil es ein Toxin enthielt, das aus dem Blut eines Pferdes stammte, das sich in der Inkubationszeit von Tetanus befand.

Im Oktober 1901 erkrankten zwanzig Kinder an Tetanus und vierzehn starben nach der Injektion eines Diphtherie-Antiserums, das vom Gesundheitsamt der Stadt St. Louis bereitgestellt wurde. Acht von ihnen starben innerhalb von sechs Tagen. Eine Sonderkommission wurde vom Gesundheitskommissar Dr. MC Starkloff eingesetzt. Ihr gehörten Dr. B. Meade Bolton, Direktor des Marion-Sims-Beaumont Pathologischen Labors in St. Louis, Dr. EC Walden von der JT Milliken Company und Dr. Carl Fisch, ein lokaler Pathologe, an. Ihr Bericht wurde am 23. November 1901 veröffentlicht (Bolton *et al.* 1901).

Diesem Bericht zufolge wurde von der Stadt ein Diphtherie-Antiserum hergestellt. Bakteriologe Dr. Amand Ravold. Das damals verwendete Pferd hieß Jim. Es war fast drei Jahre lang für diesen Zweck eingesetzt worden und hatte 30 Liter Antiserum geliefert. Am 10. August 1901 wurden ihm 800 ml Diphtherie-Toxin injiziert, und am 24. wurde ihm zur Ader gelassen, wobei zehn Liter entnommen wurden. Am 22. September wurde ihm erneut Diphtherie-Toxin injiziert, und am 30. wurde ihm zur Ader gelassen, wobei acht Liter entnommen wurden. Am 2. Oktober zeigte es erste Anzeichen von Tetanus und wurde getötet.

Der Stadtbakteriologe behauptete, dass das Serum aus der Blutung von 30. September wurde weggeschüttet, doch die Kommissare kamen zu anderen Schlussfolgerungen. Ihre Beobachtungen zeigten, dass das für die Tetanusfälle bei den geimpften Kindern verantwortliche Serum bakteriologisch steril war, aber Tetanustoxin enthielt. Ein Teil dieses Serums war mit dem 30. September, ein anderer mit dem 24. August gekennzeichnet. Es gab zwei Chargen Serum mit der Kennzeichnung 24. August; eine war toxisch, die andere nicht. Es schien daher klar, dass ein Teil des Serums aus der Aderlassprobe vom 30. September mit einem Teil des Serums vom 24. August vermischt worden war oder dieses Datum auf dem Etikett angegeben hatte und dass beide Serumchargen Tetanustoxin enthielten. Das Pferd musste zwei Tage vor Auftreten der Krankheitssymptome Tetanustoxin im Blut gehabt haben.

Die Kommissare wiesen darauf hin, dass das Serum vom 30. September das Impfstoffpräparat hätte ausgestellt werden können, bevor es überhaupt auf seine antitoxische Wirkung gegen Diphtherie getestet werden konnte. Diese Schlussfolgerung wurde durch die am 1. November erhaltene Serumprobe vom 23. Oktober untermauert. In so kurzer Zeit hätten keine ordnungsgemäßen Tierversuche durchgeführt werden können. Wären die Diphtherie-Antitoxin-Wirksamkeitstests mit dem Serum vom 30. September durchgeführt worden, wären die Meerschweinchen an Tetanus gestorben, und das Serum wäre nicht ausgestellt worden. Diese Schlussfolgerungen wurden vom Gerichtsmediziner der Stadt und seinen beiden Stellvertretern bei der Unterzeichnung ihres Urteils (Bericht 1901) akzeptiert.

Nach diesem Urteil wurde eine weitere Kommission eingesetzt, die sich aus dem Bürgermeister von St. Louis, dem Gesundheitskommissar, dem Vorsitzenden des Stadtrats, zwei medizinischen Mitgliedern des Gesundheitsausschusses, einem Polizeikommissar und drei Laienmitgliedern des Rats zusammensetzte. Bei ihrer zweiten Sitzung am 10. Dezember widersprach Martin Schmidt, dem stellvertretenden Stadtbakteriologen, der Aussage von Dr. Ravold, dem Stadtbakteriologen, das Serum aus der Aderlassprobe vom 30. September sei verworfen worden. Schmidt (1901) zufolge wurde er am 3. Oktober von Dr. Ravold angewiesen, das am 30. September dem Pferd Jim entnommene Serum zur Verteilung vorzubereiten. Er behauptete auch, das Serum sei an Ärzte verteilt worden, ohne es an Meerschweinchen getestet zu haben. Dass im Stadtlabor sehr unregelmäßige Bedingungen herrschten, wurde außerdem durch seine Aussage deutlich, dass das Serum unbeschriftet im Eisschrank aufbewahrt wurde und die Proben unterschiedlichen Datums nur im Kopf des unqualifizierten Hausmeisters identifiziert wurden.

Zwei der Mitglieder der ersten Kommission, Dr. B. Meade Bolton und nach der Veröffentlichung seines Berichts führte Dr. Carl Fisch (1902) einige Experimente an Pferden durch, um festzustellen, wie lange Tetanustoxin im Blut nachweisbar ist, bevor beim Tier klinische Anzeichen der Krankheit auftreten. Es ist nicht nötig, diese im Detail zu beschreiben. Es genügt zu sagen, dass drei Pferde experimentell mit Tetanus sporen geimpft wurden und dass ein viertes Pferd, das zufällig infiziert wurde, ebenfalls untersucht wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass Tetanustoxin drei bis vier Tage vor dem Auftreten von Tetanus-Symptomen im Blut eines Pferdes auftreten kann. Die Menge steigt an und erreicht zwei Tage vor dem Auftreten von Symptomen ihr Maximum. Danach nimmt sie ziemlich schnell ab und verschwindet manchmal sogar vor dem Tod.

Dem Pferd, das das toxische Diphtherie-Antiserum lieferte, wurde zwei Tage vor Symptombeginn Blut entnommen, zu einem Zeitpunkt, als der Tetanustoxingehalt im Blut wahrscheinlich am höchsten war. Das Serum enthielt in einer Dosis von 0,1 ml ausreichend Tetanustoxin, um ein Meerschweinchen zu töten. Bolton und Fisch gingen davon aus, dass die Anfälligkeit des Menschen gegenüber Tetanustoxin 0,85-mal so hoch ist wie die eines Meerschweinchens. Daher berechneten sie, dass die tödliche Dosis für Kinder (gewichtsbezogen) etwa 10 ml betragen hätte.

6

FEHLERHAFT PRODUKTION: VERWENDUNG VON FALSCHEN KULTUR

Die Lübeck-Katastrophe von

1930 Die Katastrophe, die sich 1930 in Lübeck nach der Impfung Neugeborener mit BCG ereignete, unterschied sich von allen bisher untersuchten Vorfällen. Es besteht kaum Zweifel daran, dass dem Impfstoffstamm ein Stamm virulenter menschlicher Tuberkelbazillen beigemischt worden war. Sie war Gegenstand einer umfassenden Untersuchung durch einige der führenden deutschen Pathologen und eines Gerichtsverfahrens vor dem Oberlandesgericht Lübeck gegen die für die Herstellung des Impfstoffs Verantwortlichen.

Der offizielle Bericht der von der deutschen Regierung eingesetzten Kommission erschien erst fünf Jahre nach dem Vorfall (Bericht 1935). Er war gründlich und umfangreich und umfasste über 400 Quartseiten. Allein der pathologische Teil, im Gegensatz zum bakteriologischen, war das Ergebnis der Arbeit zweier Pathologen, die auf die eine oder andere Weise von 58 weiteren Medizinern unterstützt wurden. Neben dem offiziellen Bericht erschienen zahlreiche Artikel anderer Forscher, insbesondere in Deutschland und Frankreich; und der gesamte Vorfall wurde von der medizinischen Presse weltweit aufmerksam verfolgt. Es ist hier nicht nötig, die Beweise im Detail zu besprechen, aber die Geschichte ist kurz wie folgt.

Zwischen dem 10. Dezember 1929 und dem 30. April 1930 erhielten 251 von 412 in der alten Hansestadt Lübeck geborenen Säuglingen innerhalb ihrer ersten zehn Lebensstage drei Dosen BCG-Impfstoff oral verabreicht. Von diesen 251 starben 72 an Tuberkulose, die meisten innerhalb von zwei bis fünf Monaten und alle bis auf einen vor Ablauf des ersten Lebensjahres. Darüber hinaus erkrankten 135 an klinischer Tuberkulose, erholten sich aber schließlich; 44 wurden tuberkulinpositiv, blieben aber gesund. Keines der damals geborenen 161 ungeimpften Säuglinge war betroffen, und keines von ihnen starb innerhalb der folgenden drei Jahre an Tuberkulose.

Drei der 251 geimpften Kinder wurden zwischen dem 9. Dezember 1929 und 10. Februar 1930. Die Hauptimpfserie begann erst am 24. Februar 1930. Zwei der drei Kinder litten an Tuberkulose – vermutlich angeboren – und das dritte wurde Tuberkulin-positiv.

Wie nach oraler Verabreichung zu erwarten, traten die Läsionen hauptsächlich im Verdauungstrakt auf, bei einigen Säuglingen war jedoch primär die Lunge infiziert. Der Grund für diese ungewöhnliche Erscheinungsform lag darin, dass die Krankenschwester den refraktären Säuglingen bei der Verabreichung des Impfstoffs die Nase zudrückte, um sie zum Schlucken der Flüssigkeit zu zwingen. Dadurch wurde der Impfstoff teilweise eingeatmet und verursachte primäre Läsionen in der Lunge sowie im Verdauungstrakt. Viele dieser Säuglinge litten zudem an einem primären Mittelohrkomplex. Fast alle Säuglinge mit einem primären Lungenkomplex starben.

Bei 71 der 72 Todesfälle wurden bei der Obduktion primäre Läsionen im Darm festgestellt. Betroffen war vor allem der untere Teil des Dünndarms mit den zugehörigen Mesenteriallymphknoten. Durchfall war weniger ausgeprägt als Appetitlosigkeit und Erbrechen. Später, in der

In schwereren Fällen erreichten die Halsdrüsen die Größe eines Hühnereis und beeinträchtigten Atmung und Schlucken. Es kam zu hohem Wechselfieber, Milzvergrößerung, extremer Anämie, anhaltendem Erbrechen, starkem Durchfall und sehr starkem Meteorismus, verursacht durch multiple Darmstrikturen infolge von Strangulation durch Verwachsungen oder durch den Druck geschwollener Mesenteriallymphknoten. Weitere Symptome waren in einigen Fällen Darmblutungen, Bauchfellentzündung oder Gelbsucht aufgrund einer Kompression des Gallengangs.

Tastbare Tumoren waren ungewöhnlich. Manchmal wurden Tuberkelbazillen im Stuhl gefunden, aber die Angaben zu ihrer Häufigkeit sind widersprüchlich: Einige Beobachter sprechen von häufig, andere von selten.

35 Prozent der Patienten litten an einer toxischen tuberkulösen Hepatitis, die bei den Überlebenden zu einer Leberzirrhose führte. Verkalkung der Mesenterialdrüsen war nach 1,5 bis 3 Jahren röntgenologisch sichtbar. Bei primärer Lungenerkrankung schien der Husten hauptsächlich auf eine Kompression der Bronchien durch geschwollene mediastinale Lymphknoten zurückzuführen zu sein. Bei den wenigen Säuglingen, die diese Form der Tuberkulose überlebten, war nach 1,5 bis 2,5 Jahren eine Verkalkung der thorakalen Lymphknoten sichtbar.

Interessant ist, dass Erythema nodosum nie beobachtet wurde und dass Läsionen der Haut – Tuberkulide – und des Unterhautgewebes – Skrofulodermie – aufgrund der metastatischen Implantation von Bazillen – ungewöhnlich.

Die Tuberkulinreaktion wurde innerhalb von 3 Wochen bis 3 Monaten positiv. Die erste positive Reaktion wurde bei einem Säugling am 23. Tag festgestellt; dann folgte eine am 27., zwei am 28., zwei am 33. und eine am 34. Tag. Zunächst reagierte die Reaktion auf 0,1 ml 1/100 alten Tuberkulins, aber nach vier bis fünf Monaten reagierten die meisten Säuglinge bereits auf eine Verdünnung von 1/100.000 und einige wenige auf 1/1.000.000. Bei etwa zwei Dritteln der Säuglinge waren auch Läsionen im Dickdarm vorhanden, die jedoch sekundär zu sein schienen. Der Dünndarm war geschwürig; die Zahl der Geschwüre variierte zwischen einem und siebzig. Die mesenterialen Lymphknoten waren vergrößert und verkästigt; einige zeigten erste Anzeichen von Verkalkung. Andere Lymphknoten im Bauchraum, wie die der Aorta und der Pankreas-Duodenallymphknoten, waren ebenfalls betroffen.

In 27 Fällen wurden tuberkulöse Läsionen, viele davon postprimär, im Magen vorhanden und in 11 Fällen war der Magen geschwürig.

In 89 Prozent der Fälle, die zur Obduktion kamen, waren die Halsdrüsen aufgrund von Läsionen im lymphatischen Gewebe der Mandeln, des Nasenrachenraums oder des Mittelohrs betroffen.

Bei 15 der 72 an Tuberkulose verstorbenen Säuglinge wurde ein primärer Lungenkomplex festgestellt.

Die 72 Todesfälle durch Tuberkulose ereigneten sich zwischen dem 44. und 498. Tag. Von diesen starben 21 Säuglinge zwischen sechs Wochen und sechs Monaten an generalisierter Tuberkulose, 17 zwischen zweieinhalb und zehn Monaten an tuberkulöser Meningitis, 12 an einem Darmverschluss aufgrund mehrerer Verwachsungen im Darm, 8 an einer Bauchfellentzündung, 4 an Anämie, 3 an einer Sekundärinfektion und 6 an sonstigen Ursachen.

KLINISCHE MANIFESTATIONEN

Klinische Erkrankungen manifestierten sich, sofern sie auftraten, fast immer innerhalb von 4 bis 8 Wochen. Die Symptomatik der primären Tuberkulose des Verdauungstrakts war sehr unterschiedlich. Die Säuglinge gediehen trotz Stillens in der Regel nicht. Sie litten unter leichten Fieberanfällen, Bläschenausschlägen und Schwellungen der Halsdrüsen.

Es wurde festgestellt, dass Gruppen von Säuglingen, die mit der gleichen Charge geimpft wurden, BCG hatte ähnliche klinische Ergebnisse, aber es gab große Unterschiede

zwischen verschiedenen Gruppen. Gemessen am Schweregrad der Erkrankung bei den geimpften Säuglingen schien der Impfstoff in der letzten Februarwoche und den ersten vier Märzwochen am virulentesten zu sein. Es folgten zehn Tage, in denen er vergleichsweise harmlos war, gefolgt von drei Tagen erneuter Virulenz und schließlich zwei Wochen mit deutlichem Rückgang der Virulenz. Die retrospektive bakteriologische Untersuchung von Dr. Ludwig Lange und anderen stützte die allgemeine Schlussfolgerung, dass die Virulenz des Impfstoffs je nach Charge variierte.

BAKTERIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG VON KULTUREN

Ludwig Lange und seine Kollegin Hildegard Pescatore (1935) untersuchten sechzehn Kulturen aus Deyckes Labor in Lübeck. Elf davon waren Kulturen des BCG-Stamms. Zwei waren humane Stämme, die aus Tuberkulosefällen isoliert und für Virulenztests im Labor verwendet wurden. Drei Kulturen, die dem Kieler Stamm zugerechnet wurden, waren virulente humane Stämme, die zur Herstellung von „Partigen“ verwendet wurden und ursprünglich aus dem Robert Koch-Institut in Berlin stammten.

Diese Stämme wurden umfangreichen Tierversuchen unterzogen. Die Ergebnisse waren nicht immer leicht zu interpretieren und lassen sich nur schwer in kurzer Form zusammenfassen. Generell erwies sich jedoch einer der BCG-Stämme als teilweise virulent für Meerschweinchen und tötete diese innerhalb von 2–5 Monaten mit relativ ausgedehnten Läsionen. Die Reaktionen auf diesen Stamm waren jedoch unregelmäßig, was darauf hindeutet, dass er eine Mischung virulenter und avirulenter Bazillen enthielt. Die Kiel-Stämme zeichneten sich durch die Produktion einer charakteristischen grünlich-gelben Fluoreszenz in Sautons Medium innerhalb von zwei bis vier Wochen aus. Diese Eigenschaft blieb auch bei der Passage durch Meerschweinchen erhalten. Die Untersuchung von 30 weiteren Stämmen menschlichen Typs ergab keinen, der in der Kultur ein grünes Wachstum zeigte.

Reste des Impfstoffes wurden aus verschiedenen Quellen beschafft, aber nur drei Proben zeigten Wachstum von Tuberkelbazillen. Eine Probe enthielt ausschließlich avirulente BCG-Bazillen. Eine andere Probe enthielt avirulente BCG-Bazillen, doch ein oder zwei der damit geimpften Meerschweinchen starben an generalisierter Tuberkulose, verursacht durch einen Bazillus vom Rindertyp; dies wurde auf eine spontane Infektion der Tiere zurückgeführt, wobei die Herkunft des Rinderstamms unklar ist. Die dritte Probe enthielt virulente menschliche Bazillen vom Kieler Typ.

Von 28 toten Kindern und aus den Gebärmutterhalsdrüsen eines lebenden Kindes wurden virulente Bazillen mit den Merkmalen des Kieler Stammes gezüchtet. Aus zwei verstorbenen Kindern und aus der Magenspülung eines lebenden Kindes wurden avirulente Stämme isoliert, wobei in einem der Stämme virulente Bazillen vom Kieler Typ in sehr geringer Zahl nachgewiesen werden konnten.

Ob die virulenten Bazillen im Impfstoff auf Verunreinigungen zurückzuführen sind oder handelte es sich um echte Bazillen vom BCG-Typ, die durch Wachstum in den im Lübecker Labor verwendeten Medien virulent geworden waren, stellte ein schwer zu lösendes Problem dar. Die zweite Alternative wurde durch die Beobachtungen von Petroff und seinen Kollegen in den USA (Petroff 1927, Petroff und Branch 1928, Petroff, Branch und Steenken 1927, Petroff und Steenken 1930) sowie von Watson (siehe Watson 1933) in Kanada nicht unwahrscheinlich. Beide hatten festgestellt, dass BCG instabil ist und seine Virulenz für Tiere wiedererlangen kann. Alle Versuche Langes, die Virulenz des Lübecker BCG-Stamms durch Kultivierung auf verschiedenen Medien und durch Tierpassage zu erhöhen, schlugen jedoch vollständig fehl.

Die Tatsache, dass die virulenten Bazillen die ungewöhnliche Eigenschaft besaßen, die Grünfärbung beim Anbau in Sautons Medium deutete stark darauf hin, dass der Kiel-Stamm in mehr oder weniger großem Umfang in die Pflanzen eingearbeitet worden war.

In einigen Chargen des Impfstoffs wurde ein hohes Maß an BCG festgestellt. Dass dies nicht unwahrscheinlich war, wurde durch die Tatsache bestätigt, dass der Kiel-Stamm im selben Raum wie die BCG-Stämme und zeitweise sogar im selben Brutschrank aufbewahrt wurde.

Die Ergebnisse von Ludwig Lange stimmten im Großen und Ganzen mit denen unabhängiger Forscher am Robert Koch-Institut in Berlin (B. Lange 1930a, b) und von Hahn (1932) am Hygienischen Institut der Universität Berlin überein. Die aus den Kindern isolierten Stämme stimmten in ihren kulturellen Eigenschaften – insbesondere ihrer Grünfärbung in Sautons Medium –, ihrer chemischen Struktur (Lipidgehalt) und ihrem Verhalten im Tierreich mit dem Kieler Stamm virulenter humaner Bazillen überein.

DER PROZESS

Es war unvermeidlich, dass gegen die Verantwortlichen für die Katastrophe Anklage erhoben wurde. Die Staatsanwaltschaft wurde dabei von allen Eltern der durch die Impfung geschädigten Kinder unterstützt. Der Prozess begann am 12. Oktober 1931 vor dem Oberlandesgericht Lübeck und dauerte bis zum 6. Februar 1932. Über sieben Sitzungen fanden statt, und das Gericht vertagte die Verhandlung zeitweise in das Labor, in dem der Impfstoff hergestellt wurde.

Die ersten drei Monate waren hauptsächlich mit der Anhörung von Zeugen ausgefüllt. Medizinischen Experten wurde freie Hand gelassen, ihre Ansichten zu äußern, und das Gericht glich zeitweise einem medizinischen Forum. Wie bereits erwähnt, lautete die eigentliche Frage, (a) ob der BCG-Stamm, den Deycke von Calmette in Paris erhalten hatte, zum Zeitpunkt seines Eintreffens virulent war oder seitdem spontan virulent geworden war; oder (b) ob der Impfstoff im Labor mit einem virulenten Stamm kontaminiert worden war. Hans Much aus Hamburg und der Tierarzt Uhlenhuth aus Freiburg sprachen sich beide für die erste Alternative aus, ohne sich vollständig festzulegen: Bruno Lange vom Robert Koch-Institut in Berlin, Ludwig Lange vom Kaiserlichen Gesundheitsamt, Wilhelm Kolle vom Staatlichen Institut für Experimentelle Therapie in Frankfurt am Main und Martin Hahn vom Hygienischen Institut der Universität Berlin wiesen diese Erklärung zurück und bestanden darauf, dass ein virulenter Stamm des Tuberkelbazillus in den Impfstoff gelangt sei. Die bakteriologischen Beweise waren zweifellos widersprüchlich, und selbst die sorgfältig durchgeführten Virulenztests, über die Bruno Lange und Ludwig Lange berichteten, hatten teilweise nicht eindeutige Ergebnisse erbracht.

Drei Mediziner standen vor Gericht: Dr. Georg Deycke, Chefarzt des Städtischen Allgemeinen Krankenhauses; Dr. Ernst Alstaedt, ein ehemaliger Schüler Deyckes und Ärztlicher Direktor des Lübecker Gesundheitsamtes; und Dr. Max Klotz, Chefarzt des Kinderkrankenhauses. Außerdem saß Fräulein Anna Schütze, eine Laborantin ohne medizinische Qualifikation, auf der Anklagebank.

Es wurde behauptet, Dr. Deycke, der 66-jährige, erfahrene Bakteriologe und Tuberkuloseexperte, habe bei der Herstellung des Impfstoffs nachlässig gehandelt. Er habe die Herstellung dem unqualifizierten Laboranten anvertraut; er selbst besuchte das Labor nur selten. Obwohl das Kaiserliche Gesundheitsamt in Berlin darüber informiert worden war, dass der BCG-Stamm auf Virulenz getestet worden war, stellte sich heraus, dass weder der Stamm noch der daraus hergestellte Impfstoff jemals Meerschweinchen injiziert worden waren. Der Impfstoff, der problemlos vom Pasteur-Institut in Paris hätte bezogen werden können, war von Fräulein Schütze in unregelmäßigen Chargen abends nach Beendigung ihrer Routinearbeiten hergestellt worden. Es war kein spezielles Labor dafür eingerichtet worden. Die Arbeit wurde in der völlig unbefriedigenden Umgebung eines gewöhnlichen Krankenhauslabors durchgeführt.

Die Brutkästen waren nicht verschlossen; virulente und avirulente Stämme von Tuberkelbazillen wurden im selben Raum und manchmal im selben Brutschrank aufbewahrt; die Kulturröhrchen waren durch selbstklebende Papieretiketten gekennzeichnet, die gelegentlich abfielen und ersetzt werden mussten; der BCG-Stamm wurde auf einem festen Eimedium, mit oder ohne Hämatinzusatz, gezüchtet, statt auf dem von Calmette empfohlenen flüssigen Sauton-Medium; die Aufzeichnungen waren unbefriedigend; und es wurden keine Schritte unternommen, um die Unbedenklichkeit des Endprodukts zu überprüfen.

Darüber hinaus vernichtete Professor Deycke, sobald er merkte, dass etwas schiefgelaufen war, die Kulturen und den Impfstoff in seinem Labor.

Der Klarheit halber sei hier noch erklärt, dass

Diese Zerstörung erschwerte die Untersuchung, da sie unvollständig war. Später wurden im Labor einige lebende Kulturen entdeckt, die von Bruno Lange und Ludwig Lange untersucht wurden. Darüber hinaus standen natürlich zahlreiche Kulturen von den tödlich Verstorbenen und einige von noch lebenden tuberkulösen Säuglingen zur Verfügung.

Dr. Alstaedt wurde Fahrlässigkeit vorgeworfen, da er den Rat des Kaiserlichen Gesundheitsamts vom Januar 1927 missachtet hatte, die Impfung mit BCG zu verschieben, bis weitere Erkenntnisse über die Unschädlichkeit und Schutzwirkung des Impfstoffs vorlägen.

Zudem hatte er das Kaiserliche Gesundheitsamt nicht über seine Absicht informiert, die BCG-Impfung in Lübeck einzuführen. Außerdem hatte er die Verteilung des Impfstoffs nicht eingestellt, als sich herausstellte, dass seine Verabreichung schädlich war.

Dr. Klotz wurde Fahrlässigkeit vorgeworfen, da er die geimpften Säuglinge unter Beobachtung.

Einmal wurde dem Gericht mitgeteilt, dass eine ähnliche Katastrophe stattgefunden habe. Im bulgarischen Pernik starben 75 von 280 Kindern nach der Impfung, 111 erkrankten schwer. Eine offizielle Bestätigung dieser Aussage Deyckes gab es nicht.

Das langwierige Schauspiel des Prozesses ähnelte einem antiken griechischen Eine Tragödie, die sich zwischen den Ärzten und dem Schicksal abspielte, die unerbittlich ihren Weg zu ihrem Höhepunkt aus Schrecken und Tod nahm und von einer Schar von Eltern beobachtet wurde, die als Chor dienten und ihre Bestürzung zum Ausdruck brachten, wenn die emotionale Atmosphäre zu angespannt wurde.

Professor Deycke und Dr. Alstaedt wurden beide in 68 Fällen wegen fahrlässiger Tötung und in 131 Fällen wegen fahrlässiger Körperverletzung schuldig gesprochen. Professor Deycke wurde zu einem Jahr und 10 Monaten Haft und Dr. Alstaedt zu 15 Monaten Haft verurteilt. Dr. Klotz und Fräulein Schütze wurden freigesprochen, da die gegen sie erhobenen Vorwürfe nicht ausreichend bewiesen waren (siehe Kollé 1932).

Damit endete eine der schlimmsten Katastrophen in der Geschichte der Präventivmedizin. Impfung. Abgesehen davon, dass sich dadurch die Gelegenheit bot, Entwicklung und Verlauf von Tuberkulose bei Säuglingen zu untersuchen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt experimentell oral mit virulenten Tuberkelbazillen menschlichen Typs infiziert wurden, zeigte dieser Vorfall, wie wichtig es ist, alle teilweise oder vollständig avirulenten Stämme mikrobieller Natur, gegen die geimpft werden soll, von virulenteren Stämmen getrennt zu halten. Außerdem wurden in den Produktionslabors, die Lebendimpfstoffe herstellen, die Vorsichtsmaßnahmen verschärft. Das war zwar alles gut, aber ein hoher Preis für eigentlich selbstverständliche Vorsichtsmaßnahmen. Dr. Deycke war sich dessen bewusst und forderte in einer bewegenden Rede bei der letzten Gerichtssitzung, dass, falls das Gericht zu dem Schluss käme, dass eine Strafe verdient sei, diese allein ihn treffen und die anderen von jeder Schuld freisprechen sollte.

Es ist kaum nötig, darauf hinzuweisen, dass ohne die charakteristische Grünfärbung der Kieler Sorte die Quelle von

Eine mögliche Kontamination des Impfstoffs wäre im Dunkeln geblieben und die Möglichkeit, dass Varianten des BCG-Stamms virulent geworden waren, wäre schwieriger zu widerlegen gewesen.

Die Erfahrungen der 35 Jahre seit der Lübeck-Katastrophe haben an den Schlussfolgerungen des offiziellen Berichts nichts geändert. Mehrere Millionen Säuglinge wurden inzwischen mit BCG geimpft und erlitten, abgesehen von wenigen Ausnahmefällen (siehe S. 242), keine ernsthaften bleibenden Schäden. Die allgemeine Einschätzung der Bakteriologen lautet heute: Obwohl die verschiedenen BCG-Stämme, die in Laboren weltweit vorrätig sind, in ihrem Abschwächungsgrad etwas variieren, kann keiner von ihnen, außer in sehr seltenen Fällen, bei Injektion beim Menschen eine progressive Tuberkulose auslösen. Der BCG-Impfstoff gilt praktisch als sicher, sofern er bei Säuglingen mit Vorsicht angewendet und nicht an tuberkulinpositive Personen verabreicht wird.

7

FEHLERHAFTE PRODUKTION: BAKTERIELLE KONTAMINATION VON IMPFSTOFF ODER ANTISERU

Bei Unfällen nach der Verwendung von Impfstoffen oder Antiseren, die mit verschiedenen Mikroorganismen kontaminiert waren, ist es manchmal schwierig, zwischen einer Kontamination während der Herstellung und einer Kontamination aufgrund einer fehlerhaften Injektionstechnik des Anwenders zu unterscheiden. Ich habe mich – vielleicht etwas willkürlich – dazu entschlossen, Unfälle, bei denen die Kontamination zwar möglicherweise durch den Anwender verursacht wurde, aber wahrscheinlich keine schädlichen Folgen gehabt hätten, wenn der Impfstoff nicht aufgrund seines fehlenden Antiseptikums fehlerhaft gewesen wäre, in die erste Gruppe einzuordnen. Zu den Bakterien, die die meisten Probleme verursacht haben, zählen die Staphylokokken, weshalb ich meinen Bericht mit ihnen beginnen werde.

Staphylokokken-Kontaminierung

Typhus-Impfstoff: Columbia, South Carolina, 1916. Bei

diesem Vorfall erlitten mehrere Personen, denen eine bestimmte Charge Typhus-Impfstoff injiziert worden war, ungewöhnlich schwere Reaktionen, die durch eine Verunreinigung des Impfstoffs mit *Staphylococcus aureus* verursacht wurden. Vier der Fälle, allesamt Kinder unter fünf Jahren, verliefen tödlich, und viele der anderen erlitten lokale Abszesse.

Der Impfstoff gegen Typhus, Charge 67, wurde im Labor hergestellt. Das Medikament wurde vom Gesundheitsamt des Staates für steril befunden und lose im Kühlschrank aufbewahrt. Vor Gebrauch wurde es von Hand in Fläschchen mit Gummistopfen abgefüllt. Da sich nur ein Teil der Charge 67 als toxisch erwies, ist davon auszugehen, dass einige Fläschchen während des Abfüllvorgangs kontaminiert wurden. Nach der Verteilung wurde es von den Ärzten bei Raumtemperatur aufbewahrt, die damals hoch war, sodass sich kontaminierende Organismen gut vermehren konnten.

Obwohl die Kontamination wahrscheinlich beim Abfüllen erfolgte, sollte erwähnt werden, dass der Arzt zum Zeitpunkt der Injektion den Gummistopfen aus der Ampulle entfernen musste, um den Impfstoff in die Spritze aufziehen zu können. Dieser wurde ersetzt, wenn noch genügend Impfstoff für die Verwendung an einem anderen Tag in der Flasche übrig war, was das Risiko von Kontamination und Bakterienwachstum erhöhte.

Der Impfstoff wurde sowohl Kindern als auch Erwachsenen verabreicht. Aus den Rückmeldungen der Ärzte nach den Todesfällen wurden die folgenden Zahlen zusammengestellt.

| | |
|-------------------------------|-----|
| Anzahl der geimpften Personen | 322 |
| Anzahl unter 5 Jahren | 37 |
| Keine Reaktion | 10 |
| Übliche Reaktion | 244 |
| Schwere Reaktion | 68 |
| Lokale Abszesse | 26 |
| Todesfälle | 4 |

Es ist ersichtlich, dass etwas weniger als ein Drittel der injizierten Personen eine abnormale Reaktion zeigten.

Die Geschichte der vier verstorbenen Kinder kann kurz erzählt werden.

Fall Nr. 1. Alter 2½ Jahre. Injektion mit 2 Minims (0,12 ml) um 11 Uhr
Gegen 23 Uhr bekam das Kind Fieber und litt am nächsten Morgen um 6 Uhr unter
Übelkeit, Erbrechen, Zyanose und Darmlähmung. Der Zustand verschlimmerte sich
allmählich. Es traten Koma und Krämpfe ein, und 31 Stunden nach der Injektion trat
der Tod ein.

Fall Nr. 2. Alter 4,5 Jahre. Injektion von 3 Minim (0,18 ml) um 11 Uhr. Um 18 Uhr begannen
Übelkeit, Erbrechen und Zyanose. Am nächsten Morgen um 4 Uhr fiel er ins Koma.
Es traten Krämpfe und Darmlähmungen auf, und die Zyanose verschlimmerte
sich. Der Tod trat 19 Stunden nach der Injektion ein.

Fall Nr. 3. Alter 9 Monate. Injektion mit 10 Minims (0,6 ml) um 16 Uhr
Bei der Untersuchung am nächsten Morgen war eine Zyanose festzustellen. Der Zustand verschlechterte sich
allmählich und 23 Stunden nach der Injektion starb er.

Fall Nr. 4. Alter 4½ Jahre. Injektion mit 3–4 Minims (0,18–0,24 ml).
Am nächsten Morgen um 1 Uhr mit Übelkeit aufgewacht. 40 °C Fieber, Erbrechen
und Durchfall. Kurzzeitige Besserung, dann Rückfall. Der Durchfall kehrte zurück. Gegen
14 Uhr wurde ich zyanotisch und später bewusstlos. Puls 160.
Hatte um 16.30 Uhr Krämpfe und starb um 17.00 Uhr – vermutlich 18–24 Stunden nach
der Injektion.

Es wurden keine Obduktionen durchgeführt.

Die Eltern dieser Kinder erhielten zur gleichen Zeit vom gleichen Arzt die
gleiche Impfstoffcharge, zeigten jedoch nur mäßige Reaktionen. Da keine Informationen
über die Höhe der den Eltern und Kindern verabreichten Dosis vorliegen, lässt sich die
Anfälligkeit von Kindern und Erwachsenen gegenüber Staphylokokkentoxin
im Verhältnis zum Körpergewicht nicht bestimmen. Es ist jedoch klar, dass Kinder
nach Verabreichung einer bestimmten Toxinmenge einem höheren Risiko schwerer
Reaktionen ausgesetzt sind als ältere Menschen.

Zwei Kinder, die gleichzeitig mit Fall 3 geimpft wurden, zeigten eine schwere Reaktion
mit hohem Fieber, Schwellungen der Extremitäten und Schleimhäute,
dunkelrotem Ausschlag und Krämpfen.

Zwei Kinder unter fünf Jahren und drei über fünf Jahren sowie mehrere
Erwachsene wurden vom behandelnden Arzt im Fall 4 mit derselben Impfstoffcharge
geimpft. Keiner von ihnen zeigte eine schwere Reaktion. Dies deutet darauf hin,
dass eine andere Impfstoffampulle als im Fall 4 verwendet wurde.

Als das Problem gemeldet wurde, war praktisch die gesamte Gruppe
Der Impfstoff war aufgebraucht, aber nicht verbrauchte Mengen wurden von den
behandelnden Ärzten für Fall 1 und 2 erhalten. Aerobe und anaerobe Kulturen ergaben
Staph. aureus. Ebenso eine unbenutzte Ampulle mit 5 ml Impfstoff.

Der Krankheitsbeginn, die Symptome und die Zeit bis zum Tod in den vier
Die Todesfälle ähnelten stark denen der Kinder, die beim Bundaberg-Vorfall im
Jahr 1928 ums Leben kamen (siehe S. 78), als ihnen eine mit *Staph. aureus* kontaminierte
Mischung aus Diphtherietoxin und Antitoxin injiziert wurde.

Zum Columbia-Vorfall scheint es keine offizielle Veröffentlichung gegeben zu haben.

Diphtherie TAM: Bundaberg, Queensland, 1928

Diese Katastrophe, bei der 12 von 21 Kindern nach der Injektion einer Diphtherie-
Toxin-Antitoxin-Mischung starben, wurde von einer königlichen Kommission untersucht.

Die Kommission wurde vier Tage später mit lobenswerter Schnelligkeit eingeleitet und gründlicher untersucht als jeder ähnliche Vorfall zuvor oder danach, mit Ausnahme der Lübeck-Katastrophe. Der Bericht (1928a) der Königlichen Kommission wurde innerhalb von fünf Monaten veröffentlicht und in britischen und ausländischen Zeitschriften ausführlich kommentiert (Annotations 1928).

Zahlreiche Laborexperimente wurden durchgeführt, um neben der offensichtlichen Staphylokokken-Kontamination der TA-Mischung verschiedene Möglichkeiten auszuschließen, wie z. B. Metallvergiftung, Lebensmittelvergiftung, Tetanus, Dissoziation der Toxin-Antitoxin-Komponenten und Infektion mit anderen Organismen, die hier nicht näher beschrieben werden müssen. Es genügt, die wichtigsten Fakten, die daraus gezogenen Schlussfolgerungen und die Empfehlungen der Kommissionsmitglieder – Dr. CH Kellaway, Direktor des Walter and Eliza Hall Institute of Research, Melbourne, Professor P. MacCallum, Leiter der Abteilung für Pathologie der Universität Melbourne, und Dr. AH

Tebbutt, Pathologe des Royal Prince Alfred Hospital, Sydney.

BESCHREIBUNG DES VORFALLS

Im Januar 1928, in der Anfangsphase einer Impfkampagne gegen Diphtherie, begann Dr. Ewing George Thomson, der Gesundheitsbeauftragte von Bundaberg, Kindern eine Toxin-Antitoxin-Mischung zu injizieren.

Das Material stammte aus einer 10 ml TAM-Flasche mit Gummiverschluss, die am 5. September 1927 von den Commonwealth Serum Laboratories, Melbourne, hergestellt worden war. Sie gehörte zur Charge 86 und enthielt kein Antiseptikum. Die von Dr. Thomson verwendete Flasche wurde ihm am 6. Januar 1928 von Medical and Surgical Requisites Ltd, Brisbane, zugesandt und in einem Instrumentenschrank in seiner Praxis aufbewahrt. Auf der Flasche befand sich weder eine Markierung noch ein Hinweis, der auf das Fehlen eines Konservierungsmittels hinwies.

Am 17., 20., 21. und 24. Januar verabreichte Dr. Thomson insgesamt 24 Kindern subkutane Injektionen, ohne dass es zu Nebenwirkungen kam. Am 27. Januar erhielten weitere 21 Kinder zwischen 16 und 17 Uhr eine Injektion – dreizehn zum ersten Mal mit einer Dosis von 2 Minim und acht zum zweiten Mal mit einer Dosis von 4 Minim. Von diesen Kindern im Alter zwischen 11 und 9,5 Jahren erkrankten 18 noch in derselben Nacht oder am frühen nächsten Morgen. Elf Kinder starben am 28. und eines am 29., alle innerhalb von 15 bis 25 Stunden nach der Injektion. Von den acht Kindern, die die höhere Dosis erhalten hatten, starben sechs, und zwei erholten sich nach einer schweren Erkrankung. Die Morbiditäts- und Letalitätsraten in dieser Gruppe waren höher als in der Gruppe der dreizehn Kinder, die zum ersten Mal die niedrigere Dosis erhalten hatten. Von diesen starben sechs, und vier erholten sich nach einer mehr oder weniger schweren Erkrankung. Bei allen Kindern, die überlebten, einschließlich der drei nicht erkrankten Kinder der zweiten Gruppe, bildete sich an der Injektionsstelle ein Abszess.

Symptomatologie:

Die Symptome traten zwischen 21:15 Uhr am 27. Januar und 1:00 Uhr am 28. Januar auf, also 5–8 Stunden nach der Injektion. Das erste Symptom war Erbrechen, gefolgt von Durchfall mit der Entleerung mehrerer flüssiger, übelriechender Stühle. Beide Symptome klangen früh ab, doch in vielen Fällen trat das Erbrechen vor dem Tod erneut auf, wahrscheinlich als Folge einer Bulbärtoxikose.

Blässe, Kollaps und Bewusstlosigkeit waren die auffälligsten Symptome. Puls und Atemfrequenz waren extrem schnell und standen in keinem Verhältnis zur Temperatur. Harnverhalt war häufig, verschwand aber bei den Erholten rasch. Das Gesamtbild war von tiefgreifender

Kreislaufkollaps, im Endstadium verbunden mit tiefer, fleckiger Zyanose und Krämpfen. In zwei Fällen wurde ein Hautausschlag beobachtet. Hinweise auf okulomotorische oder andere Lähmungen oder eine Meningitis gab es nicht. Die lokalen Abszesse, die sich bei den Überlebenden bildeten, enthielten Staphylokokken.

Obduktionsbefunde

Es wurden neun Autopsien durchgeführt, doch die Untersuchungen waren nicht sehr gründlich und die Befunde nicht sehr aufschlussreich. Es gab keine makroskopischen Veränderungen. Es wurde von einer Stauung der Milz, der Hirnhäute und der Hirnoberfläche berichtet. Histologisch zeigten sich eine allgemeine Schwellung und Hyperplasie des lymphatischen Gewebes mit Proliferation, Desquamation und phagozytischer Aktivität der Endothelzellen in den Lymphknotensinus sowie eine Degeneration der Lymphozyten und Endothelzellen in den Malpighischen Körperchen der Milz. Die Nebennieren erschienen normal. Kokken waren in den meisten Organen sichtbar, ihre Verteilung im Gewebe konnte jedoch nicht zufriedenstellend bestimmt werden.

Untersuchung der Flasche mit der Toxin-Antitoxin-Mischung

Es gab zahlreiche Hinweise darauf, dass die Charge der TA-Mischung, zu der die von Dr. Thomson verwendete Flasche gehörte, zufriedenstellend hergestellt worden war, nicht toxisch war und bei der Auslieferung keine bakterielle Kontamination aufwies. Darüber hinaus deutete die Tatsache, dass Dr. Thomson dieselbe Flasche am 17., 20., 21. und 24. Januar ohne Probleme für Injektionen verwendete, darauf hin, dass zwischen dem 24. und dem 27. etwas damit passiert war. Dr. Thomson selbst sagte, dass die darin enthaltene Flüssigkeit am 27. klar, am Morgen des 28. jedoch trüb war. Die Kultivierung ergab das Vorhandensein von *Staphylococcus aureus*, der auf einer Blutagarplatte Hämolyse verursachte und, soweit dies durch kulturelle, serologische und Bakteriophagentests beurteilt werden konnte, mit den aus den Abszessen der überlebenden Kinder isolierten Staphylokokken identisch war. Beide Stämme waren für Meerschweinchen, Mäuse und Affen wenig pathogen, führten jedoch bei intravenös injizierten Kaninchen manchmal innerhalb von 12–24 Stunden zum Tod. In einer Toxin-Antitoxin-Mischung ähnlich der Charge 86 gezüchtet und in kleinen Dosen intravenös injiziert, verursachte der Organismus innerhalb von nur 11 Stunden den Tod durch Krämpfe. Ein Filtrat einer 1:500 bis 1:2000 verdünnten Blutbrühe löste bei empfindlichen Kindern eine Hautreaktion aus.

Die Temperatur, bei der die Flasche in Dr. Thomsons Praxis gelagert wurde, lag zwischen 370 und 270 °C. Aller Wahrscheinlichkeit nach wurde der Inhalt während der Verwendung am 24. kontaminiert. Dass Organismen durch das Loch in der Gummikappe, das durch den Nadelstich entstanden war, in das Innere gelangt sein könnten, zeigte sich am Nachweis von Spuren von Jod im Flascheninhalt, das zur Sterilisierung der Kappenoberfläche verwendet worden war. Woher die Organismen stammten, ist umstritten. Spritze und Nadel waren in Brennspritus „sterilisiert“ und anschließend in steriles Wasser gegeben worden, was Dr. Thomson ohne Pinzette von Hand zusammensetzte. Die Organismen könnten also aus einer nicht richtig sterilisierten Spritze oder von Dr. Thomsons Fingern stammen. Alternativ könnten sie mit der Luft eingeführt worden sein, die vor der Entnahme des Inhalts mit der Spritze in die Flasche gepumpt wurde. Versuche zeigten, dass mit einer starren Technik Luft auf diese Weise ohne Kontamination eingeführt werden kann, solange die Luft im Raum ruhig ist. aber wenn die Luft durch einen Ventilator gestört wurde, war eine Kontamination fast unvermeidlich. Auf welche Weise auch immer die

Obwohl es zu einer Kontamination gekommen war, besteht kein Zweifel daran, dass sich die Staphylokokken bis zum 27. ausreichend vermehrt hatten, um die Flüssigkeit giftig zu machen.

Dr. Burnet, der Experimente zum Wachstum von Staphylokokken in der TA-Mischung durchführte, kam zu dem Schluss, dass zum Zeitpunkt der Injektion eine Konzentration von 1 bis 40 Millionen Staphylokokken pro ml vorgelegen haben muss. Kinder, denen zwei Minims (0,12 ml) injiziert wurden, müssen daher zwischen 130.000 und 5 Millionen Organismen aufgenommen haben. Diese Schätzungen sind beide äußerst konservativ, und die Zahlen könnten durchaus deutlich höher gewesen sein.

Erklärung der Symptome Die Königliche

Kommission hat viel Zeit und Gedanken darauf verwendet, die Pathogenese der Krankheit zu verstehen. Sie war überzeugt, dass der Tod durch Toxämie eingetreten war, konnte sich aber den extrem schnellen Krankheitsverlauf nicht erklären. In den zahlreichen Fällen, in denen Staphylokokken experimentell Menschen unter die Haut gespritzt wurden, waren kaum mehr als lokalisierte Abszesse entstanden. Warum zeigten sich in diesem Fall die Symptome einer allgemeinen Erkrankung innerhalb weniger Stunden, und alle Todesfälle traten innerhalb von 25 Stunden auf? Es gibt einige Fälle akuter Staphylokokken-Osteomyelitis oder anderer Erkrankungen, die durch ein Trauma verursacht wurden und innerhalb von 24 bis 48 Stunden tödlich verliefen; diese gelten jedoch als Ausnahme.

Die Kommission machte eine ziemlich überraschende Aussage: „Es ist unvorstellbar, dass *in vitro* in der Toxin-Antitoxin-Mischung ausreichend Staphylokokken-Toxin produziert werden konnte, um die Symptome zu erklären. In den tödlichen Fällen muss eine massive Produktion toxischer Substanzen *in vivo* stattgefunden haben, wenn Staphylokokken die verantwortlichen Erreger waren.“ Diese Argumentation ist etwas schwer nachvollziehbar. Wenn die Mischung, die Nährbrühe enthielt und frei von Antiseptika war, am 24. kontaminiert und drei Tage lang bei einer Temperatur von 21–27 °C aufbewahrt wurde, kann sich eine ziemlich große Menge Toxin gebildet haben. Wir wissen, dass unter solchen Bedingungen ein Enterotoxin bildender Staphylokokkenstamm ein Toxin von ausreichender Wirksamkeit produzieren kann, um bei Einnahme eine Krankheit auszulösen, die der der Bundaberg-Kinder sehr ähnlich ist, nämlich schweres Erbrechen und oft Durchfall, der innerhalb von 2–6 Stunden auftritt, gefolgt von einem schweren Kreislaufkollaps und Koma.

Es stimmt, dass Todesfälle bei diesen Fällen akuter Staphylokokken-Lebensmittelvergiftung selten eintreten, möglicherweise weil ein Großteil des aufgenommenen Toxins durch Erbrechen und Durchfall aus dem Darmtrakt entfernt wird, bevor es in großem Umfang in das Gewebe aufgenommen werden kann. Wenn aber über den Mund aufgenommenes Toxin eine derart tödlich verlaufende Erkrankung auslösen kann, bedarf es keiner großen Vorstellungskraft, um sich vorzustellen, was passieren könnte, wenn ein starkes Staphylokokken-Toxin in das Gewebe injiziert würde. Das heißt natürlich nicht, dass sich die Staphylokokken nach der Injektion nicht im Körper vermehrt hätten. Es ist durchaus möglich, dass dies der Fall war und erheblich mehr Toxin produziert hätte, was zum tödlichen Ausgang beigetragen hätte. Die Tatsache allerdings, dass bei einigen Kindern fünf Stunden nach der Injektion allgemeine Krankheitssymptome auftraten, weist auf das Vorhandensein von bereits gebildetem Toxin in der TA-Mischung hin.

Die Kommissare erkannten, dass die Umstände außergewöhnlich waren. dass die subkutane Injektion einer großen Anzahl lebender Staphylokokken wahrscheinlich noch nie zuvor durchgeführt worden war; und dass sie keine Erfahrung hatten, die ihnen Aufschluss über das Ergebnis gegeben hätte. Natürlich waren sie mit der Pathogenität des Staphylokokken nicht so vertraut wie wir heute. Sie führten ihre Untersuchungen zu einer Zeit durch, als dieser Organismus eher als Plage denn als ernsthafter Feind des Menschen angesehen wurde. Sie hatten nicht

Sie haben akute Staphylokokken-Lebensmittelvergiftungen oder die schnell tödlich verlaufenden Fälle von Staphylokokken-Pneumonie erlebt, die die Grippeepidemie von 1957 kennzeichneten. Ihr Zögern, zu dem Schluss zu kommen, dass die Krankheit ausschließlich durch Staphylokokken verursacht wurde, ist daher völlig verständlich, und sie taten sicherlich richtig, indem sie jeden anderen möglichen Erreger ausschlossen. Der letzte Satz in der Zusammenfassung ihrer Ergebnisse lautet wie folgt:

Die Berücksichtigung aller verfügbaren Beweise im Zusammenhang mit den Todesfällen in Bundaberg deutet darauf hin, dass die Injektion lebender Staphylokokken die Todesursache war.

Ein präformiertes Toxin in der TA-Mischung wird nicht erwähnt, und es wird auch nicht versucht zu erklären, warum die Symptome ohne präformiertes Toxin so schnell auftreten konnten. Die Erfahrung zeigt, dass Patienten, die sich im Operationssaal mit Staphylokokken infizieren, in der Regel mindestens ein bis zwei Tage lang keine Anzeichen einer allgemeinen Erkrankung zeigen – wenn sich überhaupt mehr als ein lokaler Abszess entwickelt. Und selbst wenn man – was unwahrscheinlich ist – davon ausgeht, dass die Anzahl der in die Wunde eingebrachten Organismen so groß ist wie die der Bundaberg-Kinder, ist es sehr unwahrscheinlich, dass sie innerhalb von fünf Stunden nach Verlassen des Operationssaals erkranken würden. Es wäre wahrscheinlich besser, die Feststellungen der Kommission wie folgt zu ergänzen:

Die Berücksichtigung aller verfügbaren Beweise zu den Todesfällen in Bundaberg deutet auf die Injektion eines Toxin-Antitoxin-Gemisches hin, in dem Staphylokokken seit einigen Tagen wuchsen und ein starkes Toxin produzierten. Dieses Toxin, wahrscheinlich in Kombination mit der Produktion weiteren Toxins im Körper, war für die Schwere der Erkrankung und den raschen Tod verantwortlich.

Empfehlungen

Zu den Empfehlungen im Bericht der Königlichen Kommission gehört die wichtige, dass biologische Produkte, in denen das Wachstum pathogener Organismen möglich ist, nicht in Behältern mit Gummiverschluss zur wiederholten Verwendung abgegeben werden sollten, es sei denn, das Material enthält eine ausreichende Konzentration an Antiseptikum, um das Bakterienwachstum zu hemmen. Biologische Produkte ohne Antiseptikum sollten sowohl auf dem Behälter als auch auf der Verpackung einen deutlich sichtbaren Hinweis darauf tragen, dass kein Antiseptikum enthalten ist. Sie sollten sofort nach dem Öffnen verwendet und Reste entsorgt werden.

Vor dem Unfall waren die Commonwealth Serum Laboratories in Melbourne erkannte man die Gefahr, die sich aus dem Weglassen des Antiseptikums bei der Zubereitung der Toxin-Antitoxin-Mischung ergab, und schickte ein Telegramm an die Commonwealth Health Authority in Brisbane mit der Aufforderung, jeden Arzt, der das Prophylaxemittel erhalten hatte, darüber zu informieren, dass es kein Antiseptikum enthielt und eine einmal geöffnete Flasche daher nicht wiederverwendet werden dürfe. Anstatt in Brisbane jeden betroffenen Arzt sofort zu telegrafieren oder anzurufen, druckte die Gesundheitsbehörde einen Zettel mit der notwendigen Warnung aus und gab die Anweisung, eine Kopie dieses Zettels der üblichen monatlichen Abrechnung beizufügen, die jedem zugesandt werden sollte, der eine der Flaschen mit dem Prophylaxemittel erhalten hatte. In den meisten Fällen, einschließlich dem von Dr. Thomson, traf diese Warnung erst ein, nachdem das Mittel bereits verwendet und wiederverwendet worden war.

Es ist daher nicht überraschend, dass die Kommissare bei der Untersuchung Bei 31 Flaschen der Charge 86, die von Ärzten für Injektionen verwendet wurden, stellten sie fest, dass neun davon – etwa 30 Prozent – lebende Bakterien enthielten. Dies zeigt, wie leicht Behälter mit Gummiverschluss kontaminiert werden können, entweder durch Einstichlöcher im Gummiverschluss oder durch in die Spritze eindringende Luft.

Staphylokokken-Sepsis nach Pockenimpfung in Malmö, 1932. Die Infektion mit

Alastrim wurde von einem Steinmetz, der am 4. Dezember 1931 aus Sowjetrußland nach Malmö zurückkehrte, nach Schweden eingeschleppt. Es trat nur ein Sekundärfall auf, doch nach dem Auftreten von acht Tertiärfällen Ende Januar 1932 wurde eine Massenimpfung beschlossen. Malmö hatte 130.000 Einwohner. Davon galten 116.000 als gefährdet und erhielten ein Impfangebot; 97 Prozent, also etwa 112.000, nahmen die Impfung an (Höjer 1932).

Kurz nach Beginn der Impfungen gingen Beschwerden über schwere lokale Reaktionen ein, die von einer regionalen Lymphknotenentzündung und häufig Fieber begleitet waren. Anstatt dass die normale Impfreaktion nach dem zehnten Tag abklang und sich etwa am 14. Tag eine Kruste bildete, die sich in der vierten Woche ablöste, traten allgemeine Symptome auf: Die Krusten wurden hart, schwarz und haften an, und die Lymphgefäße entzündeten sich. Die Läsionen erreichten einen Durchmesser von bis zu vier Zentimetern und drangen in das darunterliegende Fleisch – oft bis zur Muskelschicht – ein. Als sich die Krusten schließlich lösten, hinterließen sie darunter eine Menge Eiter in tiefen, granulierenden Hohlräumen, die sich nur sehr langsam füllten. Die Heilung dauerte zwei bis fünf Monate nach der Impfung.

Obwohl die lokale Behörde dazu aufgefordert wurde, unterließ sie es, die Zahl der betroffenen Personen zu ermitteln, sodass es unmöglich ist, das tatsächliche Ausmaß des Schadens zu ermitteln. Magnusson (1932) schätzt die Befallsrate auf etwa 10 %, was einer Gesamtzahl von über 10.000 Personen entspricht. Kling (1933), der für die Herstellung des Impfstoffs verantwortlich war, widerlegt diese Annahme jedoch und weist darauf hin, dass im öffentlichen Krankenhaus in Malmö nur 70 Fälle von postvazinaler Nekrose behandelt wurden. Laut Forssman (1932b) wurden jedoch mehrere Hundert Patienten im städtischen Gesundheitszentrum selbst behandelt, zusätzlich zu denen, die von ihrem eigenen Hausarzt betreut wurden. Es scheint klar, dass eine große Zahl – wahrscheinlich einige Hundert und möglicherweise Tausende – von Menschen schwer betroffen waren, dass Erwachsene mehr litten als Kinder und dass alte Menschen am meisten litten.

Der verwendete Impfstoff wurde im Staatlichen Bakteriologischen Institut von jungen Färsen. Der Zellstoff wurde in reinem Glycerin im Verhältnis 1:3 suspendiert, 3–4 Wochen bei 6–8 °C und anschließend bei -5 °C gelagert. Die damals ausgegebenen Chargen waren 8–20 Monate alt. Magnusson (1932) untersuchte mehrere Chargen und fand *Staphylococcus aureus* in einer Anzahl von bis zu 67.000 pro ml. Demgegenüber waren 21 Impfstofflymphe aus Dänemark, Norwegen, England, Österreich, Deutschland und Italien frei von diesem Organismus, mit Ausnahme einer Charge, aus der nur wenige Kolonien gewonnen wurden.

Forssman (1932b) untersuchte vier Impfstoffchargen und fand *Staph. aureus* in Mengen zwischen 5000 und 10 000 pro ml; in drei Chargen war dieser Organismus in Reinkultur vorhanden. Er war koagulasepositiv und verursachte bei Kaninchen, denen 0,2 ml einer Bouillonkultur intravenös injiziert worden waren, typische Nierenschäden.

Eine Untersuchung der aus dem schwedischen Impfstoff und aus den Armen der Patienten isolierten Organismen zeigte, dass die meisten von ihnen Koagulase-positiv waren und bei intrakutaner Injektion bei Pferden, Rindern, Kaninchen und Hunden Eiterung und schwere Nekrosen hervorrufen konnten.

Davide (1933), Klings Assistent, behauptete, die aus dem Impfstoff isolierten Staphylokokken unterschieden sich in keiner Weise von den gewöhnlichen Mikrokokken in der Impfstofflymphe. Er stützte seine Behauptung teilweise auf die Tatsache, dass sich die verschiedenen Organismen bei intravenöser Injektion einer Dosis von 2 ml in Kaninchen gleich verhielten und den gleichen Anteil an Tieren töteten; und teilweise auf die Feststellung, dass die Staphylokokken, vermischt mit der Impfstofflymphe und eingerieben in die rasierte Haut des Kaninchens, weder eine lokale noch eine allgemeine Infektion verursachten. Magnusson (1933) stimmte dieser zweiten Beobachtung zu und bestand darauf, dass Staphylokokken bei Tieren intrakutan injiziert werden müssten, um Eiterung zu verursachen. Er kritisierte Davides intravenösen Pathogenitätstest mit der Begründung, 2 ml seien eine so hohe Dosis, dass jeder Kokke, ob für den Menschen pathogen oder nicht, für ein Kaninchen tödlich sein könne.

Bei der Diskussion dieser Ergebnisse besteht kein Zweifel daran, dass Forssman (1932a) zu Recht sein Entsetzen über die Verbreitung von Impfstofflymphe zum Ausdruck brachte, die eine so große Zahl potenziell pathogener Organismen enthielt. Magnusson stellte fest, dass Impfstofflymphe aus anderen Ländern praktisch steril war; die vom Staatlichen Bakteriologischen Institut in Stockholm ausgegebene hatte jedoch eine Koloniezahl von bis zu 67.000 pro ml. Davide (1933) gab zwar zu, dass das Institut zeitweise Impfstoffe mit mehr als 5 Millionen Bakterien pro ml verschickt hatte, der Anteil davon war jedoch nicht bekannt.

Kontrast zwischen den Vorfällen in Malmö UND IN BUNDABERG

Es lohnt sich, den Vorfall in Malmö kurz mit dem in Bundaberg im Jahr 1928 zu vergleichen. In beiden Fällen handelte es sich um *Staphylococcus aureus*. In Bundaberg wurde eine Mischung aus Diphtherietoxin und Antitoxin verwendet, in der sich die Organismen vermehrt hatten und ein starkes hämolytisches Toxin produzierten. Das Material wurde in das Gewebe injiziert und führte zum Tod von 12 von 21 Kindern. In Malmö hatte sich der Impfstoff nicht vermehrt, so dass kein vorgebildetes Toxin vorhanden war. Zudem wurde der Impfstoff auf die vernarbte Haut geimpft und nicht subkutan injiziert. Infolgedessen gab es keine Todesfälle durch Septikämie oder Toxämie. Doch mit Ausnahme der Hepatitis nach der Gelbfieberimpfung im Jahr 1942 (siehe S. 117) übertraf die Zahl der betroffenen Personen, die aufgrund schwerer nekrotisierender lokaler Läsionen zwei bis drei Monate lang teilweise oder ganz außer Gefecht gesetzt waren, die Zahl aller anderen Impfkatastrophen jeglicher Art bei weitem.

Interessant ist auch, dass die meisten Opfer in Malmö Erwachsene. Bei der Erörterung des Columbia-Vorfalles von 1916 (siehe S. 77) wurde bereits darauf hingewiesen, dass Kinder offenbar empfindlicher auf die Injektion von Staphylokokken-Toxin reagieren als ältere Menschen. Erfahrungen sowohl in Columbia als auch in Bundaberg (siehe S. 83) zeigten, dass Staphylokokken-Toxin für Kinder oft tödlich sein kann. Dennoch scheinen Kinder gegenüber Staphylokokken-Infektionen, zumindest auf der Hautoberfläche, weniger anfällig zu sein als Erwachsene. Warum das so ist, ist schwer zu sagen. Möglicherweise sind Erwachsene Traumata stärker ausgesetzt als Säuglinge und Kleinkinder und neigen zu einer schwereren lokalen und konstitutionellen Reaktion (Waddington *et al.*, 1964); oder die Reaktion ist teilweise allergisch, entsprechend dem Arthus-Schema (1903).

Phänomen, das bei Kaninchen beobachtet wurde, die gegen Staphylokokken sensibilisiert wurden.

Ähnliche Beobachtungen wie in Malmö zur erhöhten Anfälligkeit Erwachsener für Staphylokokkeninfektionen wurden von Waddington und seinen Kollegen (1964) während des Pockenausbruchs in Südwesten 1962 wiederholt. Etwa 900.000 Personen wurden mit Impflymphe geimpft, und es wurden 48 Fälle schwerer lokaler Nekrosen und Ulzerationen registriert. Davon betrafen nicht weniger als 45 Erwachsene. Die Beschreibung der Läsionen ähnelt stark denen der Fälle in Malmö.

Zusammenfassend muss davon ausgegangen werden, dass in solchen Fällen die Impfläsion mit Staphylokokken infiziert ist, die entweder wie in Malmö über die Impflymphe selbst oder durch Kontamination aus der einen oder anderen Quelle zum Zeitpunkt der Impfung oder später durch ein Trauma, kontaminierte Verbände oder auf andere Weise in die Läsion gelangen.

Kontamination von Tuberkulin mit Staphylokokken Bei

einem Kleinkind, dem Tuberkulin intradermal injiziert worden war, ereignete sich ein tödlicher Fall einer Staphylokokkeninfektion (Olin und Lithander 1948). Vier Stunden nach der Injektion litt das Kleinkind unter hohem Fieber, Erbrechen und Durchfall; später traten Anfälle von Bewusstlosigkeit auf, gefolgt von Kreislaufversagen und Tod innerhalb von 17 Stunden. Bei der Autopsie wurde *Staph. aureus* aus der lokalen Läsion und aus einer entzündeten Achseldrüse isoliert. Von den zehn anderen Kindern, denen das gleiche Präparat injiziert worden war, zeigten viele ähnliche Symptome, erholten sich jedoch wieder. Die Tuberkulinlösung war im Krankenhaus ohne Zusatz von Antiseptika hergestellt worden und stand täglich mehrere Stunden in der Ambulanz. Der isolierte Staphylokokkenstamm tötete ein Kaninchen, dem eine Dosis von 0,1 ml/kg intravenös injiziert worden war.

Kontamination von Masern-Rekonvaleszentenserum mit Staphylokokken

Olin und Lithander (1948) beschreiben einen Vorfall, bei dem drei Kinder, denen gleichzeitig in einem Krankenhauslabor hergestelltes Masern-Rekonvaleszentenserum intramuskulär injiziert worden war, innerhalb von 6 bis 8 Stunden erkrankten. Sie litten unter hohem Fieber, Erbrechen und Durchfall, gefolgt von Schläfrigkeit, Unruhe und Zyanose. Zwei von ihnen starben 14 bzw. 18 Stunden nach der Injektion. Die Obduktion ergab eine Fettleber und eine trübe Schwellung der Nierentubuli. Aus der leeren Serumflasche wurde ein Stamm von *Staph. aureus* isoliert, der reichlich hämolytisches Toxin bildete, das für ein Kaninchen tödlich war, dem man eine Dosis von 0,5 ml/kg intravenös verabreicht hatte. Vermutlich war das Serum durch einen der Mitarbeiter des Labors, in dem es hergestellt wurde, verunreinigt worden.

Renkonen (1948) in Finnland beschrieb einen ähnlichen Vorfall. Drei Kindern verabreichte ein Allgemeinarzt Rekonvaleszenten-Masernplasma aus einer Flasche, die drei Wochen zuvor ohne Probleme benutzt worden war. Das Plasma enthielt kein Antiseptikum. Alle drei Kinder erkrankten rasch an einer Toxämie, zwei von ihnen starben. Aus der Flasche wurde *Staph. aureus* isoliert.

KONTAMINATION MIT TETANUS-BAZILLI

Pestimpfstoff: Der Mulkowal-Vorfall, 1902

Bei diesem Vorfall, der sich im Oktober 1902 in Indien ereignete, erkrankten neunzehn Personen, denen Pestimpfstoff verabreicht worden war, fünf bis sechs Tage später an Tetanus und starben alle innerhalb von sieben bis zehn Tagen nach der Impfung. Eine spezielle Kommission, die sogenannte Punjab Plague Inoculation Commission, wurde von der indischen Regierung eingerichtet.

Regierung, um die Ursache der Katastrophe zu untersuchen. Es bestand aus dem ehrenwerten Sir Lawrence Jenkins, KCIE, Vorsitzendem Richter des High Court of Judicature, Bombay; Oberstleutnant G. Bomford, CIE, MD, IMS, Rektor des Medical College, Kalkutta; und Major David Semple, MD, RAMC, Direktor des Pasteur Institute, Kasauli. Am 7. Februar 1903 wurde der indischen Regierung ein vertraulicher Bericht vorgelegt, der jedoch aufgrund weiterer von Major Semple und Mr. Haffkine vorgelegter Beweise geändert und am 16. April 1903 erneut vorgelegt wurde. Er wurde nie veröffentlicht, ist aber in Band 34 der Reihe Revenue (Sanitary) Letters from India enthalten, die derzeit in der Bibliothek des India Office in London aufbewahrt wird. Er bildet den Hauptbestandteil des folgenden Berichts.

Im Jahr 1902 war die Pest im Punjab weit verbreitet und eine Impfung
Es wurde eine Kampagne dagegen organisiert. Insgesamt wurden 505.849
Personen geimpft. Dabei kam es zu einer Reihe von Unfällen, darunter Abszesse
und vier Todesfälle aus ungeklärter Ursache sowie ein Todesfall durch Tetanus –
allesamt offenbar auf eine fehlerhafte Injektionstechnik zurückzuführen. Am
schwerwiegendsten war jedoch der Vorfall in Mulkowal. In diesem Dorf wurden am 30.
Oktober 107 Personen mit Pestimpfstoff geimpft. Von diesen erkrankten die ersten
neunzehn an Tetanus, der am 4. und 5. November ausbrach. Die anderen 88 Personen
blieben unversehrt. Die ersten neunzehn Personen hatten alle den Impfstoff aus einer
einzigen Flasche mit der Aufschrift 53N erhalten. Die übrigen erhielten Impfstoff aus
anderen Flaschen. Da es den Anschein hatte, als wäre für die Injektion aller 107 Personen
dieselbe Spritze verwendet worden, und zwischen den Flaschen lediglich mit Karbollotion
ausgewaschen worden war, war man sich allgemein einig, dass nur der Impfstoff in
Flasche 53N mit Tetanusorganismen kontaminiert war.

Vorbereitung des Impfstoffs Der

Impfstoff wurde einige Wochen zuvor von Herrn WM vorbereitet
Haffkine in den Pestforschungslaboratorien in Parel, Bombay. Zuvor wurde ein Impfstoff
in Brühe hergestellt, doch aufgrund **der** großen Nachfrage nach Impfstoffen wurde
stattdessen ein Wasser-Agar-Präparat verwendet, da dieses schneller und einfacher
herzustellen war. Bei der Herstellung dieses Präparats wurde das Wachstum der
Pestbazillen auf dem Agar mit Salzwasser abgewaschen und die Suspension mithilfe eines
Siphons in kleine Fläschchen abgefüllt. Der Impfstoff wurde auf 65–70 °C erhitzt (für eine
nicht angegebene Dauer) und anschließend durch Eintauchen der Fläschchen in
kaltes Wasser abgekühlt. Die Korke wurden durch einen speziellen Metallverschluss
fixiert. Es wurde kein Antiseptikum zugesetzt, und die Fläschchen, in denen der
Impfstoff verteilt wurde, wurden verschickt, nachdem eine kleine Anzahl aerob auf
Sterilität geprüft worden war.

Im Laufe der Untersuchung der Kommission wurde dieser Prozess von einer
Reihe von Bakteriologen kritisiert, die zu dieser Zeit in Indien arbeiteten, wie etwa Captain
WG Liston, Captain ESW Greig und Dr. M.

Gibson, Dr. NF Surveyor und Dr. JSC Elkington. Erstens wurde der Dekantiervorgang
von unerfahrenen Laienhelfern unter Bedingungen durchgeführt, die eine Verunreinigung
der Suspension begünstigten. Zweitens wurde befürchtet, dass sich während des
Abkühlvorgangs einige Korke leicht lösen und nicht steriles Wasser in die Flaschen
gelangen könnten.

Drittens führte das Entfernen der Metallarmatur während der Injektion oft zum Lösen der
Korke, was zu einer möglichen Kontamination durch die Finger der unerfahrenen
Laienhelfer oder durch andere Quellen führen konnte. Und viertens ermöglichte das
Fehlen eines Antiseptikums die Vermehrung von Organismen, wie z. B. Sporenträgern,
die durch den Erhitzungsprozess nicht zerstört wurden.

bei der atmosphärischen Temperatur, bei der der fertige Impfstoff aufbewahrt wurde. Die Bedeutung dieses letzten Punktes wurde von Dr. Elkington nachdrücklich betont, der feststellte, dass die Zahl der kontaminierten Flaschen gegen Ende Oktober rapide anstieg. In einer Lieferung mussten deshalb nicht weniger als 70 Prozent zurückgewiesen werden.

Zu seiner Verteidigung räumten Herr Haffkine und der Leiter des Pestforschungslabors in Parel, Major MB Bannermann, IMS, ein, dass das Personal größtenteils ungeschult gewesen sei und eine gewisse Kontamination des Impfstoffs unvermeidlich gewesen sei. Haffkine rechtfertigte das Weglassen eines Antiseptikums im Impfstoff damit, dass (a) dessen Zugabe einen zusätzlichen Arbeitsgang mit entsprechender Kontaminationsgefahr erforderlich gemacht hätte, (b) 0,5-prozentige Karbollotion die sporentragenden Organismen im Impfstoff nicht abgetötet hätte, (c) es keineswegs allgemeine Praxis sei, biologische Präparate zu karbolisieren; beispielsweise karbolisierte Professor Calmette in Frankreich sein Gegenmittel nicht, und Professor Terni in Messina karbolisierte das Pestserum, das er der indischen Regierung lieferte, nicht, und (d) abgesehen von Mulkowal wurden im Punjab mindestens 100.000 Injektionen mit dem neuen Wasser-Agar-Impfstoff durchgeführt, und in anderen Teilen Indiens wurden 20.000 Injektionen durchgeführt, ohne dass es zu negativen Folgen kam, obwohl eine große Zahl der Flaschen nicht steril war.

Die Injektionen in

Mulkowal wurden von Dr. A. M. Elliot mit Unterstützung des Impfstoffmischer Narindar Singh durchgeführt. Dr. Elliots Bericht ist nicht ganz nachvollziehbar, aber es scheint klar, dass er sich zur Desinfektion seiner Spritze auf Karbollotion (Stärke nicht angegeben, aber vermutlich 5 %) und zur Einwirkzeit seiner Nadeln in heißes Öl verließ. Für alle 107 Personen wurden offenbar die gleiche Spritze und möglicherweise auch die gleiche Nadel verwendet, wobei die Spritze zwischen den einzelnen Flaschen mit Karbollotion ausgewaschen wurde. Mit jeder Spritzenfüllung wurden etwa 12 Personen geimpft, und eine Flasche enthielt zwei Spritzenfüllungen. Dies lässt darauf schließen, dass die Impfdosis für jede Person etwa 1,5 ml betrug, dass die Spritze 20 ml fasste und dass jede Impstoffflasche etwa 40 ml enthielt. Ob drei oder vier Flaschen verwendet wurden, ist etwas fraglich, aber das ist nicht so wichtig, da nur diejenigen, die aus der ersten Flasche, 53N, geimpft wurden, an Tetanus erkrankten. Der Apotheker gab in seiner Aussage an, dass die erste Flasche einen festsitzenden Korken hatte und dass beim Versuch, diesen zu entfernen, die verwendete Pinzette zu Boden fiel. Er hob sie auf, spülte sie mit der Lotion und zog anschließend den Korken mit heraus. Da die Injektionen im Freien durchgeführt wurden, muss die Pinzette mit Bodestaub verunreinigt gewesen sein. Eine wichtige Beobachtung von Dr. Elliot war, dass er nach dem Öffnen der Flasche zwar den Inhalt roch, aber nichts Ungewöhnliches wahrnahm.

Bakteriologische Untersuchungen:

Eine anschließende Untersuchung der Flasche 53N in Kasauli ergab das Vorhandensein von Tetanusbakterien im 0,5-ml-Rückstand. Die Kommission wertete diesen Befund als Hinweis darauf, dass sich Tetanusbakterien in der Flasche befunden haben mussten, bevor sie in Mulkowal geöffnet wurde, da unter den aeroben Bedingungen in einer praktisch leeren Flasche keine Vermehrung der beim Öffnen eingeführten anaeroben Organismen stattfinden konnte. Diese Schlussfolgerung wurde von Dr. Charles Martin vom Lister Institute mit der Begründung in Frage gestellt, dass, wenn auch gewöhnliche saprophytische Organismen vorhanden gewesen wären, diese die Bedingungen möglicherweise ausreichend anaerob gemacht hätten, um das Wachstum von Tetanusbakterien zu ermöglichen. Martin verweist jedoch auf eine

In der Impfstoffflasche befand sich ein Rückstand von 5 ml, während im Bericht der Kommission die wahrscheinlichere Zahl von 0,5 ml genannt wird. Es ist fraglich, ob Martin die Schlussfolgerung der Kommission angefochten hätte, wenn er gewusst hätte, dass der Rückstand lediglich 0,5 ml betrug – eine Menge, die nur eine dünne Schicht am Boden der Flasche bilden würde, in der sich anaerobe Bedingungen nur sehr schwer herstellen lassen würden.

Nach sorgfältiger Prüfung aller Beweise, einschließlich der Ergebnisse verschiedener Experimente, die Oberstleutnant David Semple, RAMC, für sie durchgeführt hatte, gelangte die Kommission zu dem Schluss, dass der Impfstoff bereits vor dem Öffnen der Flasche 53N in Mulkowal mit Tetanusbakterien kontaminiert war. Wie die Kontaminierung erfolgte, wollte sie nicht sagen. Drei Hauptmöglichkeiten wurden in Betracht gezogen: (a) Die Flasche wurde vor dem Befüllen möglicherweise nicht ausreichend sterilisiert; (b) beim Umfüllen wurden möglicherweise mangelhafte Vorsichtsmaßnahmen getroffen; (c) bei der abschließenden Sterilisation wurde der Stopfen möglicherweise gelockert, sodass die spezifische Kontaminierung entweder im Kältebad oder nachträglich vor dem Öffnen der Flasche in Mulkowal eintrat.

Experimentelle Arbeiten von Semple hatten gezeigt, dass Tetanusbazillen in einer Flasche mit Wasser-Agar-Impfstoff, dem 0,5 Prozent Karbolsäure zugesetzt worden war, nicht wuchsen, während sie in Impfstoffen ohne Karbolsäure ungehindert wuchsen. Die Kommission betrachtete daher das Fehlen von Karbolsäure im Impfstoff als schwerwiegenden Fehler. Martin vom Lister Institute stimmte dem zu, äußerte jedoch den Vorbehalt, dass 0,5 Prozent Karbolsäure möglicherweise nicht ausreichen könnten, um das Bakterienwachstum bei starker Kontamination zu kontrollieren.

Überprüfung der Beweise

Wenn ich sechzig Jahre später auf die Beweislage zurückblicke, stimme ich der Hauptschlussfolgerung der Kommission zu, nämlich dass die Kontamination des Impfstoffs mit Tetanusbakterien vor dem Öffnen der Flasche 53N in Mulkowal stattfand. Ich denke jedoch, dass man bei der Erklärung der Kontamination etwas weiter gehen kann, als die Kommission es bereit war. Bevor ich jedoch darauf eingehe, möchte ich die Gründe darlegen, warum eine Kontamination nach dem Öffnen der Flasche nicht alle Fakten erklären konnte.

Die Überzeugung, dass dies tatsächlich geschah, wurde natürlich von Haffkine selbst, Gibson und in gewissem Maße auch von Surveyor vertreten und später von Simpson (1907) nachdrücklich unterstützt. Die Hauptgründe für ihre Behauptung waren: (a) Laut Major Elliot, der behauptete, einen ausgeprägten Geruchssinn zu besitzen, roch die Flasche beim Öffnen völlig normal, und laut Oberstleutnant Semple, der die Impfstoffreste in der Flasche einige Tage später in Kasauli untersuchte, hatte sie den charakteristischen Geruch einer Tetanuskultur; und (b) wenn sich in der Flasche vor dem Öffnen in Mulkowal Tetanusbazillen gebildet hätten, hätte diese Toxin enthalten, und die Inkubationszeit von Tetanus bei den Geimpften wäre kürzer als 5–6 Tage gewesen.

Die erste Behauptung hätte mehr Gewicht, wenn Major Elliot die Flasche unter den gleichen Bedingungen wie Oberstleutnant Semple gerochen hätte; tatsächlich roch er sie jedoch im Freien. Wäre der Geruch der Tetanusbazillen stark gewesen, hätte er sie zweifellos bemerkt; hätte er jedoch nur ein schwaches Wachstum verzeichnet, hätte er in der aromatischen Luft eines Indianerdorfes möglicherweise nichts Ungewöhnliches wahrgenommen. Die zweite Behauptung ist stichhaltig, wenn man davon ausgeht, dass die Tetanusbazillen in der Flasche gut gewachsen sind; hätte jedoch nur ein schwaches Wachstum stattgefunden, wäre eine Inkubationszeit von 5-6 Tagen erforderlich.

Genau das, was zu erwarten war. Bei dem Vorfall in St. Louis, Missouri, im Jahr 1901, bei dem das verwendete Diphtherie-Antiserum Tetanustoxin enthielt, starben alle Kinder innerhalb von sechs Tagen. Zugegeben, Kinder sind möglicherweise anfälliger als Erwachsene, aber selbst dann deutet eine Inkubationszeit von fünf bis sechs Tagen, wie in Mulkowal, darauf hin, dass der Impfstoff nicht sehr viel Toxin enthalten haben kann. Andererseits ist es wahrscheinlich, dass, wenn Tetanussporen beim Öffnen in die Flasche gelangt wären, die Inkubationszeit erheblich länger gewesen wäre, und die Wahrscheinlichkeit, dass alle 19 Personen, denen der Inhalt der Flasche 53N injiziert wurde, an tödlichem Tetanus erkrankten, sehr gering wäre. Der Grund dafür ist, dass ohne eine starke Kontamination mit Erde – und dafür gibt es keine Beweise – es könnten nur ein paar Tetanussporen in die Flasche gelangt sein, und alle unsere Erfahrungen zeigen, dass das Einbringen ein paar toxinfreier Sporen in gesundes Gewebe in Abwesenheit jeglichen nekrotisierenden Stoffes oder Fremdkörpers so gut wie sicher nicht zu Tetanus führen würde. Die relative Geruchslosigkeit des Impfstoffs in Verbindung mit einer Inkubationszeit von 5–6 Tagen, die länger ist als man von einer hochgiftigen Tetanuskultur erwarten würde und kürzer als die von Tetanus nach einer Wunde, scheinen mir stark für die Ansicht zu sprechen, dass der Impfstoff in irgendeinem Stadium seiner Herstellung verunreinigt wurde und dass die eingebrachten Tetanussporen sich nur in geringem Maße vermehrten und nur eine geringe Menge Toxin bildeten. Das Toxin würde jedoch ausreichen, um die Sporen im Gewebe keimen zu lassen und so zu einer Verkürzung der normalen Inkubationszeit zu führen.

Die Möglichkeit, dass der Impfstoff selbst weder vor noch nach dem Öffnen der Flasche kontaminiert war, sondern über die Spritze oder Nadel eingedrungen ist, wirft nicht nur dieselben Einwände auf wie die gegen die Kontamination der Flasche nach dem Öffnen, sondern auch den Einwand, dass die Wahrscheinlichkeit, dass neunzehn Personen nacheinander mit etwa der gleichen Anzahl von Tetanusbakterien infiziert werden, so dass sie alle nach nahezu identischer Inkubationszeit an Tetanus erkranken, gering erscheint. Wenn die Spritze infiziert war, warum beschränkten sich die Tetanusfälle dann auf die Empfänger der einzelnen Flasche 53N?

Wenn man sich also einig ist, dass der Impfstoff während der Herstellung verunreinigt wurde, stellt sich die Frage: Wie kam es zu dieser Verunreinigung? Der Bericht enthält zwei Informationen, denen damals verständlicherweise keine besondere Bedeutung beigemessen wurde. Erstens: Das Rohr, durch das die Bakteriensuspension abgefüllt wurde, verlief durch eine Gipsarmatur. Dr. Surveyor, der dies als Einziger erwähnte, bemerkte, dass die Armatur manchmal Risse bekam und Organismen auf der Unterseite den Impfstoff verunreinigen konnten.

vermutlich, indem es in die Flasche um das Röhrchen herum fiel. Damals war man sich nicht bewusst, dass Gips Tetanussporen enthalten könnte (Murray und Denton 1949) und somit eine Kontaminationsquelle für den Impfstoff darstellen könnte.

Zweitens wurde die Bazillensuspension nicht gefiltert und enthielt daher mit ziemlicher Sicherheit mehrere kleine Agarpartikel. Diese würden als Brutstätte für das Wachstum von Tetanusbakterien in der Flasche und erneut nach ihrer Einführung in das Gewebe dienen.

Meine vorläufige Schlussfolgerung ist daher, dass der Impfstoff in der Flasche 53N beim Abfüllen verunreinigt wurde, möglicherweise durch kontaminierte Gipspartikel, die in die Flasche rund um den Schlauch, durch den der Impfstoff verabreicht wurde, fielen; dass die Tetanussporen in den kleinen Agarpartikeln des ungefilterten Impfstoffs keimten; dass zwischen der zweiten Septemberhälfte, als der Impfstoff hergestellt wurde, und dem Ende

Bei der Anwendung im Oktober vermehrten sich die entstandenen Tetanusbakterien in moderatem Ausmaß und bildeten eine kleine Menge Toxin. Beim Injizieren des Impfstoffs in das Gewebe wurde der Eh-Wert durch das Vorhandensein des Toxins und der Agarpartikel ausreichend gesenkt, um weiteres Wachstum und weitere Toxinproduktion zu ermöglichen. Außerdem führte das neu gebildete Toxin zusammen mit dem bereits im Impfstoff vorhandenen Toxin in kürzerer Zeit zur Entstehung von Tetanus, als dies bei Einführung toxinfreier Sporen zu erwarten gewesen wäre.

Soweit ich sehe, besteht der einzige Einwand gegen diese Erklärung darin, dass die Flasche 53N eine von fünf war, die gleichzeitig aus einer einzigen Flasche mit Bazillensuspension gefüllt wurden, und dass sie als einzige Probleme verursachte. Die anderen vier wurden ohne negative Folgen verwendet. Es ist daher anzunehmen, dass die Tetanuskontamination auf eine Flasche beschränkt war oder dass die anderen vier Flaschen, obwohl kontaminiert, so gelagert und transportiert wurden, dass sie das Wachstum von Tetanusbazillen begünstigten.

In Anbetracht der der Kommission vorgelegten Beweise für die Art und Weise des Umfüllens und die technische Ungeeignetheit des dafür verantwortlichen Personals erscheint die erste Alternative wahrscheinlicher. Dr. Surveyor, ein Kollege von Haffkine, mit dem er sechs Jahre lang zeitweise zusammengearbeitet hatte, der aber zum Zeitpunkt der Herstellung des 53N-Suds nicht im Parel-Labor tätig war, sagte, er sei bei seiner Rückkehr ins Labor kurz darauf zu der Meinung gelangt, das unterstellte Personal sei den Anforderungen nicht gewachsen und sollte nicht eingestellt werden. „In der Umfüllabteilung mussten sie Kulturen zur Prüfung des Kolbens anlegen und noch lebende Kulturen umfüllen; das Umfüllen von Agar ist viel schwieriger als das Umfüllen von Brühe; Agar gelangt in den Siphon, und es gab eine Pumpe zum Herausdrücken oder Ansaugen, die ich nie benutzt habe. Der Kolben musste häufig geschüttelt und der Siphon gehandhabt werden, und in einem Raum mit Keimen war dies ein zusätzliches Risiko.“ „Das Personal war sicherlich nicht qualifiziert, die Arbeit sicher durchzuführen: Es war äußerst gefährlich.“ Erwähnenswert ist außerdem, dass das Umfüllen der Suspension in fünf Flaschen mit der Aufschrift 53N von einem Assistenten namens Stephen durchgeführt wurde, der an diesem Tag zum ersten Mal mit der praktischen Arbeit begann. Wenn der Impfstoff durch Organismen verunreinigt wurde, die sich von der Unterseite des Gipsverschlusses, durch den das Umfüllrohr führte, lösten, ist es nicht schwer zu verstehen, wie nur eine von fünf Flaschen auf diese Weise betroffen sein konnte.

Es besteht kein Zweifel, dass die Bedingungen im Labor alles andere als zufriedenstellend waren und dass das untergeordnete Personal nicht ausreichend für das Wasser-Agar-Verfahren ausgebildet war, das die einfachere Brühentechnik ersetzt hatte. Haffkine stand unter großem Druck, mehr Impfstoff zu produzieren, und tat zweifellos sein Bestes mit den unqualifizierten Assistenten, die ihm zur Verfügung standen; doch die Risiken, die er einging, waren groß, und es ist nicht verwunderlich, dass früher oder später eine Katastrophe folgte.

Die Kommission vertrat die Ansicht, dass Karbolsäure ein wertvolles Mittel zur Hemmung des Wachstums von Tetanusbakterien sei und dass ihre Nichtverwendung im Pestimpfstoff ein schwerwiegender Fehler sei. Es ist merkwürdig, dass ein so erfahrener Bakteriologe wie Haffkine dies nicht erkannte. Er schien nicht zu verstehen, dass ein Antiseptikum, das Tetanussporen nicht zerstörte, dennoch eine sehr nützliche Funktion bei der Hemmung ihres Wachstums erfüllte. Die Gefahr, die mit dem Weglassen eines Antiseptikums in Impfstoffen und Seren verbunden ist, wurde leider erst nach der Bundaberg-Katastrophe von 1928 (siehe S. 77) vollständig erkannt.

Ein letztes Wort. Seit ich dies geschrieben habe, habe ich den Bericht über die Mulkowal-Katastrophe von Waksman (1964) in seiner Kurzbiographie gelesen.

Haffkine kommt darin zu dem Schluss, dass die Katastrophe nicht auf Nachlässigkeit im Labor, sondern auf eine grobe Vernachlässigung üblicher Vorsichtsmaßnahmen in der Verwaltung zurückzuführen sei. Ich hoffe, ich werfe Waksman nicht in Verruf, wenn ich bezweifle, dass er die Originalbeweise im Bericht der Kommission jemals gelesen hat. Sein Bericht scheint größtenteils aus Anmerkungen im *Lancet* und *British Medical Journal* sowie aus dem von Simpson, einem engen Freund Haffkines, zusammengestellt zu sein. Hätte er die wörtlichen Beweise studiert, bezweifle ich, dass er, obwohl er Haffkine entlasten wollte, zu demselben Schluss gekommen wäre.

Parish (1965) hingegen nimmt in seiner *Geschichte der Immunisierung* die Ansicht, dass die Kontamination wahrscheinlich im Labor erfolgt sei, weil die Standards aufgrund der steigenden Nachfrage nach mehr Impfstoff gesenkt wurden.

Die eigentliche Frage ist nicht, ob Haffkine schuld war, sondern wie Infektion eingeführt wurde. Meiner Ansicht nach sind die Beweise dafür, dass der Impfstoff im Labor verunreinigt wurde, so stark, dass sie nahezu schlüssig sind.

KONTAMINATION MIT TETANUS-BAZILLI

Diphtherie-Antitoxin: Italien 1900 Der

kurze Bericht über diesen Vorfall von Siegert (1901) wird hier durch eine Reihe privater Informationen ergänzt.

Im Dezember 1900 erkrankten einige Kinder an Diphtherie wurden mit einem antitoxischen Serum behandelt, das mehrere Monate zuvor im privaten Serotherapeutischen Institut in Mailand hergestellt und im November 1900 abgefüllt worden war. Einige der Kinder – mindestens achtzehn – erkrankten nach einer Inkubationszeit von sechs bis neun Tagen an Tetanus, und dreizehn von ihnen starben. Die übrigen litten offenbar nur an einer leichten Form der Krankheit und erholten sich bald. Die genaue Zahl der betroffenen Kinder ist nicht bekannt; es dürften durchaus mehr als achtzehn gewesen sein.

Insgesamt wurden 305 Flaschen der betreffenden Antiserumcharge ausgegeben; 230 wurden zurückgerufen, so dass ein Rest von 75 Flaschen verblieb, von denen einige, möglicherweise aber auch alle, verwendet wurden. Untersuchungen ergaben, dass es sich bei dem betroffenen Serum um ein „Rückgabeserum“ handelte, d. h. um ein Serum, das ausgegeben und unbenutzt an das Institut zurückgesandt worden war. Bei der Herstellung war 0,5 Prozent Phenol zugesetzt worden. Untersuchungen nach dem Unfall ergaben, dass eine Flasche der betroffenen Charge mindestens 0,32 Prozent Phenol enthielt.

In allen Flaschen, die Tetanus verursacht hatten, wurde ein Sediment beobachtet, in dem mikroskopisch zahlreiche Streptokokken und bestimmte andere Organismen sichtbar waren. Kulturelle und tierische Experimente zeigten auch das Vorhandensein von Tetanusbazillen, und zwar in einer Anzahl, die darauf schließen lässt, dass sie sich zusammen mit den Streptokokken im therapeutischen Serum vermehrt hatten.

Die Flaschen selbst waren mit Korken verschlossen – welcher Art, ist nicht bekannt – und es wurde festgestellt, dass diese Korken mit Tetanusbazillen kontaminiert waren.

Dies sind alle verfügbaren Informationen. Daraus lassen sich keine eindeutigen Rückschlüsse auf den tatsächlichen Vorfall ziehen. Es besteht kein Zweifel daran, dass Tetanussporen in Gegenwart von 0,5 Prozent Phenol monatelang überleben würden. Warum Streptokokken überleben und sich vermehren sollten, ist jedoch weniger offensichtlich. Man könnte vermuten, dass die Korken nicht nur mit Tetanussporen, sondern auch mit anderen Organismen, einschließlich Streptokokken, kontaminiert waren und dass die Flaschen nach dem Einsetzen der Korken nicht umgedreht oder nach dem kurzzeitigen Umdrehen für einige Zeit bei relativ hoher Lufttemperatur aufrecht stehen gelassen wurden. Unter diesen Bedingungen, wenn die Korken

Waren die Flaschen beim Einführen feucht, war die Phenolkonzentration in der Serumschicht, die die Unterseite des Korkens bedeckte, möglicherweise zu niedrig, um das Wachstum kontaminierender aerober Organismen bei Kontakt damit zu verhindern. Diese Organismen haben den Sauerstoffgehalt der Flasche möglicherweise so weit gesenkt, dass die Keimung von Tetanussporen möglich war.

Diese Erklärung würde ein begrenztes Wachstum aerober und anaerober Bazillen in Kontakt mit dem Korken erklären. Auf den ersten Blick ist schwer zu erkennen, wie dies den starken mikrobiellen Bodensatz erklären soll, der in allen belasteten Flaschen vorhanden sein soll und der offensichtlich macht, dass sich die Organismen im Serum selbst vermehrt haben müssen. Allerdings müssen zwei Faktoren berücksichtigt werden. Erstens könnte die Konzentration des dem Serum zugesetzten Phenols weniger als 0,5 Prozent betragen haben. Tatsächlich betrug sie in der einzigen untersuchten Flasche nicht mehr als 0,32 Prozent. Phenol ist ein Desinfektionsmittel mit einem hohen Konzentrationskoeffizienten. Berechnungen zufolge erhöht eine Verdoppelung der Phenolkonzentration die Reaktionsgeschwindigkeit um das 64-fache, und umgekehrt verlängert eine Halbierung der Konzentration die Reaktionsgeschwindigkeit um diesen Betrag (siehe Wilson und Miles, 1955). Chick (1908) stellte fest, dass Paratyphusbazillen in einer wässrigen Lösung von 0,5 Prozent Phenol bei 20 °C innerhalb von 690 Minuten abgetötet wurden. Nimmt man den Konzentrationskoeffizienten n mit 6 an, bedeutet dies, dass die Organismen in Gegenwart von 0,32 Prozent Phenol erst nach fast einer Woche vollständig abgetötet würden.

Zweitens muss man bedenken, dass in der italienischen Episode das Phenol war nicht in wässriger Lösung, sondern im Serum vorhanden. Serum neutralisierte einen Teil des Phenols und bot den kontaminierenden Organismen ein hervorragendes Nährmedium.

Daher ist die Annahme nicht abwegig, dass die wirksame Phenolkonzentration im Serum zu niedrig war, um das Wachstum von Streptokokken zu verhindern, und dass diese Organismen die Bedingungen ausreichend anaerob machten, um das Wachstum von Tetanusbazillen mit der daraus resultierenden Produktion von Tetanustoxin zu ermöglichen.

Pockenimpfung: Tetanus. Dies

ist eine seltene Komplikation. Im Jahr 1902 dokumentierte Willson in den USA 52 Fälle, die zwischen 1839 und 1901 weltweit auftraten. Es ist fraglich, ob es sich dabei wirklich um echte Fälle handelte. In zwei Fällen beispielsweise traten innerhalb weniger Stunden nach der Impfung Krämpfe auf, die als Tetanus diagnostiziert wurden. In den meisten Fällen wurde jedoch Trismus ausdrücklich erwähnt und wahrscheinlich korrekt als Anzeichen von Tetanus interpretiert. Sieben dieser Fälle ereigneten sich in den Jahren, bevor Tetanus als Infektionskrankheit anerkannt wurde, und auch einige Zeit danach gab es einige wenige Fälle, hauptsächlich in England, wo noch humanisierte Viren zur Impfung verwendet wurden; in den meisten Fällen wurde jedoch mit Lymphe bovinen Ursprungs geimpft. Am auffälligsten war die Länge der Inkubationszeit. In 50 Fällen, zu denen Informationen vorlagen, betrug die Inkubationszeit wie folgt:

| | |
|-------------------|----------|
| 14 Tage oder mehr | 44 Fälle |
| 20 Tage oder mehr | 31 Fälle |
| 25 Tage oder mehr | 6 Fälle |
| 28 Tage | 1 Fall |
| 7 Wochen | 1 Fall |
| 8 Monate | 1 Fall |

Das heißt, es dauerte im Allgemeinen zwischen 2 und 4 Wochen – erheblich länger als der übliche Zeitraum bei traumatischem Tetanus. Die Letalitätsrate in der gesamten Serie betrug 78,8 Prozent.

Im selben Jahr sammelte McFarland (1902), ebenfalls in den Vereinigten Staaten, eine Serie von 95 Fällen, die zwischen 1854 und 1902 auftraten. Diese Serie enthielt vermutlich einige der 52 Fälle aus Willsons Serie. Vierzehn davon waren veröffentlichte Fälle; die restlichen 81 wurden durch persönliche Korrespondenz zusammengetragen. Von den 95 Patienten starben 61 und 24 erholten sich; das Schicksal der übrigen 10 ist nicht bekannt. Das herausragende Merkmal dieser Serie war, dass 63 der 95 Fälle im Jahr 1901 auftraten, die meisten davon in den letzten drei Monaten des Jahres. Sie konzentrierten sich hauptsächlich auf Philadelphia (Pennsylvania), Camden (New Jersey), Atlantic City (New Jersey) und Cleveland (Ohio). In 40 dieser Fälle, zu denen Informationen vorlagen, waren Impfstoffe siebenerelei Marken verwendet worden. Die mit A, D und F gekennzeichneten Impfstoffe stammten alle von gleich großen Herstellern; dennoch waren 30 der 40 Fälle mit Marke E geimpft worden. Die Inkubationszeit der Fälle betrug zwischen 6 und 39 Tagen, im Durchschnitt 22 Tage, ähnlich wie in Willsons Serie.

Seit 1902 wurden offenbar vergleichsweise wenige Tetanusfälle nach Impfungen registriert. Das bedeutet natürlich nicht, dass es keine Tetanusfälle mehr gegeben hat. Ärzte zögern naturgemäß, ihren Patienten Berichte über Zwischenfälle zu veröffentlichen; und das Risiko, die Impfung in Verruf zu bringen, ist ein weiterer, wenn auch möglicherweise untergeordneter Grund für ihre Zurückhaltung. Dennoch wäre ein schwerer Ausbruch, wie er 1901 im Osten der Vereinigten Staaten auftrat, mit ziemlicher Sicherheit ans Licht gekommen, zumindest in den entwickelteren Ländern der Welt.

Zu den wenigen verfügbaren Aufzeichnungen gehören 41 Fälle, die seit 1904 in den Vereinigten Staaten aufgetreten sind (Anderson 1915); zwei Fälle in Illinois (Bericht 1915); zehn Fälle, die zwischen 1905 und 1938 im John Sealy Hospital in Galveston, Texas, behandelt wurden (Moore und Singleton 1939); einige Fälle in Großbritannien, die von Fildes (1929) erwähnt werden; 34 Fälle zwischen 1951 und 1959, die von Bhatt und Anvikar (1962) im Medical College Hospital, Nagpur, behandelt wurden; zwanzig Fälle, die in den vier Jahren von November 1954 bis Oktober 1958 in das King Edward Memorial Hospital, Bombay, eingeliefert wurden (Patel und Mehta 1963); und vier im Krankenhaus von Gwalior (Laha und Vaishya 1965). Darüber hinaus werden in der italienischen Literatur vereinzelt Fälle beschrieben, und eine Reihe von Fällen in den Vereinigten Staaten, die nach einer Impfung mit dem Produkt eines einzigen Herstellers auftraten und auf die McCoy und Bengtson (1918) Bezug nehmen, allerdings ohne Angaben zu ihrem genauen Zeitpunkt oder Ort.

Welcher Mechanismus war für die Fälle von Tetanus verantwortlich, die aktenkundig und insbesondere für die außergewöhnliche Serie von Fällen im Herbst 1901? Die damals geäußerten Meinungen gingen auseinander. Nachdem im Oktober und November 1901 in Camden, New Jersey, elf Fälle aufgetreten waren, richtete das Gesundheitsamt von Camden eine spezielle Untersuchungskommission ein. Ihr Bericht wurde im *St. Paul Medical Journal* vom 29. November 1901 veröffentlicht und im *British Medical Journal* (Bericht 1902) zusammengefasst. Das Komitee ließ Proben aller damals verwendeten Impfstoffmarken entnehmen und zur Untersuchung an das Labor senden.

In keinem dieser Fälle wurden Tetanusbakterien gefunden. Aufgrund dieses negativen Ergebnisses und der ungewöhnlich langen Inkubationszeit der Fälle – drei bis vier Wochen – kam das Komitee zu dem Schluss, dass die Tetanusbakterien nicht aus der Lymphe, sondern aus Luftverschmutzung stammten. Zum fraglichen Zeitpunkt herrschte eine lange Trockenperiode mit starkem Wind, und man vermutete, dass die Tetanusbakterien im Staub in die ungeschützten Impfwunden gelangt waren.

Zu derselben Schlussfolgerung gelangte Willson (1902). Sowohl im kulturellen In Tierversuchen konnte er in keiner der untersuchten Impfstofflymphe Tetanusbakterien nachweisen. Er schloss daher, wie auch der Ausschuss, dass die Impfstellen sekundär mit Tetanusbakterien infiziert worden waren, die sich auf der Haut des Patienten befanden oder durch Staub dorthin gelangt waren. Er wies darauf hin, dass viele der Fälle Kinder betrafen, bei denen die Impfstelle stark verschmutzt oder offensichtlich kontaminiert war.

Eine andere Ansicht vertrat McFarland (1902). Beeinflusst durch die außergewöhnliche Häufung von Fällen in New Jersey und Philadelphia im Herbst 1901 und die Tatsache, dass etwa 75 Prozent der Fälle mit dem Produkt eines einzigen Herstellers geimpft worden waren, vertrat er eine andere Ansicht. Ihm war klar, dass ungewöhnliche Umstände dafür verantwortlich waren, und er kam zu dem Schluss, dass der Impfstoff Tetanusbakterien enthalten haben musste, wenn auch wahrscheinlich in zu geringer Anzahl, um im Labor nachgewiesen zu werden. Er räumte ein, dass die lange Inkubationszeit ein Schwachpunkt seiner Argumentation sei, begründete dies jedoch damit, dass die Impfläsion erst nach etwa zwei Wochen, wenn sich Krusten zu bilden begannen, das Wachstum von Tetanusbakterien begünstigte. Er stellte fest, dass die Impfung in fast allen Fällen gut angeschlagen hatte und eine große Läsion entstanden war, die vermutlich zur Entwicklung anaerober Bedingungen beitrug. (Übrigens erwähnt McFarland in einer Fußnote zu seinem Artikel, dass Willson in seinem Vortrag vor der Philadelphia Medical Society am 23. April 1902 (veröffentlicht im *Journal of the American Medical Association*) behauptet habe, er habe in der zur Zeit des Ausbruchs von 1901 verwendeten Impfstofflymphe Tetanusbakterien entdeckt. Worauf McFarland diese Information stützt, ist ein völliges Rätsel. In Willsons eigenem Artikel findet sich nichts dergleichen, und Willsons gesamte Argumentation richtet sich gegen eine Primärinfektion der Lymphhe.)

Die wahrscheinliche Richtigkeit von McFarlands Schlussfolgerung wird durch den Fund von Tetanusbakterien in der Impfstofflymphe durch Carini (1904) zwei Jahre später in der Schweiz gestützt. Über 400 Proben aus 50 verschiedenen Chargen Kälberlymphe schweizerischer und ausländischer Herkunft wurden untersucht. In fünf Proben wurden Tetanusbakterien nachgewiesen, wenn auch in sehr geringer Zahl. Die kontaminierten Chargen waren zur Impfung mehrerer tausend Personen verwendet worden, ohne dass Nebenwirkungen bekannt waren. Carini war der Ansicht, dass Tetanusbakterien als normaler Bestandteil der Kälberlymphe anzusehen seien. Er empfahl, die Impfung stets oberflächlich zu erfolgen und ein Durchstechen der Haut zu vermeiden. Okklusive Verbände, die anaerobe Bedingungen fördern, sollten strikt vermieden werden.

In den Vereinigten Staaten berichtete Francis (1914), dass während der vorherigen Zwölf Jahre lang hat das Hygienelabor des öffentlichen Gesundheitswesens Impfviren untersucht, die unter den unterschiedlichsten Bedingungen und aus den unterschiedlichsten Quellen gewonnen wurden. In keiner einzigen Probe waren Tetanusbakterien nachgewiesen worden.

McCoy und Bengtson (1918) führten eine umfassende Untersuchung durch, nachdem infolge einer Impfung, bei der das Produkt eines einzigen Herstellers verwendet worden war, eine Reihe von Tetanusfällen aufgetreten waren. Auch sie konnten in keiner der untersuchten Lymphknoten Tetanusbazillen finden. Sie zeigten jedoch, dass die zur Impfung verwendeten „Elfenbeinspitzen“ sowohl vor als auch nach der „Sterilisation“ nicht selten mit diesen Organismen kontaminiert waren.

Im Jahr 1915 berichtete Anderson, dass er 41 Fälle von Tetanus nach Impfungen in den Vereinigten Staaten untersucht hatte und keine Tetanussporen im Impfstoff aus demselben Bestand wie dem der betreffenden Patienten finden konnte. Er führte eine spezielle Untersuchung des Impfstoff-Lymphäquivalents durch

200.000 Dosen, und erneut gelang es ihm nicht, Tetanussporen nachzuweisen. Schließlich impfte er Rhesusaffen und Meerschweinchen mit einer Mischung aus Viren und reichlich Tetanussporen, ohne einen einzigen Fall von Tetanus zu erzeugen, obwohl die Sporen manchmal in den Impfkruften nachweisbar waren. Anderson kam zu dem Schluss, dass die auf dem Markt erhältlichen Impfviren keine Tetanussporen enthielten und dass Tetanus nach der Impfung auf einer zufälligen Infektion der Wunde zum Zeitpunkt der Krustenbildung beruhte.

Viele Jahre später bestätigte Armstrong (1927), der offenbar nichts von Carinis Arbeit wusste, Francis' Erfahrung, dass umfangreiche Tests im US-Hygielabor keine Tetanusbakterien in der Lymphe von Impfstoffen nachgewiesen hatten. Er erwähnte jedoch, dass er (1925) sie in Ballenpolstern nachgewiesen hatte, die gelegentlich als Verband für Impfwunden verwendet wurden. Die Analyse der Tetanusfälle nach Impfungen in den USA zeigte, dass alle Fälle nach primären Impfungen, meist nach einer großen Injektion, aufgetreten waren und dass die Impfstelle während eines Teils oder der gesamten Zeit mit einem am Arm befestigten Schutzschild oder Verband abgedeckt war.

Die daraus resultierende Verletzung war schwerwiegend und führte zur Entwicklung eines großen Geschwürs oder Narbe.

Laut Armstrong verengt ein Okklusivschild die Blutgefäße und führt zu Blut- und Lymphstau, zur Erweichung des Impfbläschens und zur Ausscheidung von Serum und Eiter, in dem sich proteolytische Organismen vermehren und anaerobe Bedingungen herrschen. Die Impfschädigung breitet sich bis zum Rand des Schildes aus und verursacht einen großen ulzerierten Bereich, in dem sich manchmal Teile des Mullverbandes festgesetzt haben und als Fremdkörper zurückbleiben. Experimente an Affen und Kaninchen, die auf der Haut mit einer Mischung aus Viren und Tetanusbazillen geimpft wurden, zeigten, dass ein hoher Anteil der Tiere, bei denen ein Schild auf der Haut befestigt war, an Tetanus starb, während dies nur bei einem Tier der Fall war, bei dem die Impfstelle unbedeckt blieb. Armstrong war daher der Ansicht, dass Tetanus nach der Impfung auf eine Sekundärinfektion der Wunde mit Tetanusbazillen zurückzuführen sei, die sich unter den anaeroben Bedingungen eines Okklusivverbandes vermehrten. Wie McFarland (1902) führte er die lange Inkubationszeit darauf zurück, dass sich die Tetanusbazillen erst entwickeln konnten, wenn die örtlichen Bedingungen etwa zwischen dem 10. und 14. Tag günstig waren.

Armstrongs Erklärung könnte durchaus auf eine Reihe sporadischer Fälle zutreffen von Tetanusfällen, die nach Impfungen aufgetreten sind, aber es wäre zu weit hergeholt, anzunehmen, dass dies auch auf die Welle von Fällen in den Vereinigten Staaten im Jahr 1901 zutrifft. Unter diesen Umständen muss etwas völlig Ungewöhnliches passiert sein, und die mit Abstand wahrscheinlichste Ursache war eine Kontamination der Lymphe selbst. Aufgrund des Auftretens von Pocken zu dieser Zeit bestand ein großer Bedarf an Lymphe, und es gibt Grund zu der Annahme, dass der Hersteller, dessen Produkt mit den meisten Fällen in Verbindung gebracht wird, bei der Herstellung unzureichende Vorsichtsmaßnahmen getroffen hatte.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Verwendung eines Schildes zum Abdecken der Wunde zu dieser Zeit besonders verbreitet war. Tatsächlich stützen Willsons Fallgeschichten nicht Armstrongs Behauptung, dass in allen amerikanischen Fällen ein Schild verwendet worden sei.

Die völlig negativen Ergebnisse von Francis (1914), Anderson (1915), McCoy und Bengtson (1918) und Armstrong (1927) sind zweifellos sehr beeindruckend und müssen den fünf positiven Ergebnissen von Carini (1904) gegenübergestellt werden. Es dürfen jedoch Zweifel geäußert werden, ob die anaerobe Technik und Methode der

Die von den amerikanischen Arbeitern angewandten Isolationsversuche waren für diesen Zweck durchaus geeignet.

In diesem Zusammenhang ist es interessant festzustellen, dass Fildes (1929), der eine spezielle Studie über die Wachstumsanforderungen des Tetanusbazillus durchgeführt hatte, feststellte, dass er aus der einzigen Lymphprobe, die er jemals untersucht hatte, einen toxinbildenden Stamm dieses Organismus isolierte.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Tetanus nach der Impfung eine vergleichsweise seltenes Vorkommen. Trotz der zig Millionen Impfungen in den letzten anderthalb Jahrhunderten liegen höchstens Aufzeichnungen von einigen hundert Fällen vor. Die Ursache ist vermutlich zweierlei. Entweder ist die Lymphe selbst mit Tetanusbazillen kontaminiert, oder die Impfwunde wird sekundär infiziert, direkt oder indirekt durch Staub. Die zweite Erklärung erklärt wahrscheinlich die meisten sporadischen Fälle, aber das gleichzeitige Auftreten mehrerer Fälle muss mit ziemlicher Sicherheit auf eine Primärinfektion aus der Lymphe zurückgeführt werden. In jedem Fall müssen die lokalen Bedingungen so beschaffen sein, dass sie die Entwicklung der Bazillen begünstigen. Die bloße Anwesenheit von Tetanusbazillen in der Impfwunde, ob aus der Lymphe oder aus Staub, reicht nicht aus. Es sind anaerobe Bedingungen erforderlich, und diese scheinen erst dann gegeben zu sein, wenn die Läsion gegen Ende der zweiten Woche zu verkrusten beginnt, sodass die Inkubationszeit länger ist als normalerweise bei traumatischem Tetanus. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Schaffung der erforderlichen Bedingungen durch die Verwendung eines Schutzschildes oder einer anderen Form eines Okklusivverbandes gefördert wird. Eine schwere Sekundärinfektion mit aeroben Organismen oder das Vorhandensein eines Fremdkörpers in der Wunde kann jedoch denselben Effekt haben.

Seit dem Ausbruch der Fälle in den Vereinigten Staaten im Jahr 1901 und erneut zu Beginn des Ersten Weltkriegs hat sich die Herstellung von Impfstofflymphe kontinuierlich verbessert, und es erscheint unwahrscheinlich, dass die Bedingungen, die damals zur Kontamination des Impfstoffs führten, erneut auftreten werden. Die größere Sorgfalt bei der Durchführung der Impfung selbst und der anschließenden Behandlung der Läsion trägt auch dazu bei, das praktische Fehlen von Tetanus als Komplikation in Europa und Amerika in den letzten etwa fünfzig Jahren zu erklären. Ein Blick in die ältere Literatur zeigt die erschreckende Häufigkeit von Sepsis, die an so vielen Impfstellen auftrat; und zeigt, wie selten Tetanus nach oberflächlichen Läsionen auftritt, zu denen die Bazillen häufig über Erde, Mist und Staub gelangt sein müssen.

KONTAMINATION MIT TUBERKELBAZILLI

Masern-Antiserum: Wien 1922-3

In einem Wiener Krankenhaus wurde 25 Kindern prophylaktisch Masernserum von drei Rekonvaleszenten injiziert, das an der Infektion mit dem Masernvirus von Pirquet erkrankt war. Zwei bis drei Monate später litten drei dieser Kinder an einer Schwellung der Injektionsstelle und der Leistenröhren.
Bei zwei Kindern war die Haut an der betroffenen Stelle ulzeriert. Die Untersuchung ergab das Vorhandensein von für Meerschweinchen virulenten Tuberkelbazillen.
Alle drei Kinder hatten eine hohe Tuberkulinempfindlichkeit entwickelt. Kundratitz (1924), der diesen Vorfall dokumentierte, schlussfolgerte, dass die Tuberkelbazillen von einem der Blutspender stammen mussten. Die Tatsache, dass nur drei der 25 Kinder an einer Impftuberkulose erkrankten, lässt darauf schließen, dass die Anzahl der Tuberkelbazillen im zirkulierenden Blut gering gewesen sein muss.
Kundratitz empfiehlt, Masernserum nur von Tuberkulin-negativen Personen zu entnehmen.

Die Erklärung von Kundratitz, dass die Tuberkelbazillen aus dem Blut eines der Spender stammten, mag zwar richtig sein, doch angesichts der Seltenheit tuberkulöser Bazillennämie bei scheinbar gesunden Tuberkulosepatienten (Wilson 1933) erscheint es wahrscheinlicher, dass die Organismen wie bei so vielen anderen ähnlichen Vorfällen durch eine kontaminierte Spritze in das Serum gelangten (S. 123).

KONTAMINATION MIT *Treponema pallidum*

Menschliche Impfstofflymphe.

Kälberlymphe zur Pockenimpfung war erst um 1870 allgemein verfügbar. Zuvor war die Arm-zu-Arm-Impfung mit allen damit verbundenen Risiken üblich. Syphilis war eine der gefährlichsten Krankheiten. Die meisten auf diesem Weg übertragenen Fälle traten sporadisch auf, doch kam es gelegentlich zu Ausbrüchen. Smillie (1952) berichtete beispielsweise, wie 1861 im italienischen Rialta nicht weniger als 46 Kinder und 20 Krankenschwestern von einem Spender mit Syphilis infiziert wurden. Dies war der Beginn einer Reihe von Arm-zu-Arm-Impfungen.

BAKTERIELLE PYROGENE

Laut Bennett und Beeson (1950), die die Eigenschaften und Wirkungen bakterieller Pyrogene untersuchten, bemerkte Billroth 1865, dass die intravenöse Injektion von Kochsalzlösung bei Hunden manchmal zu einem Temperaturanstieg führte. Andere Forscher machten ähnliche Beobachtungen, und 1876 gab Burdon Sanderson einer fiebererzeugenden Substanz aus verdorbenem Fleisch, in der die Bakterien durch Alkohol abgetötet wurden, den Namen „Pyrogen“. Wechselmann (1911) führte Schüttelfrost, Fieber, Durchfall, Erbrechen, Zyanose und Kopfschmerzen, die so oft nach der intravenösen Injektion von Salvarsan-Kochsalzlösungen auftraten, auf die Wirkung der Bakterien im destillierten Wasser zurück. Die Toxizität der meisten Proben konnte durch Filtration über eine Kieselgurkerze oder durch Autoklavieren beseitigt werden, doch dies war nicht bei allen Proben erfolgreich.

Hort und Penfold (1911) zeigten, dass frisch destilliertes Wasser bei intravenöser Injektion an Kaninchen ungiftig war, dass jedoch Wasser, das 48 Stunden oder länger bei Raumtemperatur stand, selbst nach dem Abkochen hohes Fieber verursachte. Da die pyrogene Eigenschaft des Wassers weder durch Autoklavieren noch durch Filtration durch eine Doulton-Kerze zerstört werden konnte, schlussfolgerten sie, dass es sich um ein lösliches Bakterienprodukt handelte. Später fanden Hort und Penfold (1912a) heraus, dass es durch Filtration durch Martins Gelatinefilter entfernt werden konnte – was darauf hindeutete, dass es sich um ein Kolloid handelte – und (Hort und Penfold 1912b) dass es durch Oxidation, beispielsweise durch Wasserstoffperoxid, sofort zerstört wurde.

Jona (1916), der am Lister Institute zusammen mit Hort und Penfold bestätigten diese Ergebnisse und zeigten, dass bereits eine geringe Menge bakterieller Substanz wie 0,000 004 g getrockneter *E. coli* ausreichte, um bei einem Kaninchen Fieber auszulösen. Er gelangte, weitgehend basierend auf Sebastianis (1912) Beobachtungen, zu der Überzeugung, dass es sich bei der pyrogenen Substanz nicht um ein Protein handelte. Obwohl Hort und Penfold (1912a) vermuteten, dass das Fieber nach der Injektion verschiedener Substanzen, einschließlich Gewebeextrakten, manchmal auf bakterielle Pyrogene im Lösungsmittel zurückzuführen sei, ging man allgemein davon aus, dass das durch die intravenöse Injektion von Proteinen verursachte Fieber auf das Protein selbst zurückzuführen sei; man bezeichnete es als Proteinschock.

Dieses Thema wurde kaum weiter beachtet, bis Seibert (1923) es in den USA wieder aufgriff. Wie Hort und Penfold stellte sie fest, dass eine

Nach intravenöser Injektion von destilliertem Wasser bei Kaninchen trat eine Fieberreaktion auf. Sie erbrachte den Nachweis, dass die pyrogene Substanz filtrierbar, hitzelabil, nicht flüchtig und nicht dialysierbar war und nicht in allen Chargen destillierten Wassers enthalten war. Sie (Seibert 1925) zeigte außerdem, dass sie durch Destillation entfernt werden konnte; und dass Schüttelfrost und Fieber beim Menschen durch die intravenöse Injektion von 80–100 ml Kochsalzlösung aus pyrogenem Wasser, nicht jedoch aus frisch destilliertem Wasser, hervorgerufen werden konnten.

Ihre frühere Schlussfolgerung, dass die pyrogene Substanz bakteriellen Ursprungs sei, wurde durch weitere Arbeiten mit Mendel bestätigt (Seibert und Mendel 1923). Diese Forscher stellten fest, dass sterile Proteine, wie die von frischem Ei, oder aseptisch hergestellte Proteinlösungen keine Reaktion hervorriefen; ebenso wenig taten in Alkohol gelöste Proteine, die natürlich das Bakterienwachstum verhinderten. Daraus schlossen sie, dass sogenannte Proteinfieber nicht auf das Protein selbst, sondern auf die Produkte bakterieller Kontamination zurückzuführen seien.

Das Thema rückte in den Vordergrund, als Antiserum in den USA zur Behandlung von Lungenentzündungen eingeführt wurde. Große Mengen Antiserum mussten injiziert werden – viel größere Mengen als bei der Behandlung von Diphtherie –, und die intravenöse Verabreichung war nahezu unabdingbar. Felton (Felton und Kauffmann 1931), der für die Herstellung einer konzentrierten Antikörperlösung verantwortlich war, fand heraus, dass die pyrogene Reaktion mit einem Protein verbunden war, das in einer neutralen Salzlösung bei einem pH-Wert von 4,8–5,2 präzipitiert werden konnte. Wie Seibert schlussfolgerte er, dass die pyrogene Substanz durch bakterielle Aktivität während der Verarbeitung des Antiserums entstand.

Klinisch führt die intravenöse Injektion eines bakteriellen Pyrogens beim Menschen innerhalb von 45–90 Minuten zu einem Temperaturanstieg mit Frösteln oder Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Rücken- und Gliederschmerzen, Unwohlsein, Übelkeit und Leukopenie. Der Schüttelfrost hält 10–20 Minuten an. Das Fieber erreicht seinen Höhepunkt in der zweiten oder dritten Stunde und fällt dann rasch ab, begleitet von starkem Schwitzen, Pupillenverengung, polymorphkerniger Leukozytose und Blutdruckabfall. In sehr seltenen Fällen kann die thermische Reaktion so stark sein, dass der Patient an Hyperpyrexie stirbt (Cecil 1935, Kojis 1942). Pathologisch gesehen verursachen hohe Dosen bei Tieren ausgedehnte Kapillarschäden, die, wie beim Shwartzman-Phänomen, zu Gewebenekrosen führen können.

Nicht alle Bakterien bilden Pyrogene. Zu den aktivsten gehören die gram-negative Bazillen, insbesondere solche der Gruppen *Escherichia*, *Salmonella*, *Proteus*, *Serratia* und *Pseudomonas*. Chemische Studien haben gezeigt, dass die verantwortliche Substanz ein Lipopolysaccharid mit hohem Molekulargewicht ist, das eng mit dem somatischen Antigen verbunden ist. Zahlreiche Forscher extrahierten aus *Salmonella typhi* ein Endotoxin, das sich in sehr geringen Dosen als toxisch für Kaninchen und Mäuse erwies (siehe Morgan 1941); und Westphal, Lüderitz, Eichenberger und Keiderling (1952) verwendeten die Methode von Westphal, Lüderitz und Bister (1952) zur Extraktion des somatischen Glykoproteins aus *E. coli* mit einer warmen 50-prozentigen Phenollösung in Wasser, gefolgt von wiederholter Fraktionierung mit Ethanol zur Entfernung der Nukleinsäure und durch Ultrazentrifugation. Sie erhielten ein reines Lipopolysaccharid, das bei intravenöser Injektion in einer Dosis von nur 0,001 µg/kg Fieber beim Menschen verursachte. Es sei angemerkt, dass die von Seibert (1923) der pyrogenen Substanz zugeschriebene Hitzelabilität wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass sie mit einem unreinen, noch proteinhaltigen Produkt arbeitete. Das reine Lipopolysaccharid ist selbstverständlich hitzestabil.

Die Häufigkeit thermischer Reaktionen hängt von der Qualität des Produkts und der injizierten Menge ab. Rutstein, Reed, Langmuir und Rogers

(1941), der die Reaktionen von 2340 Patienten untersuchte, die wegen einer Lungenentzündung mit der intravenösen Injektion von Antiserum behandelt wurden, stellte fest, dass 18,4 Prozent von ihnen an einer frühen Fieberreaktion litten, die von einem Schüttelfrost begleitet war.

Da die Ursache pyrogenen Reaktionen inzwischen bekannt ist, ergreifen die Hersteller von Serumprodukten Vorkehrungen, um das Bakterienwachstum in allen Verarbeitungsphasen so weit wie möglich zu minimieren. Daher sind in Zukunft kaum noch Probleme durch Pyrogene in Antiseren zu erwarten.

FEHLERHAFTHE PRODUKTION: VIRALE KONTAMINATION DES IMPFSTOFFS ODER ANTISERU

Obwohl zahlreiche bakterielle Erkrankungen durch kontaminierte Kondome übertragen wurden, ist die einzige Viruserkrankung, die auf diese Weise übertragen wird und von der wir einigermaßen Kenntnis haben, die Hepatitis.

Diese Krankheit ist im Wesentlichen eine menschliche Krankheit und wurde stets mit der Injektion von menschlichem Blut, Plasma oder Serum in irgendeiner Form in Verbindung gebracht. Sie trat nach einer einfachen Bluttransfusion auf; nach der Injektion von Rekonvaleszentenplasma oder -serum zur Vorbeugung von Masern oder Mumps; nach der Verwendung von normalem Serum zur Herstellung eines Gelbfieberimpfstoffs; nach der Verwendung menschlicher Lymphe zur Pockenimpfung; und nach der Injektion verschiedener prophylaktischer und therapeutischer Mittel mit einer Spritze, die mit Gewebesaft eines infizierten Patienten kontaminiert war, wie in Kapitel 9 (S. 124) beschrieben.

Es gibt zwei Hauptformen der Virushepatitis: die infektiöse Hepatitis und die Serumhepatitis. Diese Formen scheinen auf verschiedene, wenn auch sehr ähnliche Viren zurückzuführen zu sein, ihre Beziehung zueinander ist jedoch noch nicht geklärt. Infektiöse Hepatitis kann gelegentlich durch kontaminierte Spritzen oder Reagenzien übertragen werden, die meisten Fälle dieser Hepatitisübertragung betrafen jedoch die Serumform.

Serumhepatitis ist die gleiche Krankheit wie homologer Serum-Ikterus, Transfusions-Ikterus, Spritzen-Ikterus und der Arsen-Ikterus, der früher bei Syphilis-Patienten beobachtet wurde. Sie wird durch ein etwa 26 µm großes Virus verursacht, das mehrere Monate vor und manchmal bis zu fünf Jahre nach einem Anfall im Blut zirkulieren kann. Infiziertes Serum kann die Krankheit in geringen Mengen übertragen; in manchen Proben waren sogar 0,004 ml infektiös.

Es besteht hier keine Notwendigkeit, näher auf die Krankheit oder die Art und Weise der Übertragung (Referenzen siehe Rhodes und van Rooyen 1958, Wilson und Miles 1964c). Es genügt zu sagen, dass die Injektion von frischem oder getrocknetem menschlichem Blut, Plasma oder Serum jeglicher Form ein Hepatitisrisiko birgt, obwohl es Möglichkeiten gibt, dieses Risiko zu minimieren. Impfstoffe sollten niemals aus menschlichem Serum hergestellt werden; Impfstofflymphe zur Impfung gegen Pocken sollte niemals aus menschlichen Quellen gewonnen werden; und menschliches Serum zur prophylaktischen oder therapeutischen Verwendung sollte immer in Form von Gammaglobulin verabreicht werden, das mit einem Verfahren hergestellt wurde, das das Virus zuverlässig zerstört.

Angeht die sehr unvollständigen Aufzeichnungen, die uns zur Verfügung stehen, ist es gefährlich, dogmatisch; doch soweit die Erkenntnisse reichen, kann man wohl sagen, dass mehr Fälle von Serumhepatitis durch Impfung übertragen wurden als von jeder anderen Krankheit. Der Grund dafür liegt darin, dass die Verbreitungsart der Krankheit durch mit menschlichem Serum oder Gewebesaft kontaminierte Reagenzien und Geräte erst vor kurzem erkannt wurde und dass sich bereits viele Jahre zuvor Tausende und Abertausende von Menschen durch Bluttransfusionen, Impfungen, medikamentöse Behandlungen oder auf andere Weise mit dem Virus infiziert hatten. Da der Übertragungsweg nun verstanden ist, dürfte die Häufigkeit der Krankheit stark zurückgegangen sein, auch wenn die Hoffnung auf eine vollständige Ausrottung noch zu groß ist.

Die folgenden kurzen Schilderungen geben einen Eindruck vom Ausmaß des durch das Virus verursachten Schadens. Sie beziehen sich ausschließlich auf Fälle, bei denen das zu injizierende Produkt bei der Herstellung verunreinigt wurde.

Im nächsten Kapitel werden Fälle beschrieben, in denen das Produkt nicht während der Zubereitung, sondern durch **eine** Spritze zum Zeitpunkt der Impfung verunreinigt wurde.

Serumhepatitis nach Pockenimpfung

Der erste Bericht über eine Hepatitis nach einer Impfung stammt offenbar von Lürman (1885) über einen Ausbruch in Bremen 1883/84; dieser Ausbruch wird auch von Hirsch (1886) erwähnt. Betroffen waren die Angestellten der Actien-Gesellschaft Weser, einem Unternehmen, das Schiffe baute und Maschinen sowie andere Eisenwaren herstellte. Damals waren etwa 1200–1500 Arbeiter beschäftigt. Die Gelbsucht brach im Oktober 1883 aus und hielt bis April 1884 an; die höchste Inzidenz wurde im Dezember erreicht. Betroffen waren alle Arbeitergruppen. Sorgfältige Untersuchungen schienen den Ausbruch mit der Impfung in Zusammenhang zu bringen.

Aufgrund einiger sporadischer Pockenfälle unter den Mitarbeitern wurde beschlossen, die gesamte Belegschaft des Unternehmens zu impfen bzw. erneut zu impfen. Dies wurde am 13. August 1883 von sechs Ärzten durchgeführt, die in drei verschiedenen Teilen der Fabrik arbeiteten. Sie verwendeten humanisierte Impfstofflymphe in Glycerin, die von einem örtlichen Chemiker geliefert wurde, der sie von woanders bezogen hatte. Die Lieferung erfolgte in vier Bleibehältern mit jeweils 100 Lymphröhrchen. Die Impfung erfolgte mittels Kratzmethode. Die Lanzetten wurden zwischen den Impfungen mit einer einprozentigen Phenollösung gereinigt.

Die Verteilung der Gelbsuchtfälle war wie folgt:

| | |
|----------|---|
| Zimmer A | 141 von 540 Personen geimpft 35 von 466 |
| Zimmer B | Personen geimpft 14 von 283 Personen |
| Raum C | geimpft |

Es stellte sich heraus, dass nicht alle Personen, die an Gelbsucht erkrankten, mit Lymphe aus demselben Behälter geimpft worden waren. Die Zahlen zeigten, dass die Anfallsrate bei den in Raum A geimpften Männern höher war als bei den in den Räumen B oder C. Dies deutet darauf hin, dass die Lymphe im Bleibehälter für Raum A stärker mit dem Hepatitisvirus infiziert war als in den Behältern der beiden anderen Räume. Fünfzig Männer, die am 13. August abwesend waren, wurden nach ihrer Rückkehr mit den Resten des Impfstoffs geimpft; von diesen erkrankte nur einer an Gelbsucht.

Es fehlte nicht an bestätigenden Beweisen, dass die Impflymphe schuld war. So blieben 87 Mitglieder der Geschäftsführung, die von ihren Privatärzten mit verschiedenen Lymphen geimpft worden waren, gesund; kein einziger Fall von Gelbsucht trat bei ihnen auf. Auch etwa 500 Männer, die zwischen dem 13. August und April des Folgejahres in den Betrieb aufgenommen wurden und offenbar nicht geimpft waren, blieben von der Krankheit verschont. Es gab also keine Hinweise darauf, dass die Krankheit ansteckend war.

Wenn wir mit unserem heutigen Wissen zurückblicken, besteht kein Zweifel daran, dass Die Gelbsucht war Ausdruck einer Serumhepatitis, die durch ein in der Lymphe des Impfstoffs vorhandenes ikterogenes Virus übertragen wurde.

Serumhepatitis nach Masern-Antiserum

Im Jahr 1938 berichtete Propert über das Auftreten von Hepatitis nach der Injektion von „Rekonvaleszenten“-Masernserum zum Zweck der Masernprävention in

Kontakte. Sieben Kindern in einer psychiatrischen Anstalt wurde jeweils 4,5 ml Serum einer renommierten Handelsfirma verabreicht. Innerhalb von 78–83 Tagen erkrankten alle Kinder schwer an Gelbsucht. Drei von ihnen starben an akuter Leberatrophie.

Im Jahresbericht des Chefarztes des Gesundheitsministeriums für das Jahr 1937 (Bericht 1938) wird ein ähnlicher Vorfall beschrieben, bei dem zwischen 82 und 109 Personen – die genaue Zahl war nicht bekannt –

wurde „Rekonvaleszenten“-Maserserum aus einer bestimmten Charge injiziert. 37 von ihnen erkrankten etwa 16 bis 100 Tage später an Gelbsucht und sieben starben.

Ein weiterer Vorfall ereignete sich später nach der Injektion von Serum aus zwei kleinen Chargen, aber es werden keine Einzelheiten genannt.

Einige Jahre später (Bericht 1943) befassten sich namentlich nicht genannte medizinische Beamte des Gesundheitsministeriums erneut mit dem Thema der homologen Serumgelbsucht. Sie bezogen sich auf den bereits beschriebenen Vorfall von 1937, nannten aber genauere Zahlen: 41 von 109 Serumpfängern, acht Todesfälle und eine Inkubationszeit von 16–114 Tagen mit einem Medianwert von 71 Tagen. In den tödlichen Fällen traten häufig kaffeesatzartiges Erbrechen und extreme körperliche Unruhe auf, und die Leber von vier Patienten, die bei der Obduktion untersucht wurden, wies eine ausgedehnte Zellatrophie auf.

Ein weiterer Vorfall wurde 1951 von Cockburn und seinen Kollegen beschrieben. Sieben von zehn Personen, die zur Masernprophylaxe menschliches Plasma aus derselben Charge erhalten hatten, erlitten 57 bis 64 Tage später einen schweren Hepatitisanfall, an dem drei der sieben starben. Einer der Todesopfer litt an Enzephalitis ohne Gelbsucht. Das Plasma stammte aus einer einzigen Charge von 60 Spendern, von denen sechs bereits an Gelbsucht litten; keiner dieser sechs konnte jedoch belastet werden.

Aus demselben Plasmapool wurde Gammaglobulin hergestellt und zur Masernprophylaxe eingesetzt. Nur eine von 56 Personen, die das Globulin erhielten und nachuntersucht wurden, erkrankte an Gelbsucht – und zwar nur an einem leichten Anfall. Dies deutet darauf hin, dass das Virus durch die Behandlung weitgehend zerstört wurde.

Serumhepatitis nach Mumps-Rekonvaleszentenserum Beeson,

Chesney und McFarlan (1944) beschrieben einen Ausbruch von Serumhepatitis unter Rekruten der britischen Armee nach Injektion von Serum, das von Mumps-Rekonvaleszenten gewonnen wurde. Es wurden zwei Chargen „Rekonvaleszenten“-Serum hergestellt, A und B.

Charge A wurde 266 anfälligen Soldaten in einer Dosis von 4-6 ml intravenös verabreicht. Charge B wurde etwas mehr als zwei Wochen später in einer Dosis von 8 ml 204 derselben 266 Männer intravenös verabreicht. 59-94 Tage später entwickelte sich eine Hepatitis, von der 44,7 % der 226 nachuntersuchten Männer betroffen waren. Niemand hatte nur Charge B erhalten, aber unter denen, die nur Charge A erhalten hatten, traten 17 Fälle auf. Es schien daher, als ob in Charge A des Plasmas ein hepatotoxischer Wirkstoff vorhanden gewesen sein musste, den die Autoren als vom Virus der infektiösen Hepatitis verschieden betrachteten. Diese Charge wurde gefiltert und mit 1/2000 Merthiolat konserviert, ohne das Virus zu entfernen oder zu zerstören.

Serumhepatitis nach Gelbfieberimpfung Die

vergleichsweise geringe Zahl der gemeldeten Fälle von Serumhepatitis nach der Verwendung von menschlichem Serum zur Prophylaxe von Masern oder Mumps ist nichts im Vergleich zu der enormen Zahl, die nach einer Gelbfieberimpfung auftritt.

Findlay und MacCallum (1937) machten auf die ikterogene Eigenschaft einiger Chargen von Gelbfieberimpfstoffen aufmerksam. Unter 2200 Personen, die in den letzten viereinhalb Jahren gegen Gelbfieber geimpft wurden

48 Personen zeigten 2–7 Monate nach der Impfung Hepatitis-Symptome. Der verwendete Impfstoff war eine 20-prozentige Suspension in normalem menschlichem Serum von Mäusehirnen, die mit dem neurotrophen Stamm des Gelbfiebervirus infiziert waren. Sowohl das Serum als auch der Impfstoff wurden durch ein Seitz-EK-Pad gefiltert. Findlay und MacCallum konnten keine zufriedenstellende Erklärung für die Gelbsucht nach der Impfung liefern, wiesen aber darauf hin, dass das Virus, falls es durch ein Virus verursacht wurde, gegen 0,2 Prozent Trikresol und 0,2 Prozent Ether resistent sein müsse.

Eine weitere Arbeit von Findlay und MacCallum (1938) ergänzte den vorherigen Bericht und stellte fest, dass in den vergangenen fünf Jahren 89 von 3100 gegen Gelbfieber geimpften Personen 36 Tage bis knapp 7 Monate nach der Impfung an Gelbsucht erkrankten. Die letzten 1000 Personen hatten einen Impfstoff erhalten, der mit einem in Gewebekultur gezüchteten, abgeschwächten Virusstamm hergestellt und mit normalem menschlichem Serum injiziert worden war. Obwohl das Serum anschließend 30 Minuten lang auf 56 °C erhitzt worden war, trat dennoch Gelbsucht auf, und zwar bei 13 von 627 geimpften Personen. Nach kritischer Prüfung der durch die von ihnen beobachteten Fälle gelieferten Beweise kamen Findlay, MacCallum und Murgatroyd (1939) zu dem Schluss, dass der im Gelbfieberimpfstoff enthaltene Infektionserreger ein Virus war, das im normalen menschlichen Serum vorhanden war, mit dem der Impfstoff hergestellt wurde. Diese Schlussfolgerung wurde später von amerikanischen Forschern hinreichend bestätigt.

Etwa zur gleichen Zeit berichteten Soper und Smith (1938) über Fälle von verzögerter Gelbsucht bei Personen, die in Brasilien mit Gelbfieberimpfstoff geimpft worden waren. Gelbsucht trat bei 20–30 Prozent der Personen auf, die mit Impfstoffen aus zwei Serumpools hyperimmunisierter Affen geimpft worden waren, jedoch nicht bei 620 Personen, die mit Chargen anderer Serumpools geimpft worden waren. Die Erkrankung selbst verlief relativ mild; die Hälfte der Patienten hatte kein Fieber; und keiner der Fälle verlief tödlich.

Nach der Verwendung des Gelbfieberimpfstoffs in Südamerika traten 1939 und 1940 weitere Fälle von Gelbsucht auf. Fox, Manso, Penna und Pará (1942) berichten, dass Ende Mai 1939 im Bundesstaat Rio de Janeiro 304 Personen mit der Impfstoffcharge 467 geimpft wurden. Im Oktober traten bei 27 Prozent der Geimpften Gelbsuchtfälle auf. In anderen Teilen des Bundesstaates waren 8 von 40 mit demselben Impfstoff geimpften Personen betroffen, in Bolivien 6 Prozent von 916 Geimpften, was insgesamt etwa 140 Fällen entspricht.

Im darauffolgenden Jahr wurde eine noch größere Fallzahl unter den in Espirito Santo (Brasilien) geimpften Personen beobachtet. Zwei Impfstoffchargen wurden belastet. Mit Charge 489 wurden 9604 Personen geimpft; von diesen erkrankten 736 an Gelbsucht, und 19 starben. Mit Charge 494 wurden 9587 Personen geimpft; von diesen erkrankten 150 an Gelbsucht, und drei starben. Die drei Chargen – Charge 467, 489 und 494 – waren die einzigen von 265 verwendeten Chargen, die nachweislich Gelbsucht verursachten, obwohl der Verdacht bestand, dass einige andere Chargen leicht ikterogen wirkten.

Die Inkubationszeit betrug in diesen Fällen zwischen 2 und 78 Wochen, aber die meisten Fälle traten zwischen 12 und 20 Wochen nach der Impfung auf. Die Impfstoffe wurden mit menschlichem Serum hergestellt, Seitz-filtrierte und 30 Minuten lang auf 56 °C erhitzt. Die Autoren kamen zu keinen eindeutigen Schlussfolgerungen zur Ätiologie der Krankheit.

So hoch diese Zahlen auch waren, sie wurden durch die enorme Zahl der Fälle in der amerikanischen Armee im Jahr 1942 in den Schatten gestellt. Auf einer Pressekonferenz in Washington am 24. Juli 1942 berichtete der Kriegsminister, dass zwischen dem 1. Januar und dem 4. Juli 28.585 Fälle von Gelbsucht in der Armee nach Gelbfieberimpfungen beobachtet worden seien, von denen 62 tödlich verliefen. Es wurde keine Angabe zur Anzahl der Männer gemacht.

geimpft, aber es waren wahrscheinlich zwischen 2 und 2,5 Millionen (Bericht 1942a). Der Tod trat, wenn überhaupt, in der Regel zwei bis sechs Wochen nach Krankheitsbeginn ein. Die Obduktion ergab eine akute oder subakute gelbe oder rote Leberatrophie. Man gelangte zu dem Schluss, dass der ikterogene Erreger im normalen menschlichen Serum vorhanden war, das als Stabilisator bei der Herstellung des Impfstoffs verwendet worden war. Die Krankheit war nicht ansteckend und wurde nicht durch Kontakt übertragen (Bericht 1942b). Nachdem das Serum aus dem Impfstoff entfernt worden war, traten keine Fälle mehr auf.

Nützliche Informationen zur Ätiologie der Krankheit lieferte eine Studie, die nach einem Gelbsuchtausbruch auf den Jungferninseln im Jahr 1942 durchgeführt wurde. Mit Charge 331 des Gelbfieberimpfstoffs mit gepooltem Humanserum wurden 11.358 Personen geimpft; nach 75 bis 130 Tagen traten etwa 500 Fälle von Gelbsucht auf. Proben des Impfstoffs und des Serums von Gelbsuchtpatienten wurden in die USA geschickt, wo sie in einer Klinik freiwilligen Versuchspersonen verabreicht wurden. Es wurden 30 Gelbsuchtfälle beobachtet, die 4 bis 19 Wochen später auftraten. Versuche, die Krankheit auf Tiere zu übertragen, schlugen fehl. Es wurden jedoch Beweise dafür gefunden, dass der ikterogene Erreger filtrierbar war, das Trocknen *im Vakuum überstand*, lange Zeit in bei 4 °C gelagertem Serum überlebte und im getrockneten Zustand eine 30-minütige Erhitzung auf 56 °C überstand. Außerdem wurde festgestellt, dass er vor dem Auftreten der Gelbsucht im Blut vorhanden war, jedoch nicht zweieinhalb Monate nach Abklingen der Gelbsucht. Im Gelbfieberimpfstoff wurde es durch ultraviolette Bestrahlung innerhalb einer Stunde zerstört (Oliphant, Gilliam und Larson 1943).

Weitere Fälle wurden von Findlay und Martin (1943) berichtet, die die Krankheit konnte erfolgreich auf freiwillige Versuchspersonen übertragen werden, indem Nasenspülungen von Patienten, die nach der Injektion eines Gelbfieberimpfstoffs an Hepatitis erkrankt waren, intranasal instilliert wurden.

Seit dem generellen Verzicht auf menschliches Serum im Gelbfieberimpfstoff gibt es keine auf diesem Weg übertragenen Hepatitis-Fälle mehr.

FEHLERHAFT VERWALTUNG: VERWENDUNG VON NICHT-STERILE APPARAT

Eine KONTAMINATION eines sterilen Produkts kann bereits vor der Injektion durch kontaminierte Geräte oder Reagenzien erfolgen; eine Kontamination der Injektionswunde selbst kann durch Organismen erfolgen, die natürlicherweise auf der Haut des Patienten vorhanden sind oder sich durch kontaminierte Watte oder andere Materialien, die zur Reinigung verwendet werden, auf der Haut ablagern.

Fehlerhafte Verabreichungen lassen sich in zwei Gruppen unterteilen: eine Gruppe, bei der die Kontamination durch überwiegend unsterile Geräte verursacht wird, und eine Gruppe, bei der die Geräte zum Zeitpunkt der Injektion durch den Anwender oder seine Assistenten kontaminiert werden. In diesem Kapitel befassen wir uns mit der ersten Gruppe. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die verfügbaren Informationen nicht immer ausreichen, um zwischen den beiden Infektionsarten zu unterscheiden.

KONTAMINIERTER SPRITZE

Charolles 1932: Lokale Abszessbildung

Die verfügbaren Informationen zu diesem Vorfall sind dürftig.

Am 19. oder 20. Dezember 1932 wurde Diphtherie-Anatoxin eingesetzt für die subkutane Injektion von 172 Kindern in Bourbon Lancy im Arrondissement Charolles im Département Saône-et-Loire. Am folgenden Tag erkrankten acht der Kinder an hohem Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen und Schmerzen an der Injektionsstelle. Eines der Kinder, das bereits zuvor erkrankt war und niemals hätte injiziert werden dürfen, starb noch am selben Tag. Die anderen erholten sich nach einigen Tagen, litten jedoch an lokalen Abszessen, die geöffnet und drainiert werden mussten.

Untersuchungen ergaben, dass das verwendete Anatoxin vom Pasteur-Institut stammte in Paris und war Teil einer Charge, die ohne Zwischenfälle für die Injektion mehrerer tausend anderer Kinder verwendet worden war. Die Injektionen selbst wurden von drei Ärzten in Bourbon Lancy durchgeführt. Die acht erkrankten Kinder waren alle von einem dieser drei Ärzte geimpft worden.

Es ist wahrscheinlich, dass dieser Arzt eine kontaminierte Spritze benutzt und einige der Kinder, die er injizierte, infiziert hatte. Welcher Organismus für die Abszesse verantwortlich war, ist unklar, aber vermutlich handelte es sich um einen Staphylokokken oder einen Streptokokken.

Ring, Co. Waterford, 1936: Tuberkulöse Abszessbildung

Der Vorfall im südirischen Ring, bei dem 24 Kinder, denen das Diphtherie-Prophylaxemittel TAF gespritzt worden war, an Impftuberkulose erkrankten und eines von ihnen starb, erregte großes Interesse und war Gegenstand eines Gerichtsverfahrens.

Im Jahr 1936 beschloss Dr. DT McCarthy, der als Schularzt an zwei Schulen in der Grafschaft Waterford tätig war, nämlich an der Friary School (St. Augustine's College) und dem Ring Irish College, auf Anraten des Gesundheitsamts des Landkreises, Dr. Michael O'Farrell, die Kinder gegen Diphtherie zu impfen. Zu diesem Zweck erhielt er von Dr. O'Farrell am 27. Oktober vier 25-ml-Fläschchen Toxoid-Antitoxin-Flocken (TAF), zwei am 4. November und vier am 16. November. Alle Fläschchen stammten von der Firma Burroughs Wellcome and Co. und gehörten zu zwei verschiedenen Chargen. Am 9., 17. und 24. November verabreichte Dr. McCarthy intramuskuläre

Injektionen von 1 ml an 44 Kinder der Friary School und 38 Kinder des Ring College. Am letzten Tag wurden anderthalb Flaschen am Ring College verwendet; die verbleibende halbvolle Flasche wurde in seine Praxis zurückgebracht und erwies sich bei einer späteren Untersuchung als steril.

Anfang Januar 1937 wurde bei einem zwölfjährigen Mädchen, das am Ring College eine Spritze erhalten hatte, ein lokaler Abszess, vergrößerte Achseldrüsen und eine allgemeine Erkrankung festgestellt. Ihr Zustand verschlechterte sich zunehmend, und sie starb am 20. April an Miliartuberkulose und akuter thrombozytopenischer Purpura. Bei der Obduktion zeigten sich ausgedehnte Miliartuberkulose, und Tuberkelbazillen wurden in Lunge, Leber, Milz, Niere, Drüsen und einem kleinen Hirnknoten nachgewiesen, allerdings nicht in der ulzerierten granulomatösen Läsion an der Injektionsstelle.

Neben diesem Mädchen litten 23 weitere Kinder, die am Ring College geimpft worden waren, an lokaler tuberkulöser Abszessbildung und Tuberkulose der regionalen Lymphknoten. Alle erholten sich, und die lokalen Läsionen heilten innerhalb von etwa neun Monaten ab. Keines der Kinder, die Dr. McCarthy an der Friary School geimpft hatte, erlitt irgendwelche gesundheitlichen Folgen.

Bei der Untersuchung des toten Kindes im April, Mai und Juni 1937 wurde festgestellt, dass die Spritzen im nahegelegenen Krankenhaus von Dungarvan in einem elektrischen Sterilisator ausgekocht und in einem Fass an das College geschickt worden waren. Es wurde argumentiert, dass die verwendete TAF-Flasche lebende Tuberkelbazillen enthalten habe; die irische Jury führte den Tod darauf zurück und schob damit die gesamte Schuld den Herstellern zu (Bericht 1937a, b). Der Vater des verstorbenen Kindes erhob daher Schadensersatzklage gegen die Wellcome Foundation Ltd. für das Mädchen und ihre drei Brüder, die alle an einer lokalen tuberkulösen Abszessbildung litten. Die Klage wurde vom 6. bis 23. Februar 1939 in Dublin vor dem Präsidenten des High Court und einer Jury verhandelt (Bericht 1939). Es wurde erneut festgestellt, dass die Spritzen in einem Sterilisator ausgekocht und in einem Fass an das College geschickt worden waren. Das Fass war zu groß für den Autoklaven des Krankenhauses; es wurde daher innen mit Äther ausgewischt und mit einem sterilen Handtuch ausgelegt. Es stellte sich außerdem heraus, dass es üblich war, verschmutzte Verbände nach dem Einweichen, Waschen und Sterilisieren wiederzuverwenden. Die Staatsanwaltschaft behauptete, dass die vom Hersteller versandte Flasche mit der Aufschrift „TAF“ in Wirklichkeit eine Tuberkelbazillensuspension enthielt, die fahrlässig ausgetauscht worden sei.

Die Verteidigung wies zunächst darauf hin, dass ein solcher Austausch höchst unwahrscheinlich sei, zum einen, weil Diphtherieprophylaxe und Tuberkelbazillen in zwei getrennten Gebäuden gehandhabt würden, zum anderen, weil sie in Flaschen unterschiedlicher Form und Größe abgefüllt würden. Hätte die fragliche Flasche zudem eine Tuberkelbazillensuspension mit der gleichen Opazität wie TAF enthalten, also mit einem Gehalt von 6 Milliarden bis 9 Milliarden Organismen pro Milliliter, hätte sie das Äquivalent von 1/200 Alttuberkulin enthalten. Dies hätte bei tuberkulinpositiven Kindern eine schwere Reaktion ausgelöst; tatsächlich trat eine solche Reaktion jedoch nicht auf.

Die Verteidigung berichtete, dass die unbenutzte halbe Flasche TAF vom 24. November 1936 und acht weitere Flaschen derselben Charge bei Injektion in Meerschweinchen steril und unschädlich waren. Experimente hatten gezeigt, dass Tuberkelbazillen in 0,5-prozentiger Phenollösung – der zur Konservierung von TAF verwendeten Konzentration – innerhalb von sieben Tagen abgetötet wurden und dass Tuberkelbazillen, die vor dem Wachsen künstlich auf Gummikappen geimpft wurden, innerhalb derselben Zeit abstarben. Da die in Ring verwendeten Flaschen 75 bzw. 135 Tage vor Gebrauch gefüllt und ihre Kappen 2-3 Monate vor Gebrauch gewachst worden waren, war klar, dass selbst wenn Tuberkelbazillen in die Flaschen gelangt waren,

Sie hätten diese Zeitspanne unmöglich überstehen können, wenn sie nicht auf dem Gelände des Herstellers gewesen wären.

Weitere Experimente hatten gezeigt, dass ein winziger Tropfen tuberkulösen Auswurfs an der Außenseite einer Nadel oder am Kolben einer Spritze das Innere einer Flasche mit Gummiverschluss verunreinigen konnte. Dies wurde als mögliche Erklärung für die Art der Kontamination des TAF angeboten. Alternative Erklärungen waren, dass die Spritzenadel bei einem der Kinder einen kleinen kalten Abszess getroffen und Tuberkelbazillen in die Flasche getragen hatte; oder dass Spritze und Nadeln in der Trommel durch unzureichend sterilisierte Verbände verunreinigt worden waren, die zuvor bei einem Tuberkulosepatienten verwendet worden waren.

Auf welche Weise die Verunreinigung stattgefunden hatte, wurde nie herausgefunden, aber die Beweise für die Verteidigung waren so stark, dass die Jury feststellte, dass die Flasche keine lebenden Tuberkelbazillen, sondern TAF enthielt, und der Präsident sprach der Wellcome Foundation daraufhin ein Urteil zu, wobei die Kosten des Verfahrens auferlegt wurden.

Frankreich 1942-50: Bildung tuberkulöser Abszesse

Der Ring-Fall schien zum Zeitpunkt seines Auftretens im Jahr 1936 einzigartig zu sein. Debré und seine Mitarbeiter (1951) sammelten jedoch in der Literatur 95 Fälle von primärer Tuberkulose nach subkutaner Injektion verschiedener Substanzen wie Penicillin, Streptomycin, Testosteron, abgekochter Milch, Kochsalzlösung, Antiseren und Impfstoffen. Sie beobachteten selbst einen Fall nach der Injektion eines gemischten Diphtherie-Keuchhusten-Tetanus-Impfstoffs.

Von den 95 erfassten Fällen erkrankten 58 nach einer Diphtherie-Tetanus-Impfung. Sie wurden in acht Fälle gruppiert, die sich zwischen 1942 und 1950 in Frankreich ereigneten. Der Zähler steht für die Anzahl der Fälle, der Nenner für die Anzahl der geimpften Kinder.

| | | | | |
|---------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Okt.-Nov. 1942 | Gemeinde St. G. im Departement Seine-et-Oise | Jan.-Feb. | 26/162 | |
| 1943 | Kommune LF im Departement Seine-et-Oise | April-Mai 1943 | Kommune 2 / ? (4 / 200) | |
| LF im Departement Seine-et-Oise | Nov.-Dez. 1943 | Gemeinde C in Charente-Maritime | 10/90 2 / ? (4 / 200) | |
| November | 1946 | Gemeinde G in Mayenne | 1949 | Gemeinde L in 15.7. |
| Mai | Gironde | 1950 | Gemeinde Y in Seine-et-Marne | 1950 2/2 |
| | Gemeinde E in Haute-Marne | | | 1/1 |
| Okt. | | | | 2/2 |
| | | | | <u>58/530</u> |

Die Infektion war höchstwahrscheinlich auf eine unzureichende Sterilisation der mit tuberkulösem Material kontaminierten Spritzen und Nadeln zurückzuführen. In einem der Fälle stellte sich heraus, dass die für verschiedene andere Zwecke verwendeten Spritzen nie durch Auskochen sterilisiert worden waren. Experimentelle Beobachtungen zeigten, dass Tuberkelbazillen in Eiter oder Blut 3-5 Minuten Kochen benötigten, um abzutöten.

Die Autoren weisen darauf hin, dass die Impfung gegen Tuberkulose nie nach intradermaler Injektion gemeldet – möglicherweise, weil intradermale Spritzen nicht für andere Zwecke verwendet werden.

Bulgarien: Bildung tuberkulöser Abszesse. Mihov

(1959) berichtet über eine klinische und epidemiologische Studie von 152 Fällen von Impftuberkulose, die bei fünf Ausbrüchen in Bulgarien auftraten.

Sporadische Fälle waren das Ergebnis der Verwendung einer schlecht sterilisierten oder kontaminierten Spritze. Ausbrüche folgten auf die Injektion mit einer Spritze, die verwendet wurde

Zur Aspiration eines tuberkulösen Abszesses und anschließend für Serieninjektionen bei gesunden Probanden verwendet. Ein primärer Herd trat an der Impfstelle auf, zusammen mit einer regionalen Lymphadenitis. Leider gibt es nur wenige Informationen über die Art der injizierten Substanzen, sodass es unmöglich ist zu sagen, wie viele der 152 Fälle mit der Injektion von Impfstoffen oder Seren in Zusammenhang standen. Die meisten Injektionen scheinen Penicillin gewesen zu sein.

Royal Navy 1944-7: Hepatitis nach TAB-Impfung. Ellis

(1955) berichtete, dass zwischen 1944 und 1947 die Zahl der Fälle von nicht-chirurgischer Gelbsucht in der Royal Navy, die 11 bis 40 Tage nach der TAB-Injektion auftraten, höher war als die rein zufällige Zahl. Dasselbe galt 1945 für Fälle, die zwischen 41 und 70 Tagen nach der Injektion auftraten.

Nach der Pockenimpfung kam es zu keiner derartigen Verbreitung.

Diese Ergebnisse sind etwas schwierig zu interpretieren. Die Inkubationszeit von 11 bis 40 Tagen entspricht eher der einer infektiösen Hepatitis als der einer durch Serum oder Spritze übertragenen Hepatitis, die üblicherweise zwischen 60 und 160 Tagen liegt. Ellis selbst erklärt dies damit, dass das Virus der infektiösen Hepatitis durch die Injektionen übertragen wurde.

USA 1945: Hepatitis nach Tetanustoxoid

Einen deutlich überzeugenderen Bericht über einen durch Spritzen übertragenen Hepatitis-Ausbruch in den USA liefern Capps, Sborov und Scheiffly (1948). Am 31. August 1945 erhielten Soldaten einer Einheit eine intramuskuläre Injektion mit Tetanustoxoid aus elf 10-ml-Spritzen mit jeweils zehn Dosen. Ende September wurde bei mehreren Männern Hepatitis diagnostiziert. Nur 56 der **Männer** standen für eine Untersuchung zur Verfügung, von denen jedoch elf akut erkrankt waren. Die Inkubationszeit betrug 16 bis 38 Tage, was eher auf eine infektiöse als auf eine Serumhepatitis hindeutet. Obwohl die Nadeln für jede Injektion gewechselt wurden, war dies bei den Spritzen nicht der Fall. Tatsächlich war jede der elf Spritzen für die Injektion von fünf Männern verwendet worden. Die Spritzen infizierten sich vermutlich über das Gewebe einiger Männer und übertrugen das Virus auf die nachfolgenden Injizierten. Die Autoren errechneten, dass 5 Prozent der Männer das Virus im Blut getragen haben müssen.

Kontaminationsart von Spritzen

Durch Spritzen übertragene Krankheiten haben große Aufmerksamkeit erhalten, und es wurden zahlreiche Artikel darüber veröffentlicht. Hughes (1946) zeigte anhand von roten Blutkörperchen, Malmros, Wilander und Herner (1948) anhand von Fluorescein und Christol (1949) anhand von Fluorescein und radioaktivem Natrium, dass Spritzen bei der Injektion mit Gewebeflüssigkeit des Patienten kontaminiert sein können.

Der Mechanismus hierfür wurde von Hughes (1946) sowie Evans und Spooner (1950) aufgeklärt. Sie stellten fest, dass beim Zurückziehen der Spritze nach der Injektion ein Unterdruck entstand, der zum Ansaugen von Gewebeflüssigkeit in die Nadel und zur Verunreinigung der Spritzendüse führte. Diese Beobachtungen machten deutlich, dass die Verwendung einer separaten Nadel für jede Injektion nicht ausreichte; eine separate Spritze war ebenfalls unerlässlich.

Es kann nicht genug betont werden, dass zur Vermeidung von durch Spritzen übertragenen Krankheiten eine sterile Spritze und eine sterile Nadel erforderlich sind.

Für die Injektion jedes einzelnen Patienten ist ein spezielles Injektionsgerät vorgesehen. Alternativ können auch nadellose Injektionsgeräte verwendet werden. Ob diese jedoch alle völlig risikofrei sind, ist fraglich.

Die Sterilisation von Spritzen und Nadeln erfolgt am besten durch eine Stunde Heißluft bei einer Temperatur von 160 °C in einem geeigneten Ofen, dessen Temperatur durch einen Ventilator mehr oder weniger gleichmäßig gehalten wird; oder in einem Autoklaven bei 120 °C für 20 Minuten. Flüssige Desinfektionsmittel und die Heißölmethode sind für den allgemeinen Gebrauch nicht zuverlässig genug (Bericht 1962c).

Die meisten Fälle von Spritzenabhängigkeit sind auf die Injektion von Medikamenten zurückzuführen wie Salvarsan, Penicillin und Adrenalin und fällt daher nicht in den Rahmen dieser Arbeit. Interessierte können die Monographie von Ruge (1931), die Aufsätze von Sheehan (1944) und Salaman, King, Williams und Nicol (1944) sowie das Memorandum des Medical Research Council (Bericht 1962c) konsultieren.

KONTAMINIERTES DESTILLIERTES WASSER

China 1926: Streptokokkeninfektion nach Diphtherie TAM

Einem Bericht von Tsen, Dzen und Chang (1927) vom Nationalen Büro für Epidemieprävention in Peking zufolge wurde im Dezember 1926 in einem Krankenhaus 89 Personen eine Mischung aus Diphtherietoxin und Antitoxin injiziert, die vor der Anwendung mit der dreifachen Menge destilliertem Wasser verdünnt worden war.

Die Dosierungen variierten zwischen 0,2 und 2 ml des verdünnten Produkts. Von den 89 injizierten Personen litten 33 anschließend an einzelnen oder mehreren Abszessen am Arm; vier zeigten eine leichte allgemeine Reaktion; fünf starben innerhalb von 3 bis 13 Tagen nach der Injektion; und 47 zeigten keine Reaktion. Der Eiter aus den Abszessen enthielt hämolysierende Streptokokken.

Die Untersuchung der verwendeten TAM-Charge ergab, dass sie nicht tödlich war für Meerschweinchen in Mengen von 5 ml. Das Material war steril und drei Monate zuvor in Flaschen abgefüllt worden. Da Versuche zeigten, dass in eine Flasche inokulierte hämolysierende Streptokokken bei Kühlraumtemperatur nicht länger als acht Tage überleben konnten, hielt man es für höchst unwahrscheinlich, dass das 0,3 Prozent Trikesol enthaltende Material beim Abfüllen verunreinigt worden war. Darüber hinaus wurde das unverdünnte Material aus derselben Charge am folgenden Tag sieben Personen im Krankenhaus injiziert und in drei weiteren Krankenhäusern verwendet, ohne unerwünschte Reaktionen hervorzurufen.

Es besteht wenig Zweifel daran, dass das destillierte Wasser, das für die Verdünnung des Impfstoffs soll autoklaviert worden sein und war für die Übertragung der Infektion verantwortlich. Interessanterweise herrschte zu dieser Zeit im Krankenhaus Scharlach.

KONTAMINIERTE WATTE

Olds, Alberta, 1938: Streptokokkeninfektion nach Diphtherie FT

Bei diesem Vorfall erkrankten mehrere Kinder, denen Diphtherie-Toxoid injiziert worden war, an lokalen Abszessen, die durch einen hämolysierenden Streptokokken verursacht wurden, und eines starb.

Am 21. September 1938 erhielten 24-Jährige ihre dritte Injektion, 1 ml Diphtherie-Toxoid. Zwölf dieser Kinder erkrankten innerhalb weniger Stunden bis fünf Tage nach der Injektion. Es kam zu Abszessen oder Zellulitis, die einen chirurgischen Eingriff erforderten. Die bakteriologische Untersuchung des Eiters ergab hämolysierende Streptokokken der Gruppe A. Ein Kind starb 11 Tage später an Ersticken unter

Vollnarkose im Rahmen einer Operation zur Drainage eines scheinbar metastasierten Abszesses am Bein.

Untersuchungen ergaben, dass die Injektionen in der Schulküche durchgeführt worden waren, die zwar gut beleuchtet war, jedoch einen starken Fliegenbefall aufwies. Eine 5-ml- und eine 1-ml-Spritze sowie drei bis vier Kanülen waren zuvor in der Arztpraxis ausgekocht worden. Nach dem Auskochen wurden die Kanülen mit der Hand entnommen und in den Zylinder der 5-ml-Spritze eingeführt. Die beiden Spritzen wurden anschließend in ein Stück unsterile Gaze und ein sauberes Handtuch gewickelt und in der Arzttasche zur Schule mitgenommen. Gleichzeitig nahm der Arzt ein 30 cm langes Stück Watte von einer offenen Rolle mit, die in seiner Praxis aufbewahrt worden war; geschützt wurde es durch das blaue Papier, in das die Rolle ursprünglich eingewickelt war.

Während der Injektionen rieb ein Assistent den Arm jedes Kindes mit einem Stück unsteriler Watte ab, das in einer unsterilen Schale reichlich mit Alkohol getränkt war. Der Arzt reinigte seine Hände mit Alkohol, ohne sie vorher zu waschen. Für die 29 Kinder wurde dieselbe 5-ml-Spritze ohne erneutes Abkochen oder Desinfizieren verwendet.

Zwischen den einzelnen Injektionen wischte der Arzt die Nadel mit einem in Alkohol getränkten Wattestäbchen ab, wobei er dasselbe Tupfer mehrere Male hintereinander verwendete. Zweimal musste während des Eingriffs eine Nadel wegen Verbiegung oder Verstopfung ausgetauscht und durch eine neue ersetzt werden. Die 29 Kinder erhielten daher Injektionen mit einer von drei Nadeln. Insgesamt wurden fünf 6-ml-Ampullen Diphtherie-Toxoid der Connaught Laboratories verwendet. Ein weiteres Kind, das separat mit der 1-ml-Spritze gespritzt wurde, hatte danach keine Probleme.

Zwei unabhängige Forscher – Dr. DT Fraser von der School of Hygiene und den Connaught Research Laboratories, Toronto, und Dr. RM Shaw, Provinzbakteriologe aus Alberta – kamen beide zu dem Schluss, dass die Streptokokkeninfektion wahrscheinlich von der unsterilen Watte herrührte, die möglicherweise bei einem septischen Fall in der Arztpraxis kontaminiert worden war. Der Arzt selbst hatte bei einer Untersuchung einige Tage später offenbar keine hämolysierenden Streptokokken im Hals oder an den Händen. Es scheint jedoch kein Abstrich aus seiner Nase entnommen worden zu sein; auch sein Assistent, der ihm zuvor die Arme gereinigt hatte, wurde offenbar nicht untersucht. Beobachtungen im Labor zeigten, dass mit Serum vermischte hämolysierende Streptokokken, die auf frisch sterilisierte Watte aufgetragen und im Brutschrank und anschließend bei Raumtemperatur getrocknet wurden, durch 19-minütige Einwirkung von „Reinigungsalkohol“ (95,12 %) nicht vollständig abgetötet wurden.

Dass nur 12 der 29 Kinder an septischen Armen litten, erklärten die Forscher teilweise damit, dass drei von ihnen mit einer frisch abgekochten Nadel injiziert worden waren, die nicht mit Watte abgewischt worden war, während bei den übrigen Kindern der Arm mit einem nicht mit Streptokokken kontaminierten Wattebausch abgewischt worden war. Dies klingt plausibel, da die 12 Kinder, deren Arme septisch wurden, zu den ersten 19 gehörten, die geimpft wurden. Als das zwanzigste Kind erreicht war, dürfte der kontaminierte Teil der Watte aufgebraucht gewesen sein. Erwähnenswert ist, dass die bakteriologische Untersuchung ergab, dass das Diphtherie-Toxoid selbst steril war.

Bei der Betrachtung dieses Vorfalles ist es etwas schwierig herauszufinden, woher die Streptokokken stammten. Es könnte gut sein, dass ein Teil der Watte, die zum Reiben der Arme und zum Abwischen der Nadeln zwischen den Injektionen verwendet wurde, in der Arztpraxis kontaminiert wurde. Alternativ könnte der Arzt Streptokokken in der Nase gehabt haben, was

machte ihn zu einem gefährlichen Verbreiter, oder sein Assistent, der überhaupt nicht untersucht wurde, könnte infiziert gewesen sein. Woher sie auch kamen, es ist klar, dass die Organismen nicht durch Alkohol abgetötet wurden. Das überrascht nicht, da praktisch reiner Alkohol verwendet wurde. Dieser hat bekanntermaßen nur eine geringe desinfizierende Wirkung, wenn er auf trockene Materialien wie Watte oder praktisch trockene Oberflächen wie die Haut der Hände aufgetragen wird. In einer Konzentration zwischen 50 und 70 Prozent ist Alkohol ein ausgezeichnetes Desinfektionsmittel, aber bei Olds scheint ihm überhaupt kein Wasser zugesetzt worden zu sein, und der verwendete Alkohol kam nur mit trockenen Materialien in Kontakt.

Dieser Vorfall unterstreicht lediglich die Wichtigkeit der Verwendung von nicht Sie benötigen für jede Injektion nicht nur eine separate, ordnungsgemäß sterilisierte Spritze und Nadel, sondern auch sterile Watte, Gaze, eine Pinzette und Desinfektionsflüssigkeit.

10

FEHLERHAFT VERWALTUNG: KONTAMINATION DURCH DEN BEDIENER

Es gibt zahlreiche bekannte Beispiele, nicht nur bei Diphtherieprophylaxe, sondern auch bei anderen prophylaktischen und therapeutischen Reagenzien, bei denen es an der Impfstelle zu einer Infektion mit einem Organismus kam, der von einer der für die Vorbereitung oder Verwendung der Spritzen verantwortlichen Personen übertragen wurde. Nasenträger von Streptokokken sind bekanntermaßen ansteckender als Rachenträger, und es ist leicht nachvollziehbar, wie Spritze, Nadel oder Haut eines Kindes durch Nasenschleim oder Rachenexsudat einer infizierten Person kontaminiert werden können.

Birmingham 1935: Streptokokken-Kontamination durch Krankenschwester

Allison (1938) berichtete über einen sehr eindeutigen Fall, bei dem das Pflegepersonal eines großen Krankenhauses mit TAF gegen Diphtherie geimpft wurde. Die Injektionen erfolgten an drei Tagen. Sechs von 40 Krankenschwestern erhielten die Injektion am ersten Tag und sechs von 30 am dritten Tag, aber keine von 36 am zweiten Tag litt an lokaler Abszessbildung, begleitet von Lymphangitis und hohem Fieber. Der Eiter aus allen Abszessen enthielt *Streptococcus pyogenes* Typ 1.

Die Untersuchung ergab, dass die Sterilisation der Spritzen und Nadeln fehlerhaft war. Die Injektionen waren fehlerhaft und am ersten und dritten Tag war Schwester X, die für die Vorbereitung der Injektionen zuständig war, im Dienst. Bei ihr wurden Typ-1-Streptokokken im Hals festgestellt. Die Infektion hatte sich vermutlich von ihren Händen auf eine Schüssel mit Kochsalzlösung ausgebreitet, die zum Ausspülen der Spritzen und Nadeln verwendet wurde. Bei Schwester Y, die am zweiten Tag Dienst hatte, wurden keine Streptokokken im Hals gefunden. Auch hier traten bei den gespritzten Krankenschwestern keine Reaktionen auf.

Weitere britische Vorfälle 1935-43: Streptokokkeninfektion und Impftuberkulose

In den Jahren 1935 bis 1943 zeigten Aufzeichnungen des Gesundheitsministeriums, dass in Großbritannien fünf Fälle von Streptokokkeninfektionen auftraten, darunter der von Allison (1938) dokumentierte Fall mit 148 Fällen nach Injektion von Toxoid-Antitoxin-Flocken (TAF), Alaun-präzipitiertem Toxoid (APT) oder Toxoid-Antitoxin-Mischungen (TAM). Außerdem erkrankten vier Kinder nach APT an einer Impftuberkulose. Die *Streptokokkeninfektionen* lassen sich wie folgt auflisten:

1936 **Kingstanding, Birmingham.** TAM wurde Kindern injiziert; 15 Kinder litten an lokaler Abszessbildung und zwei an einer lokalen Verhärtung. Bei acht Abszessen wurde *Str. pyogenes* nachgewiesen. Eine Pflegerin litt zum Zeitpunkt der Injektion an einer schweren Erkältung.

1942 **Bassett.** Ein siebenjähriges Kind starb fünf Tage nach der Injektion von APT an einer Streptokokken-Sepsis. Die Sepsis folgte auf eine Zellulitis des Arms, die an der Injektionsstelle begann.

1942-3 **Acton.** Nach der Injektion von APT erlitten 33 Kinder schwere lokale Reaktionen, von denen 25 zur Abszessbildung führten. *Str. pyogenes*

Typ 15 wurde aus sechs der Abszesse und aus dem Rachen des Arztes, der die Injektionen verabreichte, isoliert. Die APT war steril.

1942 **Crompton UD** Von 129 Kindern, denen TAF injiziert wurde, litten 81 an einer Entzündung an der Injektionsstelle; bei 80 der 81 Kinder bildete sich ein Abszess. *Str. pyogenes* wurde in sechs der untersuchten Abszesse nachgewiesen. Die Infektion erfolgte vermutlich durch eine Verunreinigung der Nadeln durch den Arzt, der sie mit den Händen aus einer Wasserschüssel nahm.

Darüber hinaus wurde bei einem Jungen *eine lokale Abszessbildung* festgestellt. 1941 wurde in Ashton-under-Lyne APT injiziert, und 1943 wurde in Leith vier Kindern APT injiziert. In keinem dieser Fälle konnte die Art des verursachenden Organismus identifiziert werden.

Der erwähnte Fall einer *primären Tuberkulose* ereignete sich 1943 in Lanarkshire. Vier Kinder, denen APT injiziert worden war, waren betroffen. Sie litten an einer Achsellymphadenitis, und aus dem Eiter eines Patienten wurden Tuberkelbazillen isoliert.

Bristol 1964: Streptokokken-Kontamination einer sterilen Einmalspritze

Ein Bericht von Cayton und Morris (1966) über Abszessbildung nach der Verabreichung des DPT-Impfstoffs ist von besonderem Interesse, da in der Klinik sterile Einwegspritzen verwendet wurden. Vier Kinder litten an lokalen Abszessen, die durch *Streptococcus pyogenes* Typ 12 verursacht wurden. In der Klinik wurde eine große Einweg-Injektionsnadel mit Kunststoffspitze von Hand durch den Gummiverschluss in die Impfstoffflasche eingeführt und bis zum Ende der Sitzung dort belassen. Zehn Kinder erhielten den Impfstoff aus dieser Flasche. Für jedes Kind wurde eine frische sterile Einwegspritze aus Kunststoff verwendet. Der Impfstoff wurde durch die feste Nadel entnommen und die Spritze anschließend mit einer neuen sterilen Nadel versehen.

Die Untersuchung ergab, dass die Impfstoffcharge, aus der dieser Die jeweilige Flasche war steril; zudem enthielt sie 0,013 Prozent Thiomersal, das geringe Mengen Streptokokken in weniger als einer Minute abtötete. Eine repräsentative Probe der Einwegspritzen und -nadeln erwies sich ebenfalls als steril. Dasselbe galt für die hoch bakterizide Binioidid-Lösung, die zum Abwischen der Impfstoffkappe und zur Reinigung der Haut des Patienten verwendet wurde. Aus den Wattestäbchen, die die Pflegekraft in der Klinik vorbereitet hatte, konnten keine Streptokokken isoliert werden. Dagegen wurde *Streptococcus pyogenes* Typ 12 aus der Nase des Arztes, dem Rachen der Pflegekraft und der Schere, die zum Öffnen der Spritzenpackungen und zur Vorbereitung der Wattestäbchen für die Anwendung der Binioidid-Lösung verwendet wurde, isoliert. Die Kulturen wurden eine Woche nach den Injektionen angelegt.

In der Woche vor den Injektionen war die Pflegehelferin wegen einer Mandelentzündung arbeitsunfähig.

Laborexperimente zeigten, dass die Verbindungsstelle zwischen der festen Nadel und der Spritze, die zur Entnahme des Impfstoffs eingesetzt wurde, leicht durch die Finger verunreinigt werden konnte. Flüssigkeit sammelte sich an der Verbindungsstelle und konnte in das Innere der Nadel oder Spritze gelangen und so das Inokulum verunreinigen. Es besteht wenig Zweifel daran, dass genau dies geschah.

Auch sterile Einmalspritzen müssen sorgfältig behandelt werden und Nadeln sollten immer mit einer sterilen Pinzette befestigt werden. Die Praxis, eine große Nadel in die Impfstoffflasche einzuführen, um durch sie mehrere Impfstoffportionen zu entnehmen, ist abzulehnen, da der Kolben unweigerlich

wird nass und ist anfällig für Verunreinigungen durch die Finger oder das Nasenspray des Bedieners.

Holbaek 1938: Streptokokken-Kontamination durch Krankenschwester

Bei diesem Vorfall erkrankte ein kleiner Teil der gegen Diphtherie geimpften Kinder an einer Streptokokkeninfektion, die offenbar von einer Krankenschwester übertragen wurde. Die hier gegebenen Informationen stammen aus Madsen und Henningsen (1939), ergänzt durch private Quellen.

Am 11. und 12. Januar 1938 wurde 2408 Kindern in Holbæk, einer kleinen Provinzstadt in Dänemark, gereinigtes, mit Alaun gefälltes Diphtherie-Toxoid injiziert. Die Injektionen wurden an verschiedenen Schulen von einem Team durchgeführt, das aus zwölf Ärzten, zehn Krankenschwestern und einigen Assistenten bestand.

Innerhalb von 8–12 Stunden bekamen 34 Kinder, die alle am selben Tag an einer Schule geimpft worden waren, Fieber und einige litten unter Durchfall und Erbrechen. Am selben oder am nächsten Tag entwickelten 21 von ihnen einen Scharlachausschlag ohne Halsschmerzen oder eine knöcherne Zunge. An der Injektionsstelle traten Rötungen, Schwellungen und Druckempfindlichkeit auf, die bei 29 Kindern bis hin zur Abszessbildung fortschritten. Die Abszesse hielten lange an und erforderten einen chirurgischen Eingriff. Der Eiter von 22 von 25 Kindern wies in der Kultur *Streptococcus pyogenes* Typ 11 auf.

Die Charge des mit Alaun gefällten Toxoids, die für die Injektionen verwendet wurde, kam Das Toxoid stammte vom Staatlichen Seruminstitut in Kopenhagen und erwies sich bei der Untersuchung als steril. In der Abteilung, in der die Ampullen hergestellt worden waren, litt niemand an Scharlach oder war kürzlich mit der Krankheit in Kontakt gekommen. Streptokokken, die in das Toxoid inokuliert wurden, starben bei 37 °C innerhalb von 24 Stunden und bei 20 °C innerhalb von zehn Tagen ab; bei 3–4 °C nahmen sie stetig ab, konnten aber nach sechs Wochen noch geborgen werden.

Die Sterilisation der für die Injektionen verwendeten Spritzen schien zufriedenstellend zu sein.

Zehn Tage nach den Injektionen angelegte Kulturen ergaben keine Streptokokken im Nasenrachenraum des betreffenden Arztes, jedoch *Streptokokken* vom Typ II in Nase und Rachen der Krankenschwester, die die Instrumente der Schule, in der die Fälle auftraten, bedient hatte. Dieser Typ war zur Zeit des Scharlachs in Dänemark eine häufige Ursache. Es ist wahrscheinlich, dass die Spritzen direkt oder indirekt durch den Nasenschleim dieser Krankenschwester kontaminiert wurden.

Japan 1946: Tuberkulose-Infektion durch Arzt

Ein bemerkenswerter Vorfall ereignete sich 1946 in Japan, der an die Ring-Vorfall von 1936 in Irland (siehe S. 120), bei dem mehrere Kinder nach einer Impfung an Impftuberkulose erkrankten. Der Vorfall wird von Tamura, Ogawa, Sagawa und Amano (1955) beschrieben.

In der Präfektur Hyūgo wurden 631 Grundschulkindern zweimal im Abstand von einer Woche mit dem TAB-Impfstoff geimpft. Davon erkrankten nicht weniger als 102 später an Impftuberkulose. Die Reaktionen waren entweder gekennzeichnet durch (a) Schwellung und Verhärtung an der Injektionsstelle; oder (b) eine subkutane Läsion proximal der Injektionsstelle, vermutlich im Verlauf der Lymphgefäße, die sich oft in das darunterliegende Gewebe ausdehnte; oder (c) eine Beteiligung der regionalen Lymphknoten.

Die meisten Läsionen traten etwa einen Monat nach den Injektionen auf, manche traten jedoch erst 4–6 Monate später auf und eine blieb 12 Monate lang unentdeckt.

Bei einigen Kindern kam es zu spontanen Ulzerationen lokal oder in den Lymphknoten, sodass gelegentlich eine chirurgische Entfernung erforderlich war. Bei drei Kindern

Es traten Knochen- und Gelenkschäden auf, und bei einigen Kindern wurde durch Röntgenuntersuchungen eine Lungentuberkulose nachgewiesen. Es ließ sich jedoch nicht feststellen, ob sich die Kinder auf natürlichem Wege oder durch eine Injektion angesteckt hatten.

Bei den betroffenen Kindern war die Tuberkulinreaktion positiv und in den Läsionen von 29 Kindern konnten Tuberkelbazillen vom menschlichen Typ nachgewiesen werden.

Die Injektionen wurden von einer Ärztin und zwei Krankenschwestern verabreicht, sodass einige Kinder von der Ärztin einmal, manche zweimal und manche gar nicht geimpft wurden. Bei der Ärztin stellte sich später heraus, dass sie an Lungentuberkulose erkrankt war, und aus ihrem Auswurf wurden Tuberkelbazillen menschlichen Typs isoliert. Der für die Injektionen verwendete Impfstoff konnte nicht zur Untersuchung beschafft werden, aber es ist wahrscheinlich, dass die Infektion durch eine Verunreinigung der Spritze durch die Hände oder den Auswurf der Ärztin erfolgte. Zahlreiche dokumentierte Fälle belegen, dass dieser Infektionsweg mit Staphylokokken, Streptokokken und Tuberkelbazillen möglich ist.

Interessanterweise starb keines der 102 Kinder, die an Impftuberkulose erkrankten. Beim Ring-Vorfall ereignete sich unter den 24 Infizierten nur ein Todesfall. Tuberkelbazillen können offenbar in geringer Zahl ohne ernsthafte Lebensgefahr subkutan injiziert werden. Tatsächlich wurden in den USA einst lebende, virulente Tuberkelbazillen zu Impfzwecken verwendet (Webb und Williams 1911, Baldwin und Gardner 1921). Diese Praxis wurde aufgrund der potenziellen Gefährlichkeit bald aufgegeben, doch wurden, soweit bekannt, keine Todesfälle gemeldet.

Die Folgen einer kutanen Inokulation zur Erzeugung lupoider Läsionen (von Aichbergen 1937) oder einer subkutanen Injektion unterscheiden sich von denen einer Verdauungsinfektion, wie der Lübecker Versuch zeigt (siehe S. 66). Dabei starben 72 von 251 Säuglingen, denen oral ein vermeintlicher BGG-Impfstoff verabreicht worden war, der in Wirklichkeit eine Suspension lebender virulenter Tuberkelbazillen war (Bericht 1935). Ein strenger Vergleich ist natürlich nicht möglich, zum einen, weil es sich bei der Lübecker Katastrophe um Säuglinge und nicht um Kinder handelte, und zum anderen, weil die Dosis vermutlich sehr viel höher war. Dennoch zeigt die Häufigkeit tödlicher nicht-pulmonaler Tuberkulose bei Kleinkindern, die durch das Trinken infizierter Kuhmilch verursacht wurde, dass die orale Aufnahme von Tuberkelbazillen sowohl lebensgefährlich als auch krankheitsgefährdend ist (siehe Wilson 1942).

Japan 1948: Tuberkulose-Ansteckung durch Arzt und Krankenschwester. Im Jahr 1948 kam es nach der Verabreichung des Keuchhusten-Impfstoffs zu einem weiteren Vorfall, der dem gerade nach der TAB-Impfung verzeichneten ähnelte (Oka und Sato 1963).

Am 25. und 29. November wurden 209 Säuglinge im Alter von 4-33 Monaten. Die Kinder wurden durch subkutane Injektion in den Oberarm gegen Keuchhusten geimpft. 62 von ihnen erkrankten später an Impftuberkulose. Die Krankheit brach innerhalb von etwa vier Wochen aus und äußerte sich durch Fieber, Mattigkeit, Reizbarkeit, Frösteln, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Nachtschweiß. An der Injektionsstelle bildeten sich große ulzerierende Läsionen mit Schwellungen und manchmal Geschwüren der regionalen Lymphknoten. In 40 der 62 Fälle wurden Tuberkelbazillen lokal nachgewiesen. Die Heilung der lokalen Läsionen dauerte mehrere Monate, bei manchen Kindern sogar bis zu zwei Jahre.

Sechs Kinder litten an Miliartuberkulose, mit oder ohne Meningitis, Arthritis oder Magen-Darm-Entzündung, und zwei starben. Drei weitere Kinder hatten Tuberkulose des Knie- oder Hüftgelenks; und 27 zeigten auf Röntgenbildern Miliartuberkulose.

Läsionen in der Lunge oder Hilusschatten. Bei vielen Kindern war die Milz oder Leber geschwollen.

Die Untersuchung ergab, dass an den verwendeten Impfstofffläschchen nichts falsch war oder mit anderen Fläschchen derselben Charge. Die Spritzen waren durch Auskochen sterilisiert worden. Sowohl der Arzt als auch die Krankenschwester, die die Injektionen verabreichten, litten jedoch an offener Tuberkulose und hatten die Spritzen vermutlich verunreinigt.

ALLERGISCHE MANIFESTATIONEN LOKALE ALLERGIE

Zystenbildung

Das Auftreten steriler Abszesse, von manchen Fachleuten auch Zysten genannt, ist nach der Injektion von Alaun-präzipitiertem Diphtherie-Toxoid nicht ungewöhnlich. Sie treten 1 bis 6 Monate nach der Injektion auf. Sie treten häufiger bei älteren als bei jüngeren Personen, nach subkutaner als nach intramuskulärer Injektion, nach 1 ml als nach 0,5 ml Prophylaxe und bei Schick-negativen als bei Schick-positiven Personen auf. Sie scheinen eine allergische Reaktion auf Diphtherie-Bazillus-Protein darzustellen und ein Zeichen für Immunität zu sein (Pappenheimer *et al.* 1950, Volk *et al.*).

1954). Sie könnten vermutlich als Fixationsabszesse wirken (Edwards 1942), obwohl die Beweise hierfür unvollständig sind.

Ähnliche Reaktionen können nach der Anwendung von alaupräzipitiertem Keuchhustenimpfstoff auftreten. Nach der Erfahrung von Sako, Treuting, Witt und Nichamin (1945) kam es bei 10 von 6600 Injektionen einer Serie und 27 von 703 einer anderen zur Abszessbildung. Die Abszesse waren alle steril und verschwanden innerhalb von 1–2 Monaten, entweder mit oder ohne spontane Ruptur. Die Abszessbildung wurde auf das Einführen einer außen mit Impfstoff beschichteten Nadel in die Haut zurückgeführt. Bei Verwendung einer separaten trockenen Nadel für jede Injektion wurden über 1000 Injektionen ohne einen einzigen Abszess verabreicht. Diese Beobachtung, zusammen mit dem frühen Auftreten und Verschwinden des Abszesses, legt nahe, dass die Ursache der Abszessbildung bei Keuchhustenimpfungen eine andere sein könnte als bei Diphtherie-Toxoid. Die Tatsache, dass sie bei beiden Impfstoffen mit der Verwendung von Alaun in Zusammenhang steht, lässt Zweifel daran aufkommen, ob eine ausschließlich auf Allergien oder chemischen Reizungen beruhende Erklärung akzeptiert werden kann.

Auch nach der Anwendung adjuvanter Impfstoffe wurde über Zysten berichtet. Beebe, Simon und Vivona (1964) beobachteten beispielsweise Zystenbildung bei 0,1 bis 4,1 Prozent verschiedener Soldatengruppen, die einen Grippeimpfstoff mit Adjuvans erhielten. In diesen Fällen war die Zystenbildung vermutlich eher auf die direkte Reizwirkung des Adjuvans als auf eine Allergie zurückzuführen. Der Impfstoff enthielt jedoch etwas Penicillin, was einige der Probanden sensibilisierte, sodass sie nach einer weiteren Penicillingabe an Urtikaria litten.

Tyrrell (1965) stellt fest, dass Adjuvansimpfstoffe, die Öl und Obwohl Emulgatoren weniger unmittelbare Reaktionen hervorrufen als Grippeimpfstoffe auf Salzbasis, sind sie manchmal für eine unangenehme Spätreaktion verantwortlich, die nach Wochen oder Monaten in Form eines lokalen Knotens auftritt und die Arbeitsfähigkeit eines Mannes für längere Zeit beeinträchtigen kann.

Das Arthus-Phänomen: Eine

übertriebene lokale Reaktion auf die wiederholte Einführung eines Fremdproteins in das Gewebe wurde von Arthus (1903) beschrieben. Aufeinanderfolgende subkutane Injektionen von Pferdeserum an derselben Stelle führten bei Kaninchen zu einer zunehmenden Entzündungsreaktion, die zunächst durch vorübergehende Schwellungen und Ödeme, später durch anhaltende Verhärtungen und schließlich durch lokale Nekrose gekennzeichnet war. Spätere Forscher haben Beweise dafür vorgelegt, dass das Arthus-Phänomen eine allergische Manifestation ist, die aus der

Verbindung zirkulierender Antikörper mit Antigen in den Geweben (siehe Humphrey und White 1964a).

Die Arthus-artige Reaktion wurde bei Menschen nach zwei oder mehr Injektionen von Impfstoffen oder Seren selten beobachtet. Es gibt jedoch Grund zu der Annahme, dass sie weitaus häufiger vorkommt, als die wenigen Berichte in der Literatur vermuten lassen. Einer der ersten Fallbeschreiber war Thaon (1912). Er beobachtete eine lokale phlegmonöse Entzündung bei einem Mann, dem vier Jahre nach einer ähnlichen prophylaktischen Dosis Tetanus-Antiserum injiziert worden war. Gatewood und Baldwin (1927) beschrieben Fälle, in denen schwere lokale Gewebenekrosen bei Patienten auftraten, die durch Immunisierung mit einem Diphtherietoxin-Antitoxin-Gemisch gegen Pferdeserum sensibilisiert worden waren und anschließend therapeutisch Diphtherietoxin erhielten oder einem diagnostischen Schultz-Charlton-Test auf Scharlach unterzogen wurden. Bei einem Patienten bildeten sich große Schwellungen an Arm und Oberschenkel, wo das Antiserum injiziert worden war. Beim Einschneiden stellte man fest, dass sie große Mengen Eiter und abgestorbenes Gewebe enthielten, das teilweise aus dem Muskel stammte.

Kojis (1942), der die Literatur überprüfte, fand Aufzeichnungen über 12 Fälle die nach Serumbehandlung die Arthus-Reaktion zeigten, die von lokaler Hautnekrose bis zu massiver Gangrän reichte. Leichte Reaktionen dieser Art müssen jedoch recht häufig sein, wie meine eigenen Beobachtungen an Patienten zeigen, die eine Impfung mit Staphylokokken erhielten oder wiederholt Tetanustoxoid erhielten. Mit jeder weiteren Injektion verstärkt sich die lokale Reaktion, bis schließlich die lokalen Schmerzen und die Verhärtung nicht mehr erträglich sind.

12

ALLERGISCHE MANIFESTATIONEN: Serumkrankheit

Serumkrankheit

DIESES KAPITEL beschränkt sich auf die Beschreibung der fieberhaften Erkrankung des Menschen, die auf die Injektion eines fremden Serums (normalerweise eines Pferdes) folgt. Obwohl es logisch wäre, Serumneuritis und Serumanaphylaxie darin einzuschließen, wird vorgeschlagen, diese beiden Folgen getrennt zu betrachten, zusammen mit den nervösen und anaphylaktischen Störungen, die mit der Impfstoffbehandlung einhergehen können.

Die Toxizität von Fremdserum für Mensch und Tier ist seit lange Zeit. Der erste Hinweis auf die Verwendung von Lammblood zur Transfusion bei Menschen stammt angeblich von Denis aus dem Jahr 1667 (siehe Rosenau und Anderson 1906). Die Praxis erwies sich als gefährlich und wurde bald aufgegeben.

Uhlenhuth (1897) überprüfte die Literatur und machte selbst Beobachtungen zum toxischen Tod durch intravenöse Injektion fremder Tierseren bei Kaninchen sowie zur nekrotischen Entzündung, die durch die Injektion großer Serummengen in das Unterhautgewebe von Meerschweinchen verursacht wurde. Es war jedoch Lublinski (1894), der als Erster auf die besondere fieberhafte Erkrankung aufmerksam machte, für die von Pirquet und Schick (1905) später den Namen Serumkrankheit vorschlugen.

Einem Kind, das an nasaler Diphtherie litt, wurden drei Antiserum-Injektionen verabreicht. Zehn Tage nach der ersten Injektion röteten sich die Fußgelenke und schwellen an. Es folgten ein ausgedehntes Erythema multiforme, Fieber und starke Schmerzen in den Knie- und Ellenbogengelenken.

Die vollständige Genesung erfolgte nach etwa einer Woche.

Fast gleichzeitig beschrieb Cnyrim (1894) zwei Fälle – beide in seine medizinischen Assistenten, die mit Diphtherie-Antiserum behandelt wurden. Die Symptome traten 6 und 8 Tage nach der Injektion auf und bestanden aus Fieber, Lymphadenopathie, einem juckenden Urtikaria-Ausschlag sowie Schmerzen in den Gelenken und Muskeln. Gottstein (1896) berichtete, dass in einer Serie von 420 mit Antiserum behandelten Diphtheriefällen in 23,3 Prozent der Fälle eine Serumkrankheit auftrat. Sowohl Hartung (1896) als auch Daut (1897) untersuchten die Krankheit und trugen zu unserem Wissen über ihre Häufigkeit, Inkubationszeit, die Vielfalt der Hautausschläge und die individuellen Unterschiede der injizierten Seren bei.

Die Serumkrankheit ist eine Erkrankung, die nur den Menschen betrifft. Kinder sind häufiger betroffen als ältere Menschen (Longcope 1943). In ihrer Monographie zur Serumkrankheit beschreiben von Pirquet und Schick (1905) die Symptome ausführlich. Sie betrachten Ödeme, die hauptsächlich im Gesicht auftreten, und Schwellungen der regionalen Lymphknoten als nahezu konstante Symptome. Fieber und ein meist urtikarieller Hautausschlag treten fast immer auf. Der Ausschlag tritt zuerst an der Injektionsstelle auf und breitet sich auf den restlichen Körper aus. Er ist symmetrisch verteilt und juckt stark. Es können ein oder zwei weitere Ausschläge anderer Art folgen – einfaches Erythem, scharlachartiges oder morbilliformes Erythem. Gelenkschmerzen sind selten, aber wenn sie auftreten, sind sie stark und werden durch Salicylate nicht gelindert. Die Milz kann geschwollen sein; es besteht eine Leukopenie aufgrund eines Rückgangs der Anzahl der Polymorphe; gelegentlich tritt ein mehrtägiger blutiger Durchfall auf. Die Schleimhäute sind nicht betroffen und es kommt nicht zum Erbrechen.

Beides sind nützliche Differenzialpunkte für die Diagnose. Die Dauer der Symptome beträgt selten mehr als 1 bis 4 Tage, aber nach einer großen Seruminjektion kann die Krankheit 4 bis 5 Wochen anhalten und mit Erschöpfung und Abmagerung einhergehen.

Diese Ergebnisse wurden von Currie (1907) in Glasgow bestätigt und Goodall (1907) in London, die beide eine große Anzahl von Fällen untersuchen konnten. Gelegentlich kann ein außergewöhnlich schwerer Krankheitsverlauf auftreten, wie im Fall von Eason und Carpenter, bei dem die Reaktion ab dem 8. Tag von Tachykardie, Dyspnoe, Zyanose und Kollaps begleitet wird; die Krankheit verläuft jedoch nie tödlich. Es wurden auch andere Manifestationen beschrieben. Blum und Pollet (1924) berichten beispielsweise von Fällen von Epididymoorchitis, generalisierter Lymphadenopathie, Herzrhythmusstörungen und seröser Pleuritis, die auf die Injektion von Serum zurückgeführt wurden; und McManus und Lawlor (1950) erwähnen einen Herzinfarkt als seltene Komplikation. Auch über Schwerhörigkeit wurde berichtet (Pantazopoulos 1965).

Die Häufigkeit der Serumkrankheit hängt von mehreren Faktoren ab, insbesondere von der Reaktionsfähigkeit des Patienten, der injizierten Serummengung und früheren Erfahrungen mit Serumbehandlungen. In Curries (1907) Serie von 607 Patienten, die mit Diphtherie- oder Pest-Antiserum behandelt wurden, litten 339 (55,8 %) an einem Ausschlag, der am häufigsten am 8. bis 10. Tag nach der ersten Injektion auftrat. Weaver (1909) beobachtete in seiner Serie von 692 mit Diphtherie-Antiserum behandelten Patienten bei 236 (34,1 %) eine Serumkrankheit. Die Häufigkeit reichte von 10,9 % bei Patienten, die 1–9 ml erhalten hatten, bis zu 80 % bei Patienten, die 150 ml oder mehr erhalten hatten. Die Inkubationszeit betrug üblicherweise 6–10 Tage und war sowohl von der Anzahl der Injektionen als auch von der injizierten Serummengung abhängig. Die Bedeutung der verabreichten Serummengung wurde von Mackenzie und Hanger (1930) betont, deren Erfahrung zeigte, dass von 100 aufeinanderfolgenden Patienten, denen 100 bis 1000 ml Pneumokokken-Antiserum verabreicht wurden, 93 Prozent an einer Serumerkrankung litten.

Reaktionen sollen auch nach Gabe von Tollwut-Antiserum häufig auftreten, wahrscheinlich weil das Pferdeserum nicht mit Pepsin verdaut wird und daher mehr Fremdprotein enthält als raffiniertes Serum, und wegen der vergleichsweise hohen Dosis – 20 bis 30 ml für einen Erwachsenen –, in der es injiziert wird. Karliner und Belaval (1965) berichteten von einer Inzidenz von 16,3 Prozent bei 526 Patienten, denen Tollwut-Antiserum verabreicht wurde. Sie stieg mit zunehmendem Alter von 12,3 Prozent in der Altersgruppe der 0- bis 5-Jährigen auf 46,3 Prozent bei Patienten über 15 Jahren.

Kojis (1942), dessen Patienten mit Antiserum gegen Diphtherie oder Scharlach, wiesen eine deutlich geringere Inzidenz von Serumkrankheit auf – 1264/11 211 bzw. 11,3 Prozent –, möglicherweise aufgrund einer geringeren Dosierung und der Verwendung von vermutlich teilweise gereinigtem Serum. Bei enzymgereinigtem Serum schätzten Laurent und Parish (1952) die Inzidenz auf nur 5 Prozent. Frisch vom Pferd entnommenes Antiserum soll toxischer sein als gelagertes (Bujwid 1897).

Die bisherige Beschreibung der Krankheit bezieht sich auf Patienten, denen erstmals Serum verabreicht wurde. Theobald Smith (siehe Otto 1909) hatte schon früh bemerkt, dass Meerschweinchen, die in großen Abständen Toxin-Antitoxin-Gemische injiziert bekamen, gegenüber weiteren Injektionen ungewöhnlich empfindlich reagierten. Er teilte seine Beobachtungen 1904 Ehrlich mit, und Otto (1905) führte eine detaillierte Studie über das sogenannte Theobald-Smith-Phänomen durch. Sowohl Otto in Deutschland als auch Rosenau und Anderson (1906, 1907) in den USA zeigten, dass die Injektion von Pferdeserum in ein Meerschweinchen nach einer Inkubationszeit von mindestens 10 Tagen zu einer Überempfindlichkeit führte, in der eine weitere Dosis von

Auf die Einnahme von Serum konnte innerhalb weniger Minuten bis zu einer halben Stunde eine akute und oft tödliche Reaktion folgen (siehe S. 209).

Der Mensch ist deutlich weniger empfindlich als das Meerschweinchen, und der Haupteffekt der Sensibilisierung besteht in der Verkürzung der Inkubationszeit der Serumkrankheit, sofern die zweite Seruminjektion frühestens 10 Tage nach der ersten erfolgt. Von Pirquet und Schick (1905) stellten eine sofortige Reaktion innerhalb von 24 Stunden nach der erneuten Injektion und eine beschleunigte Reaktion 5–7 Tage nach der erneuten Injektion fest. Manchmal kann eine beschleunigte Reaktion auf eine sofortige Reaktion folgen. Patienten, denen einmal Serum injiziert wurde, unabhängig davon, wie lange dies her ist, sind sensibilisiert und reagieren auf eine erneute Injektion fast immer mit Symptomen der Serumkrankheit; nur ein kleiner Teil bleibt hiervon verschont.

Currie (1907) berichtete über einen Fall, bei dem innerhalb von 30 Minuten nach erneuter Injektion ein Ausschlag auftrat, sich innerhalb von 6 Stunden über den ganzen Körper ausbreitete und nach 24 Stunden verschwand. Goodall (1907) stellte fest, dass eine sofortige Reaktion stets innerhalb von 6 Stunden auftrat und manchmal schwerwiegend war, jedoch nicht von Gelenkschmerzen begleitet war. Eine beschleunigte Reaktion hingegen war meist mild und bestand hauptsächlich aus einem Ausschlag, mit oder ohne Fieber, wobei gelegentlich auch Gelenkschmerzen auftraten. Er stellte außerdem bei einigen Patienten das Auftreten von zwei oder drei unterschiedlichen Ausschlägen fest, die durch ein Ruheintervall getrennt waren, und führte dies auf die Mischung von Antiseren verschiedener Pferde zurück, wobei jedes Serum eine unterschiedliche Sensibilisierungskapazität hatte.

Es besteht hier keine Notwendigkeit, den zugrunde liegenden Mechanismus der Sensibilisierung zu diskutieren. Er ist bereits umfassend erforscht worden, und wer sich näher damit befassen möchte, sei auf das Lehrbuch von Humphrey und White (1964a) verwiesen.

Obduktion der wenigen Patienten, die an ihrer Bei der Primärerkrankung während eines Anfalls von Serumkrankheit wurden in den kleineren Gefäßen zahlreicher Organe Läsionen festgestellt, die von denen bei einer Periarteriitis nodosa nicht zu unterscheiden sind. Dabei handelt es sich um Nekrose, Fibrinoide Veränderungen und Hyalinisierung der Media, begleitet von einer perivaskulären Infiltration mit mononukleären und polymorphonukleären Leukozyten (Rich 1942).

Mit der stark reduzierten Verwendung von Diphtherie-Antiserum in Europa und In Nordamerika ist die Serumkrankheit heute ein weitaus geringeres Problem als früher, da Pneumokokken- und Meningokokken-Antiserum vollständig durch Chemotherapeutika ersetzt wird und eine aktive Immunisierung gegen Tetanus schrittweise eingeführt wird. Dies geschieht zusammen mit der Enzymmethode zur Herstellung von Antiserum und der zunehmenden Verwendung von menschlichem Antiserum.

13

ALLERGISCHE MANIFESTATIONEN: NEURITIS-SERUM

Serumneuritis

NEURITIS, meist vom Erb-Duchenne-Typ, betrifft die 5. und 6. Wurzel des Plexus brachialis und ist eine bekannte, wenn auch seltene Folge der Injektion von Pferdeserum. Die meisten Fälle wurden nach der prophylaktischen Gabe von Tetanus-Antiserum registriert. Ob dies daran liegt, dass Lähmungen nach therapeutischer Behandlung mit Diphtherie-Antiserum fast immer auf die Wirkung des Diphtherie-Toxins und nicht auf die des Antiserums zurückgeführt wurden; ob es daran liegt, dass Serumneuritis hauptsächlich Erwachsene befällt, die den Großteil der Patienten ausmachen, die Tetanus-Antiserum erhalten; oder ob es sich lediglich um einen statistischen Unterschied handelt, der sich aus der weitaus größeren Anzahl von Tetanus- als Diphtherie-Antiserum-Injektionen ergibt, ist schwer zu sagen. Wahrscheinlich ist an allen drei Erklärungen etwas Wahres dran.

Die Krankheit wurde nur langsam erkannt. Engelmann (1897) in Deutschland gilt allgemein als Erstbeschreiber des Falles. Angesichts der langen Inkubationszeit von 51 Tagen nach der ersten Antiseruminjektion, der Beteiligung des Beins statt des Arms und der raschen Genesung von nur einer Woche darf jedoch bezweifelt werden, dass es sich um eine echte Serumneuritis handelte. Sieben Jahre später beschrieb Grünberger (1904) einen ähnlichen Fall, der das Bein betraf und rasch abklang, jedoch mit einer deutlich kürzeren Inkubationszeit von 13 Tagen nach der ersten Injektion.

Der erste typische Fall wurde von Gangolphe (1908) bei einem Mann beschrieben, der an Tetanus erkrankte, aber erst am 15. Tag seiner Krankheit eine Antiserumbehandlung erhielt. Elf Tage später klagte er über Taubheitsgefühle im linken Arm. Die Untersuchung ergab, dass die Unterarmmuskulatur und insbesondere die Finger gelähmt waren. Es kam zu Gefühlsstörungen und einem Verlust der Reflexe. Der Patient erholte sich schließlich vollständig.

Thaon (1912) war offenbar der erste, der einen Fall nach prophylaktischer Tetanus-Antiserum-Gabe dokumentierte. Eine Neuritis entwickelte sich erst nach etwa einem Monat. Der rechte Arm, einschließlich der Schulterblattmuskulatur und des Musculus serratus magnus, war betroffen, und es kam zu Muskelatrophie. Die weitere Krankengeschichte des Patienten wird nicht berichtet.

In den Vereinigten Staaten beschrieb Richardson (1917) einen Fall von Polyneuritis, der drei Wochen nach der Heilung eines Patienten auftrat, der mehrere Dosen Tetanus-Antiserum erhalten hatte; und Dyke (1918) in England beschrieb einen Fall von rechtsseitiger Brachialneuritis, begleitet von Abmagerung, bei einem Schützen, der 15 Tage nach der ersten einer Serie von drei prophylaktischen Injektionen Tetanus-Antiserum auftrat.

In Frankreich berichtete Lhermitte (1919) über drei Fälle von Armlähmung mit schwerer Amyotrophie infolge der Beteiligung der fünften und sechsten Wurzel im Halsbereich. Es bestanden kaum Zweifel daran, dass das Tetanus-Antiserum dafür verantwortlich war. Sicard und Cantaloube (1923) berichteten über drei Fälle von Lähmungen der vom Radialnerv versorgten Armmuskulatur, die etwa zehn Tage nach einer Tetanus-Antiserum-Injektion auftraten.

Sie kamen zu dem Schluss, dass die Nervenfasern durch ein entzündliches Ödem in der Rille, in der sie beim Umwickeln des Oberarmknochens lagen, eingeengt worden waren.

Im Jahr 1924 beschrieben Sicard, de Gennes und Coste vier Fälle von Lähmungen der oberen Extremitäten nach der Injektion von Diphtherie- oder Tetanus-Antiserum und vermuteten, dass die Lähmung das Ergebnis einer Kompression der Nervenstämmen durch Ödeme sei, wenn diese aus der Wirbelsäule austreten.

Im selben Jahr gaben Blum und Pollet einen allgemeinen Überblick über die verschiedenen Manifestationen der Serumkrankheit; und Pollet lieferte eine hervorragende Übersicht, die sich speziell mit den neurologischen Manifestationen befasste. Er fand in der Literatur Aufzeichnungen über 25 Fälle von Polyneuritis nach Seruminjektion, davon 18 nach Tetanus-Antiserum und 4 nach Diphtherie-Antiserum. Es schien kein Zusammenhang zwischen der Stelle des ursprünglichen Traumas oder der Injektionsstelle und der betroffenen Nervengruppe zu bestehen.

Im Jahr 1925 widmete Petit in Nancy seine Doktorarbeit dem Thema „Les Névrites“ Postsérotherapiques“ analysierte er 39 Fälle und unterteilte sie in Fälle, bei denen vorwiegend motorische Störungen (21), sensorische Störungen (5) oder gemischte motorische und sensorische Störungen (13) auftraten.

A. Motorische Gruppe:

In dieser Gruppe treten motorische Störungen meist etwa am achten Tag auf und verursachen Ungeschicklichkeit bei bestimmten Bewegungen. Es folgen Paresen der Schulter und des Arms, anschließend schlaffe Lähmung und Muskelatrophie. Nicht alle Armmuskeln sind betroffen; manchmal beschränkt sich die Lähmung auf die Muskeln, die von einem einzelnen Nerv versorgt werden, zum Beispiel dem Radialisnerv. Den motorischen Störungen gehen subjektive Empfindungsstörungen wie Taubheitsgefühl und Ameisenlaufen in den letztlich betroffenen Bereichen voraus oder begleiten sie.

Die Schmerzen sind spontan, flüchtig, paroxysmal, stechend, manchmal unerträglich. Sie beginnen an einer bestimmten Stelle und breiten sich rasch aus, sodass sie die gesamte Extremität entlang der Hauptnervenstämmen betreffen. Die objektive Sensibilität bleibt erhalten. Normalerweise ist nur eine Extremität betroffen, die Erkrankung kann aber auch beidseitig sein oder gelegentlich alle vier Extremitäten betreffen. Die sensorischen Störungen dauern selten länger als eine Woche, können aber einen Monat anhalten. Die motorischen Störungen schleichen sich einige Tage, Wochen oder Monate lang ein, bevor sie allmählich zurückgehen. Muskeln, die praktisch ihre gesamte elektrische Reaktionsfähigkeit verloren haben, nie erholen.

B. Sensorisch-motorische

Gruppe : In dieser Gruppe sind neben der motorischen Lähmung sowohl die subjektive als auch die objektive Sensibilität betroffen. Die Schmerzen sind oft stark ausgeprägt. Objektiv gesehen liegen sensorische Störungen vor, sowohl oberflächliche als auch tiefe, die Berührungswärme und Schmerz betreffen. Ataxie der oberen und unteren Extremitäten ist manchmal gesehen.

C. Sensorische Gruppe

Diese Gruppe ist durch subjektive und objektive Sensibilitätsstörungen ohne begleitende motorische Probleme gekennzeichnet. Es können alle vier Gliedmaßen betroffen sein oder die Sensibilitätsstörungen sind lokal begrenzt und vorübergehend.

Petits Klassifikation folgt der von Pollet (1924) und unterliegt zu einer Starrheit, die in der Praxis nicht immer eingehalten wird. So ist beispielsweise bemerkenswert, dass Miller und Stanton (1954) etwa dreißig Jahre später zwar zwischen brachialer Radikulitis und Polyneuritis unterscheiden, jedoch keinen Unterschied zwischen der motorischen und der sensorischen Form machen.

In 37 von 39 Fällen, in denen Petit Informationen erhalten konnte Tetanus-Antiserum war für 27, Diphtherie-Antiserum für 3 verantwortlich,

Pneumokokken-Antiserum für 6, Streptokokken-Antiserum für 2 und Marmoreks Tuberkulose-Antiserum für 1. Die verwendeten Dosen betragen in zwanzig Fällen 10–12 ml, in elf Fällen 20–120 ml und in sechs Fällen bis zu 1340 ml.

Die Dosierungshäufigkeit variierte stark; manche Patienten erhielten mehrere Injektionen an einem Tag, andere zwei oder drei Injektionen im Abstand von ein bis zwei Tagen und manche täglich über mehrere Tage hinweg. Fast alle Injektionen erfolgten subkutan. Dreißig Patienten erhielten Serum zum ersten Mal, acht zum zweiten Mal und einer zum dritten Mal. Die Altersverteilung reichte von 20 bis 58 Jahren. 29 der Patienten waren männlich, zehn weiblich.

Petit konnte keinen einzelnen ätiologischen Faktor für die Prädisposition zur Neuritis finden; er war jedoch der Ansicht, dass die Lokalisation der Läsion durch die berufliche Tätigkeit des Patienten bestimmt wurde. So waren praktisch alle Männer an den Armen betroffen, die fünf Soldaten in seiner Fallstudie am rechten Arm. Drei Frauen hingegen, die als Bettenheberinnen arbeiteten und deren Unternerven monatelang eingeklemmt und gedehnt wurden, waren an den Beinen betroffen.

Bei der Diskussion der Pathogenese weist Petit die Erklärung von Sicard und Cantaloube (1923), wonach die Neuritis auf eine Kompression der Nervenstämme durch Ödeme an begrenzten Knochenstellen zurückzuführen sei, als rein hypothetisch zurück und kommt selbst zu dem Schluss, dass die Ursache die Toxizität des Serums sei, das auf ein geeignetes Subjekt einwirkt. Dies ist ungefähr so aufschlussreich wie die Erklärung zur Wirkungsweise von Morphin, die Molière in seiner Satire auf die Ärzteschaft zitiert.

Kennedy (1929) verzeichnete fünf Fälle, drei nach Tetanus-Antiserum und zwei nach Streptokokken-Antiserum, Bourrat (1929) berichtete von einem Fall nach Tetanus-Antiserum und Bourguignon (1931) von einem Fall nach Diphtherie-Antiserum.

Allen (1931) berichtete von einem Fall, der zwölf Tage nach einer Injektion eines Antiskarlatinserums auftrat, und überprüfte 36 Fälle in der Literatur. Er stellte fest, dass die typische Anamnese eine Serumkrankheit war, die 5–10 Tage nach der Injektion auftrat und durch allgemeine Urtikaria, Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen sowie Glieder- und Gelenkschmerzen gekennzeichnet war. Zwei bis fünf Tage später wurden die Schmerzen stark, intermittierend und stechend. Sie dauerten zwei Tage bis einen Monat an. Muskelschwäche und -schwund traten früh auf. Reflexe waren vermindert oder ganz verschwunden, und es wurden Veränderungen der elektrischen Reaktivität der Muskeln beobachtet. Eine Verbesserung der motorischen Funktion trat in der Regel mit Abklingen der Schmerzen ein, eine vollständige oder fast vollständige Genesung trat jedoch erst nach 1–18 Monaten ein. In 23 von Allens Fällen war die Neuritis radikulär, d. h. die 5. und 6. Halsnervenwurzel waren betroffen. In weiteren sechs Fällen war nur ein Nerv betroffen. Die übrigen dreizehn Fälle gehörten zum polyneuritischen Typ und waren gekennzeichnet durch allgemeine Schmerzen, Schwerfälligkeit der Gliedmaßen, motorische Schwäche, ataktischen oder steppenden Gang sowie verminderte Sehnenreflexe und Sensibilität im distalen Teil der Gliedmaßen. Darüber hinaus wurden sechs Fälle vom zerebralen Typ beschrieben; diese werden unter „Serumenzephalitis“ (S. 206) behandelt.

Young (1932) berichtete erneut über 40 Fälle und fügte einen eigenen Fall hinzu. Darüber hinaus berichtete er über sieben Fälle des zerebralen Typs und drei Fälle nach Typhus- oder Staphylokokkenimpfungen (siehe Kapitel 14). Er stellte fest, dass Polyneuritis, obwohl nicht selten, praktisch nie zu einer Lähmung der unteren Extremitäten führte; die oberen Extremitäten waren am anfälligsten. Er bezweifelte, dass eine Einengung der Nervenwurzeln durch Ödeme alle Fälle erklären könne, da in einigen Fällen Lähmungen ohne Serumkrankheit auftraten.

Wilson und Hadden (1932) beschrieben sechs Fälle, vier nach Tetanus-Antiserum und zwei nach Diphtherie-Antiserum; und Bennett (1939) fünf

Fälle, vier vom radikulären brachialen Typ und einer mit partieller Radialislähmung. Bennett gab an, dass in den letzten dreißig Jahren etwa 115 authentische Fälle in der Literatur beschrieben wurden. Er sagte, dass die meisten Patienten zwar rechtzeitig genesen, aber bei etwa 20 Prozent eine bleibende Schwäche und Atrophie zurückblieb. Er vertrat die Ansicht, dass die Neuritis auf ein perineurales Ödem zurückzuführen sei, das zu einer ischämischen Lähmung der Nervenstämmen oder peripheren Nerven führe. Eine Kompression könne in den Zwischenwirbellochern, den Knochenfurchen oder den perineuralen Hüllen der Wurzeln oder Nerven auftreten.

Elsässer (1942) in Bonn beschrieb fünf Fälle von Polyneuritis, die nach Injektion eines Antiserums auftraten; auf zwei weitere ging er in einem Nachtrag ein. In einem Fall war die Hälfte des Zwerchfells aufgrund einer Beteiligung des Nervus phrenicus gelähmt, und in einem anderen Fall wurde eine Tetraplegie vom Typ Landry beobachtet. Bei der Durchsicht der Literatur fand er Aufzeichnungen über 30 Fälle in Deutschland zwischen 1927 und 1942 und schätzte, dass weltweit insgesamt etwa 200 Fälle gemeldet worden sein müssen. Bei einer Analyse von 120 Fällen, einschließlich der deutschen Fälle, stellte er bei 58 Fällen eine Lähmung des Oberarmplexus fest, bei 20 eine Lähmung der Armmuskulatur und bei 2 eine der Beinmuskeln, bei 4 eine ausgedehnte periphere Lähmung, bei 17 eine Lähmung der Hirnnerven, bei 3 eine Lähmung des Zwerchfells, bei 15 eine Störung des zentralen Nervensystems und in einem Fall eine Nebenniereninsuffizienz. Drei der Fälle endeten tödlich, da der Tod auf dem Höhepunkt einer Lähmungskrankung vom Typ Landry eintrat. Grob gesagt handelte es sich bei drei Sechsteln der Fälle um Lähmungen des Schultergürtels, bei einem Sechstel kamen neben der Lähmung des Schultergürtels noch weitere Lähmungen vor, bei einem Sechstel lagen umschriebene Lähmungen ohne Oberarmlähmung vor; und bei dem verbleibenden Sechstel lag eine ausgedehnte Lähmung vor, oft vom Typ Landry. Die endgültige Prognose war gut, obwohl die vollständige Genesung in einigen Fällen viele Jahre dauerte.

Kojis (1942), der einen langen Artikel über die Serumkrankheit verfasste, erwähnte, dass unter 16.000 aufeinanderfolgenden Patienten, die im Willard Parker Hospital in New York behandelt wurden, nur ein Fall von Serumneuritis auftrat. Wie viele von ihnen Seruminjektionen erhalten hatten, wird jedoch nicht angegeben. Hughes (1944) berichtete über zwei Fälle nach Tetanus-Antiserum, und Mishkin (1949) berichtete über einen Fall bei einem Mann, dessen Hauttest auf Antiserum negativ ausfiel. Garvey (1953) berichtete über eine Serie von 20 Fällen nach der Gabe von Tetanus-Antiserum, von denen zwei mit begleitenden zerebralen Symptomen einhergingen. Er wies darauf hin, dass die Schmerzen bei einer Serumneuritis oft so stark sind, dass die frühen Lähmungserscheinungen maskiert werden.

Miller und Stanton (1954) lieferten eine hilfreiche Übersicht über neurologische Komplikationen nach Impfstoff- und Serumbehandlung. Die Häufigkeit neurologischer Syndrome nach Serumbehandlung in 100 ausreichend dokumentierten Fällen war wie folgt:

- (a) Radikulitis, einschließlich Plexitis brachialis, 74 Fälle; (b) Polyneuritis und Guillain-Barré-Syndrom (Polyradikuloneuritis), 10 Fälle; (c) Landry-Lähmung und Myelitis, 6 Fälle; (d) zerebrale und meningeale Formen, einschließlich Optikusneuritis, 10 Fälle.*

Sie selbst beschrieben vier Fälle einer beidseitigen zervikalen Radikulitis bzw. Polyradikulitis, die nach der Verabreichung von Tetanus-Antiserum auftraten.

* Zur Definition des Guillain-Barré-Syndroms und der Landry-Lähmung siehe Leneman (1966).

Dickey (1955) beschrieb zwei Fälle von Serumneuritis nach Tetanus-Antiserum. In einem dieser Fälle waren der Deltoid-, Bizeps- und Trizepsmuskel des linken Arms betroffen, obwohl das Serum in den rechten Arm injiziert worden war.

Arm. Im zweiten Fall, bei dem zu den Symptomen einer brachialen Radikulitis noch eine diffusere Polyneuritis hinzukam, traten eine Woche nach der Injektion unerträgliche Schmerzen in Schultern und Nacken auf, und die Arme, die teilweise gelähmt waren, blieben schmerzhaft. In beiden Fällen trat über viele Monate hinweg eine allmähliche Besserung ein.

Bardenwerper (1962) stellte in seiner Literaturrecherche fest, dass etwa 130 Fälle von Neuritis waren nach der Anwendung von Tetanus-Antiserum bei Pferden aufgetreten. Er fügte einen eigenen Fall hinzu. Sein Artikel, wie auch der von Miller und Stanton (1954), kann für weitere Hinweise zu diesem Thema herangezogen werden. Schließlich beschrieb Freeman (1963) einen Fall von Serumneuritis mit Muskelatrophie, der nach einer einfachen Testdosis von 175 Einheiten Tetanus-Antiserum auftrat.

DISKUSSION

Die Inkubationszeit einer Serumneuritis beträgt etwa 7 bis 14 Tage. Sie geht häufig, aber nicht immer, mit Symptomen einer Serumkrankheit einher – Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, Urtikaria, Ödeme, Arthralgie. Die Intensität der Neuritis entspricht nicht unbedingt der der Serumkrankheit. Die Herkunft des Serums, ob von Pferden, Schafen oder Rindern, und die Art des Antitoxins, ob gegen Diphtherie, Tetanus, Scharlach oder andere Krankheiten, scheinen unerheblich. Die neuritische Lähmung, die mit starken Schmerzen beginnt, ist meist symmetrisch und betrifft die Muskeln des Schultergürtels und des Oberarms (Germer 1965). Die Muskeln der unteren Extremitäten sind selten betroffen.

Die Häufigkeit einer Neuritis nach Seruminjektion ist schwer zu ermitteln. Wahrscheinlich wurde nur ein kleiner Teil der Fälle in der Literatur beschrieben; und es scheint keine Möglichkeit zu geben, die Gesamtzahl der in den letzten 70 Jahren verabreichten Antiseruminjektionen zu ermitteln. Die Tatsache, dass weltweit jährlich mehrere Millionen Dosen Antiserum verabreicht werden müssen und die Gesamtzahl der registrierten Fälle von Serumneuritis wahrscheinlich 200 nicht übersteigt, deutet jedoch darauf hin, dass diese Komplikation vergleichsweise selten ist und vielleicht einmal im Verlauf von 5–10 Millionen Injektionen auftritt; dies könnte jedoch durchaus eine Unterschätzung sein. Bemerkenswert ist, dass periphere Neuritis nach Seren deutlich häufiger auftritt als nach Impfungen, neurologische Folgeerscheinungen des zentralen Nervensystems hingegen häufiger nach Impfungen als nach Seren.

Ob Neuritis nach Diphtherie- oder Tetanusfällen auf das Antiserum oder das Bazillentoxin zurückzuführen ist, lässt sich nicht einfach sagen. Im ersten dokumentierten Fall einer Neuritis nach Behandlung mit Tetanus-Antiserum stellte Engemann (1897) fest, dass die nervösen Symptome erst 51 Tage nach der ersten Injektion auftraten. Dies ist eine sehr lange Inkubationszeit für Serumneuritis, gemessen an der Inkubationszeit bei Patienten, die nur prophylaktisch Serum erhalten hatten.

Die Möglichkeit, dass neuritische Läsionen durch das Bazillentoxin verursacht werden Die Annahme, dass dies eher durch das Antiserum als durch das Antiserum verursacht wurde, wird durch die Beobachtung von Kollmann (1899) bei einem Mann mit schwerer Neuritis der Beine untermauert, der sich ohne Antiserum von Tetanus erholt hatte. Ein ähnlicher Fall wurde von Hnáték (1905) bei einer Frau beschrieben, die ohne Antiserum behandelt wurde und in der vierten Woche, gerade als es ihr besser ging, an einer Brachialneuritis litt. Eine solche Erklärung wird jedoch kaum die weitaus zahlreicheren Fälle von Patienten erklären, denen Antiserum prophylaktisch verabreicht wird und die nie an Tetanus selbst erkrankten. Man könnte argumentieren, dass in diesen Fällen eine echte Infektion mit Tetanussporen stattfand und dass sich im Gewebe Toxin in einer Menge bildete, die ausreichte, um

Nervenschädigungen, die jedoch aufgrund der neutralisierenden Wirkung des Antitoxins nicht ausreichen, um einen manifesten Tetanus hervorzurufen.

Die meisten Beobachter sind der Ansicht, dass Serumneuritis eine Manifestation einer Allergie ist, hauptsächlich weil sie selten ohne Serumkrankheit auftritt und weil die übliche Inkubationszeit von 4 bis 12 Tagen der normalen immunologischen Reaktion von Allergiepateinten entspricht. Wenn diese Ansicht richtig ist, scheint es wahrscheinlich, dass der Mechanismus der Entstehung der Neuritis eine Verengung durch Ödeme der Nervenwurzeln ist, wenn diese aus der Wirbelsäule austreten, wie von Sicard und Cantaloube (1923) vorgeschlagen, oder ein Ödem, das zwischen den Faserbündeln in den Hauptnervenstämmen auftritt, wie von Sézary und Dessaint (1923) vorgeschlagen, d. h. ein interfaszikuläres im Gegensatz zu einem perineuralen Ödem. Roger, Poursines und Recordier (1934) fanden Ödeme, kleine Blutungen und interstitielle Neuritis des Gehirns, des Rückenmarks und der Nervenwurzeln; und Scheinker (1947) stützen in einer Studie über häufig tödlich verlaufende Fälle von infektiöser Polyneuritis und einer Strangulation der Nerven an ihren Austrittspunkten aus der Dura Mater diese allgemeine Auffassung.

Eine alternative Erklärung besagt, dass Serumneuritis lediglich ein Beispiel für die akute Brachialradikulitis oder das „Schultergürtelsyndrom“, wie Spillane (1943) es nennt, ist, das in leichter epidemischer Form oder gelegentlich nach scheinbar auslösenden Faktoren wie chirurgischen Eingriffen, Infektionen, Unfällen oder Kälte- und Regeneinwirkung auftritt. Wyburn-Mason (1941) sah am Queen's Square Hospital in London innerhalb von acht Monaten 42 Fälle von Brachialneuritis und erwähnte, dass Dr. J. Purdon Martin eine ähnliche Fallserie gesehen hatte. Spillane (1943) analysierte 46 Fälle und kam zu dem Schluss, dass die wesentliche Läsion eher die peripheren Nerven und nicht den Plexus brachialis oder die Nervenwurzeln betraf. Turner (1944) beschrieb 36 Fälle, die 2-10 Tage nach einem seiner Ansicht nach auslösenden Faktor auftraten. und Parsonage und Turner (1948), die zwischen 1941 und 1945 136 Fälle in der Armee beobachteten, argumentierten, dass die klinische Ähnlichkeit dieser Fälle mit denen der Serumneuritis so groß sei, dass man davon ausgehen müsse, dass sie dieselbe Ätiologie aufweisen.

Was auch immer die Erklärung sein mag, es besteht kein Zweifel, dass die Brachialneuritis zu den schwerwiegenderen Risiken der Serumverabreichung gezählt werden muss. Die Krankheit ist nicht nur extrem schmerzhaft und oft durch eine lange Phase der Muskelschwäche gekennzeichnet, sondern hinterlässt in etwa 20 Prozent der Fälle auch dauerhafte Schwäche oder Lähmung.

ALLERGISCHE MANIFESTATIONEN: POST-IMPfung NEURITIS

Neuritis nach Impfung

Wie bereits erwähnt, treten Neuritis nach Impfungen weitaus seltener auf als nach Serumbehandlungen, möglicherweise aufgrund der wesentlich geringeren Menge an injiziertem Antigenmaterial. Die meisten neurologischen Komplikationen nach Impfungen sind myelitischer oder enzephalitischer Art (siehe S. 157).

Jumentié (1916) war offenbar der Erste, der einen Fall von Neuritis nach einer Impfung beschrieb. Ein 34-jähriger Soldat erhielt im Januar 1915 zwei Injektionen Typhusimpfstoff und drei Monate später zwei weitere. Am selben Tag der zweiten Injektion litt er unter Schulterschmerzen. In den nächsten Tagen breiteten sich die Schmerzen in die Knie und andere Gelenke der unteren Extremitäten aus. Ein Jahr später lag er immer noch im Krankenhaus und erhielt die Diagnose Polyneuritis. Es lag keine Lähmung vor, aber die Tiefensensibilität war gestört, der Gang war ataktisch und die Bewegungen langsam und unsicher. Sowohl im Stehen als auch im Sitzen machte sich ein Gleichgewichtsverlust bemerkbar. Die Schmerzen traten intermittierend auf, waren teils muskulär, teils periartikulär, verschlimmerten sich beim Gehen, reagierten nicht auf Behandlung und waren so schlimm wie zu Beginn der Krankheit. Zusätzlich war der Sympathikus betroffen.

Es kam zu starkem Schwitzen der rechten Gesichtshälfte und der linken Hand, einem Exophthalmus rechts und einer Lähmung des inneren geraden Muskels des linken Auges.

Drei Jahre später berichtete Preti (1919) in Italien über zwei Fälle. Im ersten Fall Ein Soldat erhielt eine Einzeldosis Typhusimpfung. Es folgte eine schwere lokale und konstitutionelle Reaktion mit Fieber, das über eine Woche anhielt. In der dritten Nacht erwachte der Patient und stellte fest, dass er blind war. Die Blindheit hielt zehn Tage an, danach sank das Fieber und der Patient erlangte sein Sehvermögen teilweise zurück. Bei einer Untersuchung sechs Monate später war er immer noch teilweise blind. Die ophthalmologische Diagnose lautete Optikusneuritis, gefolgt von partieller Atrophie. In Pretis zweitem Fall erhielt ein Soldat im Abstand von zehn Tagen zwei Dosen eines Typhus-Paratyphus-Impfstoffs. Nach der zweiten Injektion erlitt er eine heftige konstitutionelle Reaktion, die vier Tage anhielt. Zwei Wochen später begannen wiederkehrende Krämpfe im linken Arm und im Gesicht. Einmal weiteten sie sich aus und gingen mit Trismus, blutigem Speichelfluss, dem Ausfall der Schädelreflexe und Bewusstlosigkeit einher.

Bei einer Untersuchung ein Jahr später war der linke Arm schwach und litt unter häufigen Krämpfen, die auf eine Reizung in der rechten unteren Rolandozone zurückgeführt wurden. Keiner dieser Fälle war eine periphere Neuritis, sie werden jedoch aufgrund ihres historischen Interesses hier aufgeführt.

Kennedy (1929) berichtete in den USA über einen Fall von Polyneuritis bei einem 34-jährigen Mann. Am Tag nach seiner zweiten Typhus-Impfung zeigte der Patient eine schwere Reaktion, die aus hohem Fieber und Urtikaria bestand. Taubheitsgefühle in den Füßen traten auf, breiteten sich langsam bis zur Taille aus und betrafen später die Finger. Es kam zu Problemen beim Fokussieren in der Nähe, einer unvollständigen Handschuh- und Strumpfnarkose, einem schwachen und ungeschickten Griff und extremer Müdigkeit. Diese Symptome hielten acht Wochen an, bevor sie allmählich zurückgingen.

Allen (1931) berichtete von einem Fall einer Neuritis nach einer Typhusimpfung. Young (1932) zwei Fälle nach Typhusimpfung und ein Fall nach

Staphylokokken-Impfstoff. Robinson (1937) beschrieb einen Fall einseitiger schlaffer peripherer Lähmung, der vier Tage nach der zweiten Dosis des TAB-Impfstoffs auftrat. Beide Injektionen erfolgten in den Deltamuskel – die zweite rechts –, doch die Lähmung betraf die Muskeln des linken Beins und führte zu einem Fallfuß. Drei Monate lang zeigte sich unter Physiotherapie keine Besserung, danach trat eine schnelle und vollständige Heilung spontan ein. In diesem Fall traten weder Fieber noch Muskelschmerzen auf und es traten keine Veränderungen der Zerebrospinalflüssigkeit auf.

Hughes (1944) berichtete über vier Fälle, einen nach Tetanustoxoid- und drei nach TAB-Impfung. Der Fall nach Tetanustoxoid begann zehn Tage nach der letzten einer Reihe von Injektionen und war durch undeutliche Sprache, nystagmoidale Augenbewegungen und Hemiparese links gekennzeichnet. Der Patient hatte sich bei einer Untersuchung vier Monate später nur teilweise erholt. Ein Patient, der intravenös TAB zur Behandlung von Gonorrhoe erhielt, litt zehn Tage später an einer rechtsseitigen Muskellähmung; er erholte sich innerhalb von drei Monaten. Zwei Patienten, denen prophylaktisch TAB verabreicht wurde, erkrankten 10 bzw. 14 Tage später an einer radikulären Brachialparese, die eine Schwäche der Schultermuskulatur verursachte. Einer erholte sich vollständig, der andere jedoch nicht, da er Muskelschwund zeigte. Es ist wahrscheinlich, aber nicht ausdrücklich erwähnt, dass alle drei Patienten, denen der TAB-Impfstoff verabreicht wurde, zuvor prophylaktisch mit diesem Impfstoff geimpft worden waren. Peacher und Robertson (1945) berichteten ebenfalls von einem Fall einer rechtsseitigen Brachialparese, begleitet von Schmerzen und Parästhesien, die bei einem Soldaten eine Woche nach einer verstärkenden Dosis TAB-Impfstoff auftraten; die Untersuchung ergab eine Atrophie der Schultermuskulatur.

Miller und Stanton (1954), deren Übersicht über die neurologischen Folgen Die Autoren der prophylaktischen Impfung sollten zu Rate gezogen werden. Sie haben zwölf Fälle von Radikulitis, Plexitis oder Mononeuritis nach TAB-Impfung sowie acht Fälle von Polyneuritis und Guillain-Barré-Syndrom dokumentiert. Sie verweisen auf eine noch größere Zahl von Fällen, in denen das zentrale Nervensystem betroffen war (siehe S. 194). Sie vertreten die Ansicht, dass all diesen neurologischen Komplikationen eine anaphylaktische Überempfindlichkeit zugrunde liegt.

Ein Fall von Brachialneuritis am Tag nach einer dritten Injektion Berglund (1963) beschreibt eine Infektion mit Salks Poliomyelitis-Impfstoff bei einer 45-jährigen Frau. Betroffen war der Arm, in den die Injektion verabreicht worden war. Berglund berichtet von einer schweren lokalen Reaktion an der Injektionsstelle. Weder im Stuhl noch in der Zerebrospinalflüssigkeit konnten pathogene Erreger nachgewiesen werden.

Nach einer Impfung gegen Diphtherie wurden einige Fälle von Lähmungen, die offenbar durch eine Neuritis verursacht wurden, registriert; sie wurden von van Ramshorst und Ehrengut (1965) gesammelt und tabellarisch erfasst. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass ihre Zahl unterschätzt und viele Fälle als rein zufällig angesehen wurden. Klinisch zeigten sie meist Augen-, Gaumen-, Gesichts- und Unterschenkellähmungen, wie sie bei den natürlichen Komplikationen der Krankheit selbst auftreten.

DISKUSSION

Es wäre korrekter, die soeben beschriebenen Fälle als neurologische Komplikationen der Impfbehandlung zu bezeichnen, denn als postvazinale Neuritis. In einigen Fällen waren die Hirnnerven und das Gehirn betroffen. Nur wenige litten an einer Neuritis der peripheren Nerven. Da nur so wenige dieser Fälle gemeldet wurden, sind verallgemeinernde Aussagen schwierig. Wie bei der Serumneuritis vergehen nach der Injektion in der Regel 7–10 Tage, bis nervöse Symptome auftreten. Es liegt zwar keine Serumerkrankung vor, aber eine schwere konstitutionelle Reaktion scheint recht häufig zu sein. Fälle treten offenbar häufiger nach einer zweiten als nach einer ersten Injektion auf.

Kinder bleiben, wie bei einer Serumneuritis, verschont. Die Ätiologie dieser Fälle ist unklar, es liegt jedoch nahe, dass eine Allergie eine Rolle spielt.

ALLERGISCHE MANIFESTATIONEN:
Enzephalomyelitis nach
POCKENIMPfstoff

Postvaksinale Enzephalomyelitis

Geschichte. Die Literatur zu diesem Thema ist umfangreich, und es erscheint nicht gerechtfertigt, hier mehr als einen allgemeinen Überblick über die Ergebnisse zu geben. Die frühen Arbeiten sind im Bericht (1925) des Andrewes-Komitees und in den beiden Berichten (1928b, 1930) des Rolleston-Komitees für Impfung zusammengefasst, das 1926 vom Gesundheitsministerium eingesetzt wurde. Neuere Übersichtsarbeiten stammen von Thompson (1931), Stuart (1947), Conybeare (1948, 1964), Winkle und Salchow (1956), de Vries (1960), Weber und Lange (1961), Herrlich, Ehrengut und Schleussing (1965a) sowie Buchwald (1965).

Wann erstmals nervöse Komplikationen bei der Impfung auftraten, ist zweifelhaft. Laut Kaiser und Zappert (1938) ist die postvaksinale Enzephalomyelitis kein neues Phänomen. In Böhmen traten 1801 und 1802 unter 10.090 gegen Pocken geimpften Personen 35 Fälle einer Erkrankung des zentralen Nervensystems auf; bereits 1768 wurden Fälle nach Variolation von einem Wiener Arzt, Dr. Rechberger, beschrieben. In den ersten sechs oder sieben Jahrzehnten des 19. Jahrhunderts hörte man wenig von der Krankheit. Lenz und Gins (1927) sowie Winkle und Salchow (1956) führen dies auf die abnehmende Virulenz des Vacciniavirus infolge wiederholter Arm-zu-Arm-Übertragung und auf die Zugabe von Glycerin zurück, die Müller 1866 zum Schutz des Impfstoffs vor Bakterien- und Schimmelkontamination empfahl. (Es sei darauf hingewiesen, dass laut Collier (1954) der englische Arzt Cheyne 1850 als Erster die Verwendung von Glycerin zu diesem Zweck befürwortete.) Die glycerinierte Lymphe wurde bei Raumtemperatur aufbewahrt und verlor einen Großteil ihrer Virulenz. Die Wiederherstellung der Virulenz wurde durch abwechselnde Kaninchen- und Kälberpassagen sichergestellt, die indirekt als Ergebnis der Arbeit von Calmette und Guérin (1901) an Kaninchen eingeführt wurden. Da Lymphe durch abwechselnde Passage und frühe Entnahme hochvirulent ist, behaupten Winkle und Salchow, dass postvaksinale Enzephalitis häufiger auftritt als zuvor.

Comby (1907) in Frankreich scheint der erste gewesen zu sein, der die Geschichte eines Einzelfalls aus dem Jahr 1905 ist unklar. Winkelmann und Gotten (1935) zufolge soll Westphal in Deutschland 1874 einen tödlichen Fall einer disseminierten Myelitis nach einer Impfung gemeldet und die Autopsieergebnisse beschrieben haben. (Ich konnte diese Aussage nicht bestätigen. Westphal (1874, 1876) beschrieb sieben Fälle von Myelitis, von denen zwei nach Pocken auftraten. Ich kann jedoch keinen Hinweis auf einen Fall nach einer Impfung finden.)

Auf Combys Bericht folgte 1912 ein Fall im Londoner Krankenhaus, der von Turnbull untersucht wurde (siehe Turnbull und McIntosh 1926), und im selben Jahr ein weiterer in Frankfurt am Main (Bericht 1959a). 1926 beschrieben Turnbull und McIntosh sieben Fälle – einen im Jahr 1912 und sechs in den Jahren 1922 und 1923 – und gaben einen klaren Überblick über das klinische Bild und die histologischen Veränderungen. Unterdessen hatte Lucksch (1924) in Prag drei tödliche Fälle aus dem Jahr 1923 beschrieben; und Bastiaanse (1925) in den Niederlanden hatte insgesamt 34 Fälle aus dem Jahr 1924 und die

Anfang 1925. In England berichteten Winnicott und Gibbs (1926) über einen eigenen Fall und gaben kurze Berichte über 43 weitere Fälle, die in der Weltliteratur erschienen. Das Andrewes-Komitee (Bericht 1925) untersuchte 63 Fälle in England und Wales, das Rolleston-Komitee (Bericht 1928b) 30 Fälle und das Rolleston-Komitee (Bericht 1930) weitere 90 Fälle.

Im Jahr 1927 wurde die Krankheit in Österreich meldepflichtig, und bis 1935 wurden dort insgesamt 270 Fälle gemeldet, von denen 240 als echt angesehen wurden (Kaiser und Zappert 1938).

Obwohl Lucksch (1924) die Krankheit zunächst mit der in den 1920er Jahren verbreiteten Encephalitis lethargica verwandt sah und McIntosh (siehe Bericht 1928b, McIntosh und Scarff 1930) eine durch Impfstoffe hervorgerufene Infektion des zentralen Nervensystems vermutete, stellte sich bald heraus, dass die charakteristischen Läsionen histologisch nicht von denen bei Enzephalitis nach Variola, Varizellen, Masern und Grippe zu unterscheiden waren (Perdrau 1928, Greenfield 1930, Lucksch 1932). Der wiederholte erfolglose Nachweis des Vacciniavirus im Gehirn typischer Fälle führte zu dem Schluss, dass Enzephalitis nach Vaccinia und bestimmten anderen Virusinfektionen entweder auf die Aktivierung eines unbekanntes Virus oder auf eine allergische Sensibilisierung zurückzuführen sei (Bericht 1928b). Arbeiten der letzten Jahre tendierten eher zur zweiten Alternative.

Histologische Erscheinungen. Die charakteristischen Läsionen einer postvakzinalen Enzephalitis wurden erstmals von Turnbull und McIntosh (1926) klar beschrieben. Sie wiesen (a) auf die Anzahl und Größe der Zonen extraadventitialer perivaskulärer Infiltration hin, im Gegensatz zu den normalen, scharf abgegrenzten, oft auf eine einzige Zellreihe beschränkten Gefäßhüllen innerhalb der Adventitia; und (b) auf die breiten perivaskulären Erweichungszonen in der weißen Substanz, wo die Zellinfiltration vergleichsweise gering war. Sie stellten fest, dass die graue und weiße Substanz sowohl der Großhirnrinde als auch des Rückenmarks, insbesondere der Brücke sowie des lumbalen und oberen Kreuzbeinmarks, stark betroffen war. Sie wiesen darauf hin, dass sich diese Läsionen von denen bei Poliomyelitis und, wenn auch in geringerem Maße, von denen bei Encephalitis lethargica unterschieden.

Perdrau (1928) bestätigte diese Ergebnisse und kam zu dem Schluss, dass die charakteristische Läsion einer postvakzinalen Enzephalitis eine perivaskuläre Demyelinisierung sei, die seiner Ansicht nach den Erweichungsbereichen von Turnbull und McIntosh entspreche.

Ergänzend kann man sagen, dass die Meningealenzündung gering ist und unregelmäßig; dass die Nervenzellen selbst wenig betroffen sind; dass eine fortgeschrittene Neuronophagie fehlt; dass die perivaskuläre Demyelinisierung der Markscheiden mit einer Zerstörung der Achsenzylinder einhergeht; dass die perivaskulären Räume viele Lymphozyten und die demyelinisierten Bereiche Lymphozyten und hoch pleomorphe Mikroglia enthalten; und dass ähnliche Läsionen bei den Enzephalitiden nach einer Infektion auftreten (siehe Perdrau 1928, Greenfield 1930, Sjövall 1932, Hurst 1953).

De Vries (1960) vertritt kürzlich die Ansicht, dass die postvakzinalen Enzephalitis mehrere pathologisch unterschiedliche Erkrankungen des Zentralnervensystems umfasst. Er unterteilt die Fälle in zwei große Gruppen: Die erste Gruppe, die der demyelinisierenden Form von Turnbull und McIntosh (1926) entspricht, wird von ihm als „perivenöse“ oder „mikrogliale Enzephalitis“ bezeichnet. Er sagt, dass sie nach einer Vaccinia-Infektion häufiger auftritt als nach allen natürlichen Infektionskrankheiten im Kindesalter. Ihre Hauptmerkmale sind die perivenöse Demyelinisierung und die Mikroglia-Proliferation im demyelinisierten Bereich, mit oder ohne leichte Veränderungen der Gefäßwand.

Es besteht eine leichte diffuse Infiltration der Pia Mater mit Lymphozyten, eine marginale Gliose, das Fehlen polymorphkerniger oder roter Blutkörperchen und höchstens ein leichtes und unauffälliges Ödem.

In der zweiten Gruppe hingegen waren die Veränderungen im Gehirn. Die häufigsten Erkrankungen von Säuglingen unter zwei Jahren sind vaskulärer Natur und umfassen eine allgemeine Hyperämie des Gehirns, allgemeine oder perivaskuläre Ödeme, eine leichte lymphozytäre Infiltration der Hirnhäute und einiger perivaskulärer Räume, ausgedehnte degenerative Veränderungen der Ganglienzellen und gelegentlich perivaskuläre Blutungen. Diese Erkrankung bezeichnet er als „Enzephalopathie“. De Vries betrachtet die Ätiologie dieser beiden Hauptformen als unterschiedlich (siehe S. 174). Dies gilt auch für Keuter (1960) sowie Weber und Lange (1961).

Andere Formen der Enzephalitis, wie die subakute Leukoenzephalitis von van Bogaert, wurden nach einer Pockenimpfung beschrieben, aber die geringe Zahl an Fällen lässt keine sicheren Schlussfolgerungen hinsichtlich Ursache und Wirkung zu (siehe Caruso, Minicuci und Conti 1964).

Klinische Merkmale. Bei der perivenösen demyelinisierenden Mikrogliaenzephalitis nach Impfung bei Personen über zwei Jahren beginnt die Krankheit meist abrupt mit Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen, Unwohlsein und Appetitlosigkeit, gefolgt von Symptomen wie Bewusstlosigkeit, Amnesie, Verwirrtheit, Desorientierung, Unruhe und Delirium, Schläfrigkeit, Krämpfen und Koma, mit Inkontinenz oder Harnverhalt, hartnäckiger Verstopfung und manchmal Meningismus. Lähmungen, falls sie auftreten, betreffen meist die oberen Neuronen. Die Rückenmarksflüssigkeit zeigt eine lymphozytäre Reaktion und einen Anstieg des Proteins. Die Letalitätsschwankt um 35 Prozent. Bei tödlichen Fällen tritt der Tod meist innerhalb einer Woche ein. Bei überlebenden Patienten setzt die Genesung oft innerhalb weniger Tage ein und ist innerhalb von zwei Wochen abgeschlossen. Dauerhafte Folgeschäden sind selten (Bastiaanse 1925, Kaiser und Zappert 1938, Greenberg 1948, Bericht 1944). Weber und Lange (1961) betrachten Somnolenz, Bewusstlosigkeit, Krämpfe, Lähmungen und meningeale Symptome als alleinige Anzeichen einer zerebralen Störung.

Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen und Unruhe spielen keine Rolle, da sie nicht von der normalen Impfreaktion zu unterscheiden sind.

Die Krankheit manifestiert sich in unterschiedlichen Formen (siehe Report 1944, Conybeare 1948, Report 1959a, Spillane und Wells 1964). Sie kann als akute Myelitis auftreten (Troup und Hurst 1930, Kaiser und Zappert 1938, Conybeare 1948, Spillane und Wells 1964), doch häufig werden die spinalen Symptome von denen einer Enzephalitis überlagert (Conybeare 1948). Manchmal dominieren meningeale Symptome – Kopfschmerzen, Nackensteifheit, Kopfretraktion –, obwohl Spillane und Wells (1964) diese Fälle eher als Meningismus infolge einer Virämie denn als echte Enzephalitis werten würden. Fälle einer echten Meningoenzephalitis können jedoch vorkommen (Vondarev 1964, Spillane und Wells 1964). Epilepsie kann auch durch Impfungen ausgelöst oder provoziert werden (Spillane und Wells 1964, Vondarev 1964).

Die Differentialdiagnose einer postvazinalen Enzephalomyelitis gegenüber einer nach Impfung auftretenden Poliomyelitis ist nicht immer einfach. Ein akuter Krankheitsbeginn und das Auftreten häufiger Krämpfe, spastischer Läsionen oder anderer Pyramidensymptome sprechen für eine Enzephalitis (Min-Sen Li 1940, Bericht 1959a); die Diagnose kann jedoch nur durch eine virologische Untersuchung im Labor mit Sicherheit gestellt werden, wobei nach Polioviren im Stuhl und einem Anstieg neutralisierender Antikörper gesucht wird (Linneweh und Oehme 1957).

Es besteht kein Zweifel, dass die Krankheit oft falsch diagnostiziert wird. Gins (1933) zitierte 16 Fälle, die im Laufe des Lebens als postvazinale Enzephalitis angesehen wurden.

die sich bei der Autopsie als andere Ursachen herausstellten; und zahlreiche Forscher haben Fälle dokumentiert, bei denen die histologische Untersuchung des Zentralnervensystems die typischen Läsionen einer perivenösen demyelinisierenden Mikrogliaenzephalitis nicht aufwies. Einige dieser Fälle, die bei Säuglingen auftraten, könnten durchaus das gewesen sein, was de Vries (1960) als Enzephalopathie bezeichnet. Für eine Diskussion der Differentialdiagnose sei auf den Artikel von Herrlich, Ehrengut und Schleussing (1965a) verwiesen.

Die klinischen Manifestationen der *Enzephalopathie* bei Säuglingen unter zwei Jahren sind vielfältig. Die Erkrankung verläuft oft fulminant, und in über der Hälfte der Fälle kann es bereits am ersten Tag der zerebralen Manifestationen zum Tod kommen. Bei der Obduktion können verschiedene Läsionen festgestellt werden, beispielsweise Poliomyelitis, Meningokokken-Meningitis, Embolie, Sinusthrombose, Ödeme, Lungenentzündung, Enteritis oder Toxämie (de Vries 1960). Laut Spillane und Wells (1964) beginnt die Enzephalopathie oft explosiv mit Krämpfen; Hemiplegie und Aphasie sind häufig; die Amnesie ist kurz; die Rückenmarksflüssigkeit ist, obwohl unter erhöhtem Druck, oft normal; die Genesung ist häufig unvollständig, und der Patient bleibt mit Hirnschäden und Hemiplegie zurück. Ein Patient –

Ein drei Monate altes Mädchen, bei dem zu Lebzeiten eine postvaksinale Enzephalitis diagnostiziert worden war, starb nach der Obduktion und virologischen Untersuchung an einer akuten Virämie. Bis zum Morgen des neunten Tages schien die Impfreaktion normal zu verlaufen; dann starb das Kind innerhalb weniger Stunden plötzlich an Hyperthermie.

Vacciniaviren wurden aus Milz, Herz und Knochenmark isoliert, nicht jedoch aus dem Gehirn. Die Hirngefäße waren verstopft, das Gehirn zeigte jedoch keine Anzeichen einer Entzündung (Apostolov, Flewett und Thompson 1961).

Die Länge der *Inkubationszeit* bei post-vaccinal enzephalitischen Die Inkubationszeit von Hirnstörungen ist fraglich. Es wurde ein Zeitraum von 2 bis 34 Tagen angegeben, doch gibt es Grund, an der Echtheit von Fällen in den Extrembereichen zu zweifeln. Kaiser und Zappert (1938) schätzten den Zeitraum auf 5–15 Tage, wobei nur sehr wenige Fälle außerhalb dieses Bereichs lagen. Ihre Annahme wird durch die Studie von Weber und Lange (1961) nachhaltig untermauert. Diese Forscher analysierten die Inkubationszeit von 265 Fällen von Hirnstörungen nach Impfungen, die sowohl klinisch als auch pathologisch als ursächlich mit der Impfung in Zusammenhang gebracht werden konnten. Sie teilten die Fälle in drei Gruppen ein (Tabelle 3).

TABLE 3. Length of the incubation period in 265 cases of post-vaccinal cerebral damage (Weber and Lange 1961)

| Incubation period in days | Group I Primary vaccination Encephalopathy | | Group II Primary vaccination Post-vaccinal encephalomyelitis | | Group III Revaccination Post-vaccinal encephalitis No. of cases |
|---------------------------|--|-------|---|-------|---|
| | No. of cases | % | No. of cases | % | |
| 4 | 2 | 2.04 | 0 | — | 0 |
| 5 | 3 | 3.06 | 2 | 1.24 | 0 |
| 6 | 12 | 12.24 | 0 | — | 2 |
| 7 | 13 | 13.27 | 1 | 0.62 | 1 |
| 8 | 17 | 17.35 | 6 | 3.73 | 0 |
| 9 | 24 | 24.49 | 8 | 4.97 | 0 |
| 10 | 10 | 10.20 | 6 | 3.73 | 1 |
| 11 | 5 | 5.10 | 21 | 13.04 | 1 |
| 12 | 3 | 3.06 | 37 | 22.98 | 0 |
| 13 | 3 | 3.06 | 31 | 19.25 | 1 |
| 14 | 4 | 4.08 | 31 | 19.25 | 0 |
| 15 | 1 | 1.02 | 12 | 7.45 | 0 |
| 16 | 0 | — | 3 | 1.86 | 0 |
| 17 | 0 | — | 1 | 0.62 | 0 |
| 18 | 1 | 1.02 | 2 | 1.24 | 0 |
| Age up to 2 years | 96 | 98 | 7 | 4.3 | |
| Age over 2 years | 2 | 2 | 154 | 95.7 | 6 |
| <i>Total</i> | 98 | | 161 | | |

Es zeigt sich, dass 98 Prozent der Fälle bis zum Alter von zwei Jahren eine Enzephalopathie aufwiesen, während bei den über zweijährigen 95,7 Prozent eine echte Enzephalomyelitis auftrat. In der Gruppe der unter Zweijährigen betrug die mittlere Inkubationszeit $8,64 \pm 2,26$ Tage, in der Gruppe der über Zweijährigen $12,33 \pm 2,12$ Tage. Anders ausgedrückt: Bei den an Enzephalopathie erkrankten Fällen war die Inkubationszeit fast vier Tage kürzer als bei den an Enzephalomyelitis Erkrankten.

Auch hinsichtlich der Geschwindigkeit der Krankheitsentwicklung unterschieden sich die beiden Gruppen. Die durchschnittliche Zeit bis zum Tod nach der Impfung betrug $10,48 \pm 2,95$ Tage in Gruppe I und $16,26 \pm 3,89$ Tage in Gruppe II. Dies zeigt, dass die Krankheitsdauer nach Auftreten zerebraler Symptome bei Enzephalopathie kürzer war als bei Enzephalomyelitis. Die Inkubationszeit betrug jedoch in beiden Gruppen 4 bis 18 Tage. Die sechs Fälle nach der Wiederholungsimpfung wiesen ebenfalls eine Inkubationszeit innerhalb dieses Bereichs auf, zeigten jedoch pathologisch ein Bild, das sich in einigen Punkten von dem echter Enzephalomyelitis-Fälle unterschied.

Die Hirnnerven können am Enzephalitprozess beteiligt sein, gelegentlich sind sie jedoch auch betroffen, ohne dass eine andere Läsion des Gehirns oder des Rückenmarks vorliegt. Agarwal, Dayal und Agarwal (1963) beschrieben beispielsweise einen Fall von bilateraler Neuroretinitis bei einer Frau, der drei Tage nach der Wiederholungsimpfung auftrat und unter Kortikosteroidtherapie abklang. Weitere Anomalien konnten nicht festgestellt werden.

Neben Läsionen des zentralen Nervensystems, der peripheren Nerven betroffen sein können. In ihrer Studie von Spillane und Wells (1964) mit 39 Fällen einer neurologischen Störung nach einer Impfung litten fünf Patienten an Polyneuritis und zwei an einer Brachialneuritis.

EPIDEMIOLOGIE

Häufigkeit. Die Häufigkeit der postvakzinalen Enzephalomyelitis variierte in den verschiedenen Ländern stark. Die verfügbaren Zahlen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Fälle werden danach klassifiziert, ob sie nach der Erstimpfung oder nach allen Impfungen (Erstimpfung und Wiederholungsimpfung) auftraten.

TABLE 4. Incidence of post-vaccinal encephalitis in different countries after primary vaccination and after all vaccinations (primary and revaccination)

| Country | | Cases/ Vaccinations | Rate per million | Country | | Cases/ Vaccinations | Rate per million |
|----------------|------------------------|------------------------|---------------------|-------------------|-----------|------------------------|---------------------|
| Netherlands | 1924-27 a | 168/657 000 | 256 | England and Wales | 1922-27 j | 93/4 540 000 | 20 |
| Netherlands | 1930-43 b | 79/602 079 | 130 | England and Wales | 1928-29 j | 90/4 350 000 | 21 |
| Netherlands | 1947 c | 72/86 800 | 829 | England and Wales | 1930-46 k | 115/5 100 000 | 23 |
| Italy | 1936-37 d | 11/1 104 000 | 10 | England and Wales | 1951-60 l | 64/5 060 000 | 13 |
| Austria | 1948-53 e | 32/79 761 | 401 | Scotland | 1942 m | 46/935 300 | 49 |
| Hamburg | 1939-58 f | 46/390 104 | 118 | German Federal | | | |
| German Federal | | | | Republic | 1926-36 n | 168/23 370 000 | 7 |
| Republic | 1950-57 f | 455/6 106 600 | 75 | Netherlands | 1929 g | 82/1 500 000 | 55 |
| Bavaria | 1945-53 h ₁ | 75/1 150 000 | 65 | Sweden | 1924-28 c | 20/422 827 | 47 |
| Bavaria | 1953-62 h | 182/1 446 832 | 126 | Belgium | 1948 e | 26/18 000 | 1444 |
| Switzerland | 1940-46 g | 43/800 000 | 54 | New York | 1947 e | 45/5 000 000 | 9 |
| USA | 1963 i | 11/6 200 000 | 18 | Austria | 1925-37 c | 282/1 128 000 | 250 |
| | | | | Norway | 1933-37 n | 28/112 300 | 249 |
| <i>Total</i> | | 1173/18 623 097 | 63 | <i>Total</i> | | 1059/51 536 427 | 21 |

a. Jitta (1930). b. van den Berg (1946). c. Herrlich (1952). d. Müller (1946). e. Berger and Puntigam (1954).
 f. Seelemann (1960). g. Stuart (1947). h₁, Herrlich (1954). h. Herrlich, Ehrengut and Schleussing (1965^d). i. Neff (1965).
 j. Estimates from Jubbe (1943), Reports (1925, 1928b, 1930). k. Estimate from figures given by Conybeare (1948).
 l. Conybeare (1964). m. Anderson and McKenzie (1942), Fyfe and Fleming (1943), Report (1944). n. Herrlich (1952).

It is to be noted that the denominators given for the years 1922 to 1946 for England and Wales are merely estimates and not like those for 1951 to 1960 which were derived from records of vaccinations done under the National Health Service and returned annually to the Ministry of Health by the Local Health Authorities.

Ergänzend seien folgende Zahlen aus Stuart (1947) und Herrlich (1952) zitiert; sie beziehen sich auf sämtliche Impfungen.

Inzidenz 1

Belgien 1932-36 zu 150.000 oder 7 pro Million Impfungen 1 zu
 Finnland 1937 32.400 oder 31 pro Million Impfungen

In Frankreich und Griechenland scheint die Krankheit sehr selten gewesen zu sein. Zahlen für kleine Gruppen, Zahlen, bei denen nicht klar ist, ob sie sich auf die Erstimpfung oder auf alle Impfungen beziehen, sowie die Zahlen von Terburgh (1927), die sich nur auf die ersten beiden Lebensjahre beziehen, wurden weggelassen.

Gemessen an der Rate pro Million Impfungen war die Inzidenz postvaxinaler Enzephalitis in den Niederlanden, Österreich und Deutschland am höchsten. Die sehr hohe Zahl von 1444 Fällen pro Million in Belgien im Jahr 1948 ist außergewöhnlich, stimmt aber teilweise mit der hohen Inzidenz in den Nachbarländern Holland und Deutschland überein.

Bei der Pockenepidemie in Schottland im Jahr 1942 war die Zahl der post-Die durch Impfung verursachte Enzephalitis lag mit 49 pro Million mehr als doppelt so hoch wie in England und Wales im gleichen Zeitraum. Dies lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass ein großer Teil der in Schottland geimpften Personen ältere Kinder und Erwachsene waren, bei denen die Krankheit, wie später gezeigt wird, häufiger auftritt als bei jüngeren Kindern.

Es ist zu beachten, dass die Inzidenz mehr als viermal so hoch war nach Erstimpfungen sowie nach allen Impfungen. Ohne Kenntnis der Anzahl der Erstimpfungen und der Wiederholungsimpfungen ist diese Zahl nicht sehr aussagekräftig.

Lokale Häufung. Die oben genannten Zahlen zeigen die großen Unterschiede in der Häufigkeit von postvaxinaler Enzephalomyelitis zwischen verschiedenen Ländern. Darüber hinaus haben zahlreiche Forscher innerhalb eines Landes große Schwankungen in der Häufigkeit und eine häufige Häufung von Fällen sowohl örtlich als auch zeitlich festgestellt. So bemerkte beispielsweise Bastiaanse (1925) in den Niederlanden, dass Fälle tendenziell in Gruppen auftreten und zwei oder drei Personen gleichzeitig betroffen sind.

Dörfer waren stärker betroffen als Kleinstädte. Auch in Holland wurde eine Inzidenz von 19 pro Million Erstimpfungen in Limburg bis 526 pro Million in Groningen (Jitta 1930) und auf der Insel Marken bis zu 83.000 pro Million (Thompson 1931) festgestellt. In Österreich konzentrierten sich laut Kaiser und Zappert (1938) die meisten Fälle auf Tirol, wo die Inzidenz 425 pro Million Impfungen betrug. Im Burgenland hingegen, dem einzigen Bundesland Österreichs mit Impfpflicht, lag die Inzidenz bei nur 14 pro Million. In Bayern ergab die Analyse der Zahlen eine Häufung der Fälle entlang der Wasserstraßen, beispielsweise in den Tälern von Inn, Main und Donau (Herrlich, Ehrengut und Weber 1956). In Deutschland lag die Inzidenz zwischen 1948 und 1950 zwischen 7 pro 1.000.000 Erstimpfungen in Bayern und 226 in Hessen (Bericht 1959a). In Müllers (1946) kleiner Serie von 15 Fällen in Basel betrafen 2 Schwestern.

Besonders auffällig waren die Beobachtungen des Andrewes-Komitees (1925) in England und Wales. 1923 traten innerhalb von drei Tagen drei Fälle in der Kleinstadt Bedwelty in Monmouthshire und vier in Tredegar, einer weiteren Kleinstadt in derselben Grafschaft, auf. Alle Fälle betrafen Schulkinder. Angesichts dieser Verteilung drängt sich die Schlussfolgerung auf, dass entweder der Impfstoff selbst, die damals vorherrschende Virusflora in der Gemeinde oder eine besondere lokale Anfälligkeit der Bevölkerung eine Rolle gespielt haben müssen.

Zusammenhang mit dem Alter. Obwohl die Zahlen von Beobachtern aus verschiedenen Ländern nicht völlig übereinstimmen, deuten sie alle auf eine mit zunehmendem Alter – zumindest bis zum 12. Lebensjahr – zunehmende Anfälligkeit für eine postvaksinale Enzephalomyelitis hin. Die größten Diskrepanzen bestehen hinsichtlich der Inzidenz in den ersten beiden Lebensjahren: Ist die Erkrankung im ersten oder im zweiten Jahr häufiger? Angesichts der von de Vries (1960) sowie Weber und Lange (1961) vorgelegten Beweise, dass Säuglinge unter zwei Jahren nicht an einer echten demyelinisierenden Enzephalomyelitis leiden, erscheint eine Diskussion dieser Frage sinnlos. Klar ist, dass die Krankheit zwischen dem 6. und 12. Lebensjahr am häufigsten auftritt. Anstatt die Aufzeichnungen im Detail durchzugehen, ist es einfacher, eine Tabelle mit einer Zusammenfassung der Ergebnisse der wichtigsten Fallserien verschiedener Beobachter bereitzustellen (Tabelle 5).

TABLE 5. Primary vaccination. Incidence of post-vaccinal encephalomyelitis in relation to age
Number of cases/number of vaccinations. In parenthesis, rate per million vaccinations

| Age in years | van den Berg (1946) Holland 1924-8 | Stuart (1947) Holland 1930-43 | Müller (1946) Basle 1944-5 | Stuart (1947) Femmer (1948) Düsseldorf 1948 | Herrlich (1954) Bavaria 1945-53 | Berger and Puntigam (1954) Austria 1948-53 | Seelemann (1960) Hamburg 1939-58 | Conybears (1964) England and Wales 1951-60 | Total |
|--------------|--|-------------------------------------|----------------------------------|--|---------------------------------------|--|--|--|-----------------------|
| 0- | 6/155 730 (39) | 22/441 294 (50) | 0/826 | 0/28 768 | 56/1 008 000 (56) | 6/58 438 (103) | 34/367 390 (93) | 40/2 960 406 (14) | 130/4 663 595 (28) |
| 2- | 43/281 694 (153) | 11/78 417 (140) | 0/1269 | 2/29 370 (68) | 11/117 000 (94) | 3/14 860 (202) | | 2/188 134 (11) | 108/1 115 492 (97) |
| 4- | 69/222 920 (310) | 12/43 653 (275) | 3/1139 (2634) | 5/32 367 (154) | 3/14 000 (214) | 6/4138 (1450) | 6/11 461‡ (524) | 8/264 316 (30) | 111/782 185 (142) |
| 6- | 15/43 806 (342) | 31/29 382 (1055) | 3/1579† (1900) | 7/5 331 (1313) | 3/9800 (306) | 10/1598 (6258) | — | — | 69/91 496 (754) |
| 12 and over | — | 2/9323* (215) | — | — | — | 7/727 (9629) | 6/15 252§ (393) | 16/407 513¶ (15) | 22/1 437 050 (15) |

* 11 and over (van den Berg 1946). † 6-10. ‡ 4-9 years. § Over 9 years. || 5-14 years. ¶ Over 15 years.

Die Zahlen für über 12 Jahre sind zu gering, um einen zufriedenstellenden Vergleich zu ermöglichen, und werden durch die Erfahrungen aus England stark überbewertet. So wie sie sind, zeigen sie jedoch, mit Ausnahme der kleinen Daten von Berger und Puntigam (1954), einen Rückgang nach diesem Alter. Laut Conybeare (1948) deuten Zahlen aus den Niederlanden darauf hin, dass die Krankheit nach der Grundimmunisierung im Schulalter 10-30 mal häufiger auftritt als im Säuglingsalter.

Zusammenhang mit Wiederholungsimpfungen. Es besteht allgemeiner Konsens darüber, dass Enzephalitis nach Wiederholungsimpfungen deutlich seltener auftritt als nach Erstimpfungen. Alle verfügbaren Zahlen stützen diese Annahme, sind jedoch im Allgemeinen so unbefriedigend, dass das Ausmaß des Unterschieds nicht messbar ist.

Abgesehen davon, dass einige der Zahlen kaum mehr als Schätzungen sind, ist es schwierig, genau zu wissen, was mit Wiederholungsimpfung gemeint ist. Viele sogenannte Wiederholungsimpfungen sind in Wirklichkeit Erstimpfungen, entweder weil der Patient eine früher verabreichte andere Impfung, beispielsweise BCG, mit einer Pockenimpfung verwechselt hat oder weil die Erstimpfung nie angeschlagen hat und der Patient ungeimpft blieb (Kaiser und Zappert 1938, Seelemann 1960). De Vries (1960) geht sogar so weit, zu hinterfragen, ob auf eine echte Wiederholungsimpfung jemals eine Enzephalitis folgt. Er zitiert Bastiaanse mit der Aussage, dass bei der Autopsie eines Falles, bei dem eine Wiederholungsimpfung zu einer Immunreaktion geführt hatte, nie die typische Mikrogliaenzephalitis festgestellt wurde; de Vries selbst gibt an, dass seiner Erfahrung nach nach einer Wiederholungsimpfung bei teilweiser Immunität nie eine Mikrogliaenzephalitis auftritt. Er behauptet außerdem, dass die Inkubationszeit bei der auf eine Wiederholungsimpfung folgenden Enzephalitis länger ist, ein größeres Maß an klinischer Variation aufweist und bei den Genesenen mehr neurologische Folgen auftreten als bei der echten Mikrogliaenzephalitis.

Nanning (1962) gibt die Häufigkeit von Enzephalitis in den Niederlanden an mit 250 pro Million nach der Erstimpfung und 20 pro Million nach der Wiederholungsimpfung. Für England und Wales wird die Inzidenz für alle Altersgruppen zwischen 1951 und 1960 nach der Erstimpfung mit 15 pro Million und nach der Wiederholungsimpfung mit 8 pro Million angegeben (Conybeare 1964). Es ist jedoch anzumerken, dass in der englischen Serie nach der Wiederholungsimpfung von 235.682 Kindern unter 15 Jahren kein einziger Fall auftrat; die acht Fälle, die unter 1.004.962 erneut geimpften Personen auftraten, lagen alle über diesem Alter. Die Zahlen für Italien zwischen 1936 und 1937 zeigen eine Inzidenz von 11/1 104.000 Fällen oder 10 pro Million bei der Erstimpfung und von 0/1 205.000 oder weniger als 1 pro Million bei der Wiederholungsimpfung.

Einfluss anderer Faktoren. Es wurde kein konstanter Zusammenhang zwischen der Art des verwendeten Impfstoffs oder der Impfmethode und dem Auftreten einer Enzephalitis festgestellt.

Andererseits liefert Keuter (1960) Belege dafür, dass die Krankheit vor allem bei Personen mit konstitutionellen Anomalien oder aus anormalen Familien auftritt. Die häufigsten Störungen sind neurologischer, psychiatrischer, epileptischer, allergischer und endokriner Natur. Es ist wahrscheinlich, dass viele der Enzephalopathien, die durch Krämpfe, Meningismus, Lähmungen, Sinusthrombose, Hirnödem oder Toxämie gekennzeichnet sind und bei Säuglingen unter zwei Jahren auftreten und als postvaksinale Enzephalitis gemeldet werden, in Wirklichkeit Manifestationen einer instabilen Vererbung sind und ohne Impfung auch nach einem anderen Stimulus aufgetreten wären. Offenbar empfahl das Gesundheitsministerium deshalb, die Impfung auf das zweite Lebensjahr zu verschieben.

zu diesem Zeitpunkt waren viele dieser Säuglinge bereits einer interkurrenten Erkrankung erlegen (Bericht 1963). Keuters Behauptung steht im Einklang mit Herrlichs (1954) Feststellung, dass von 75 Fällen in Bayern in den Jahren 1945–53 nicht weniger als 55 Säuglinge und Kinder betrafen, die an einem angeborenen Nervendefekt oder einer tatsächlichen Krankheit litten. In Müllers (1946) Serie von 15 Fällen in Basel traten drei bei Kindern auf, die kurz nach einer Infektionskrankheit – Keuchhusten, Mumps und Tetanus – geimpft worden waren. Weitere Belege, die in diese Richtung deuten, werden im Bericht des Deutschen Gesundheitsamtes (1959a) untersucht.

Letalitätsrate. Tabelle 6 fasst die wichtigsten Berichte zur Letalitätsrate von Fällen postvaxzinaler Enzephalitis zusammen.

TABLE 6. Case-fatality rate of post-vaccinal encephalitis

| Country | Deaths/ cases | CFR % | Country | Deaths/ cases | CFR % | | |
|-------------------------|------------------|---------|---------|-------------------|-----------|----------|----|
| Netherlands | 1924-27 a | 52/168 | 31 | Scotland | 1942 j | 14/46 | 30 |
| Netherlands | 1930-43 b | 24/78 | 31 | England and Wales | 1922-24 k | 36/63 | 57 |
| Austria | 1925-37 b | 77/282 | 27 | England and Wales | 1924-27 l | 16/30 | 53 |
| Hamburg | 1939-58 c | 14/46 | 30 | England and Wales | 1928-29 m | 42/90 | 47 |
| Bavaria | 1945-53 d | 40/75 | 53 | England and Wales | 1930-46 n | 58/115 | 50 |
| Basle | 1944-45 e | 2/15 | 13 | England and Wales | 1951-60 n | 22/64 | 34 |
| Germany | 1930-36 f | 37/111 | 33 | USA probably | 1955-60 o | 3/12 | 25 |
| Germany (Bundesgebiet) | 1945-51 f | 106/263 | 40 | USA | 1960-63 p | 1/5 | 20 |
| Switzerland | 1940-46 g | 12/43 | 28 | USA | 1963 q | 4/11 | 36 |
| German Federal Republic | 1950-57 c | 150/455 | 33 | | | | |
| German Federal Republic | 1953-62 h | 112/381 | 29 | | | | |
| New York | 1947 i | 4/45 | 9 | <i>Total</i> | | 826/2398 | 34 |

a. Jitta (1930). b. Herrlich (1952). c. Seelemann (1960). d. Herrlich *et al.* (1954). e. Müller (1946).
 f. Winkle and Salchow (1956). g. Stuart (1947). h. Herrlich (1964). i. Greenberg (1948).
 j. For references see Table 4, p. 165. k. Report (1925). l. Report (19286). m. Report (1930).
 n. Conybeare (1964). o. Kempe (1960). p. Sussman and Grossman (1965). q. Neff (1965).

Abgesehen von der niedrigen Rate von 9 Prozent in New York im Jahr 1947, wo die meisten Impfungen an Erwachsene verübt wurden, und von 13 Prozent in Basel 1944/45 sowie den hohen Raten von 57 bzw. 53 Prozent in England und Wales in den Jahren 1922–1927 ist die Spanne der Letalitätsraten zwischen den verschiedenen Ländern gering. Der arithmetische Mittelwert aller in der Tabelle aufgeführten Fälle beträgt 34 Prozent.

Über den Zusammenhang zwischen Sterblichkeit und Alter liegen nur wenige Informationen vor. Seelemann (1960) gibt an, dass in Hamburg zwischen 1939 und 1958 die Letalitätsrate bei Kindern unter vier Jahren 38 Prozent und bei älteren nur 8 Prozent betrug. Das höhere Sterberisiko bei Säuglingen und Kleinkindern wird durch die Zahlen für England und Wales zwischen 1922 und 1960 bestätigt. Dort sank die Letalitätsrate von 62 Prozent bei Säuglingen auf 40 Prozent bei Jugendlichen und Erwachsenen (Tabelle 7).

TABELLE 7. Zusammenhang zwischen Letalitätsrate und Alter bei postvaxzinaler Enzephalitis in England und Wales 1922-60 (Conybeare 1964)

| Alter in Jahren | Todesfälle/Fälle | Prozentuale Letalitätsrate |
|-----------------|------------------|-------------------------------|
| < 2 | 48/78 | 62 |
| 2-4 | 4/6 | 67 |
| 5-14 | 75/158 | 47 |
| 15 und älter | 47/118 | 40 |

Dies ist nicht der Ort, um die Pathogenese der postvaxinalen Enzephalomyelitis detailliert zu diskutieren. Kurz gesagt gibt es drei Hauptansichten. (a) Dass sie durch das Vacciniavirus selbst verursacht wird. Diese Ansicht wurde unter anderem von McIntosh und Scarff (1930), Eckstein (1931) und Griffith (1952) sowie offenbar auch von Környey (1943) vertreten, der in einer umfassenden Übersicht die demyelinisierenden Enzephalitiden wahrscheinlich auf eine generalisierte Virusinfektion zurückführte. Ihre Schwäche liegt zum Teil darin, dass sich das Vacciniavirus im Zentralnervensystem der Erkrankten nicht nachweisen ließ, und zum Teil darin, dass es experimentell bei Tieren durch die Injektion des Vacciniavirus nicht gelang, eine demyelinisierende Enzephalitis hervorzurufen. Es ist nicht schwierig, das Gehirn mit diesem Virus zu infizieren, aber die daraus resultierende entzündliche Erkrankung wird von einer Meningitis dominiert, und das histologische Bild unterscheidet sich deutlich von dem einer postvaxinalen Enzephalitis beim Menschen (Hurst 1953). Bei Säuglingen kann eine überwältigende Virämie auftreten, bei der das Vacciniavirus im Gehirn reichlich vorhanden ist. Auch hier entspricht das histologische Bild jedoch dem einer Enzephalopathie und nicht dem einer demyelinisierenden mikroglialen Enzephalitis (Conybeare 1964). (b) Dass die Erkrankung durch ein latentes neurotropes Virus im Körper verursacht wird, das

Aktivierung durch das Vacciniavirus. Diese Ansicht wurde von Bastiaanse (1925), dem Andrewes-Komitee (Bericht 1925) und dem Rolleston-Komitee für Impfung (Bericht 1928b) vertreten und von Ledingham (1934) und verschiedenen anderen Forschern bestätigt. Leider liegen bisher keine zufriedenstellenden Beweise dafür vor.

Experimentelle Versuche, eine postvaxinale Enzephalitis mit Herpes- oder Polioviren zu reproduzieren, waren erfolglos (Berger 1929, Hurst und Fairbrother 1931), ebenso wie Versuche, ein neurotropes Virus im Gehirn menschlicher Patienten nachzuweisen (Hurst 1953). Kürzlich beschrieben jedoch Zu Rhein und Shi-Ming Chou (1965) den Fund von mehr oder weniger sphärischen Partikeln in kristallinen Aggregaten im degenerierten Hirngewebe eines Patienten, der an progressiver multifokaler Leukenzephalopathie verstorben war. Diese ähnelten Partikeln der tumor erzeugenden Papova-Virusgruppe. Dieser Befund ist von besonderem Interesse, da die Papova-Viren bisher nicht außerhalb des Körpers gezüchtet wurden und ohne Elektronenmikroskopie wahrscheinlich nicht nachgewiesen werden konnten. Sollte sich diese Beobachtung bestätigen, würde dies die Erklärung mit latenten Viren erheblich plausibler machen.

Eine Variante dieses Themas besteht darin, dass das Virus, das die Nervenschädigungen verursacht, nicht latent im Körper vorhanden ist, sondern etwa zum Zeitpunkt der Impfung Zugang zu ihm erhält. Zahlreiche Forscher haben das Auftreten einer post-vaxinalen Enzephalomyelitis bei Patienten dokumentiert, die an einer Atemwegserkrankung litten oder einer solchen ausgesetzt waren (siehe Fyfe und Fleming 1943, Bericht 1959a). (c) Dass es

sich um eine Manifestation dessen handelt, was üblicherweise als Autoimmunerkrankung bezeichnet wird. Reaktion, die aber korrekter als Autoallergie bezeichnet wird. Man geht davon aus, dass als Reaktion auf ein im Körper gebildetes Antigen ein Antikörper gebildet wird, dessen Hauptwirkung sich gegen das Myelin der Nervenscheiden richtet. Diese Ansicht wurde von Glanzmann (1927) vertreten, von Finley (1938) unterstützt und von Hurst (1952) kritisch diskutiert.

Schwenker und Rivers (1934) fanden heraus, dass gehirnspezifische Antikörper experimentell durch Injektion von Kaninchen mit homologem Hirngewebe hergestellt werden konnten, das auf irgendeine Weise verändert worden war, etwa durch Autolyse, Infektion mit dem Vacciniavirus oder alkoholische Extraktion, gefolgt von der Kombination mit einem Fremdprotein; die Antigenität der weißen Substanz war viel größer als die der grauen Substanz und entsprach dem Myelingegehalt der für die Injektion verwendeten Suspension.

Spätere Forscher wie Kabat, Wolf und Bezer (1947, 1949) fanden es

Es ist möglich, bei Affen und bei Hunden eine demyelinisierende Enzephalitis durch Injektion von Hirngewebe in Kombination mit Freundschem Adjuvans (siehe Freund *et al.* 1947) zu induzieren. Die antigene Substanz, die die Bildung des destruktiven Antikörpers stimuliert, scheint ein Lipoprotein (siehe Hurst 1953) oder ein Phosphatid (Peers 1950) zu sein; sie lässt sich durch Zentrifugation weitgehend entfernen (Hottle und Peers 1954). Die experimentelle Krankheit kann passiv auf Ratten übertragen werden, indem Lymphknotenzellen transfundiert werden, die einige Tage vor dem Auftreten der Krankheit im Spendertier entnommen werden (Paterson 1960). Nach Ansicht von Humphrey und White (1964b) und Alvord (1965) sprechen diese und andere Beweise stark für die Ansicht, dass die experimentelle Läsion auf einer allergischen Reaktion auf Autoantigene des Nervengewebes beruht und dass eine verzögerte Art von Überempfindlichkeit die Hauptursache der Läsionen ist.

Linz, Lecocq und Mandelbaum (1965) stellten bei ihrer Arbeit mit Kaninchen fest, dass die subkutane Injektion von weißer Hirnsubstanz, gemischt mit Freundschem Adjuvans (Kibler und Barnes 1962), bei 78 Prozent der Tiere Lähmungen verursachte, während einfache Kaninchenschnur, gemischt mit Adjuvans, nur bei 21 Prozent der Tiere eine Lähmung verursachte. Wurde die Kaninchenschnur jedoch zwei Tage lang mit *Streptococcus pyogenes* Typ 12 inkubiert, verursachte dies bei 43 Prozent der Tiere eine Lähmung. Staphylokokken hatten keinen solchen Effekt. Obwohl viele Tiere Präzipitine gegen das injizierte Antigen bildeten, wurde kein Zusammenhang zwischen dem Präzipitingehalt des Serums und der Entwicklung einer Enzephalitis festgestellt.

Beim Menschen passt die Inkubationszeit der postvazinalen Enzephalitis, nämlich 10 bis 13 Tage nach der Impfung, gut zur autoallergischen Erklärung. Zu diesem Zeitpunkt hat der Patient bereits eine gewisse Immunität entwickelt, und die gebildeten Antikörper können mit dem Antigen im Hirngewebe reagieren. Dass Säuglinge unter zwei Jahren nicht an einer mikroglialen demyelinisierenden Enzephalomyelitis erkranken, lässt sich durch das Fehlen von Myelin in den Nervenscheiden in der frühen postnatalen Phase und die geringere Fähigkeit des Neugeborenen zur Antikörperbildung erklären (siehe de Vries 1960).

Gegen die autoallergische Theorie spricht die Schwierigkeit, die Häufung der Fälle zeitlich und räumlich zu erklären (siehe Bericht 1959a). Dies spricht deutlich eher für die zweite Theorie, die die Aktivierung eines latenten neurotrophen Virus oder eine gleichzeitige Infektion von außen mit einem solchen Virus postuliert. Es ist natürlich möglich, dass in den lokalisierten Gebieten, in denen mehrere Fälle etwa gleichzeitig auftraten, die Bevölkerung Inzucht hatte und viele Familien an nervöser Instabilität einschließlich allergischer Diathese litten. Trotz dieses Einwands deutet die Ähnlichkeit der Krankheit mit der natürlichen Erkrankung bei Variola, Masern und Röteln sowie der künstlichen Tollwutimpfung darauf hin, dass ein allgemeiner immunologischer Mechanismus und nicht eine direkte Virusinfektion verantwortlich ist. (Eine ausführliche Diskussion der experimentellen allergischen Enzephalitis finden Sie im Protokoll der Sonderkonferenz zu demyelinisierenden Erkrankungen im Bericht 1965a.)

PROPHYLAXE

Zur Vorbeugung einer Enzephalomyelitis nach Impfungen wurden zwei spezifische Maßnahmen vorgeschlagen. Gispén, Lansberg und Nanning (1956) befürworteten die kombinierte aktive und passive Immunisierung gegen Pocken. Sie fanden heraus, dass selbst die Injektion von 960 mg anti-vakzinalen Gammaglobulin die Reaktion auf den Pockenimpfstoff nicht beeinträchtigte. In der Praxis empfahlen sie hierfür eine Dosis von 320 mg trockenem Gammaglobulin. Sechs Jahre später berichtete Nanning (1962) über den offensichtlichen Erfolg dieser Methode. Eine kontrollierte Studie an niederländischen Rekruten wurde

durchgeführt, bei der eine Gruppe 2 ml einer 16-prozentigen Gammaglobulinlösung aus frisch geimpften Personen erhielt, und die andere Gruppe ein Placebo aus einer Gelatine-Glukoselösung. In der ersten Gruppe von 53.630 Rekruten wurden drei Fälle von Enzephalitis nach der Impfung gemeldet; in der Kontrollgruppe von 53.044 Rekruten wurden dreizehn Fälle gemeldet. Ab Anfang Mai 1959 erhielten alle Rekruten zum Zeitpunkt der Erstimpfung 2 ml eines Impfschutzmittels aus Gammaglobulin. In den folgenden zwei Jahren wurde nur ein Fall von Enzephalitis unter 30.000 geimpften Personen gemeldet. Diese Häufigkeit war sehr viel niedriger als die von 1 zu 4.000, die vor der Einführung von Gammaglobulin vorherrschte.

Einen alternativen Ansatz verfolgte Herrlich (1964), der vorschlug, Vorimpfung mit einem abgetöteten, vorzugsweise formalisierten Impfstoff, sodass zum Zeitpunkt der Impfung mit dem Lebendvirus neutralisierende Antikörper vorhanden sein sollten. Bis zum Zeitpunkt der Berichterstattung hatte er 91.000 auf diese Weise geimpfte Personen nachuntersucht und nur zwei Fälle einer Enzephalitis festgestellt, beide mit leichtem Verlauf. Dies war wiederum eine deutlich geringere Inzidenz als die zuvor in Deutschland verzeichnete Inzidenz von 1 zu 2000 bis 1 zu 3000 Erstimpfungen.

Es ist noch zu früh, um zu beurteilen, ob sich eine dieser Methoden als wirksam erweisen wird. Beide basieren auf einem spezifischen Impfschutzeffekt, der mit unserer heutigen Vorstellung von postvazinaler Enzephalomyelitis als allergischem Phänomen nur schwer vereinbar ist. Herrlich, Ehrengut und Schleussing (1965b) kritisierten Nannings Ergebnisse aus verschiedenen statistischen Gründen; und Schlüter (1964) berichtete, dass bereits zwei Fälle von postvazinaler Enzephalitis bei Kindern nach der Erstimpfung aufgetreten seien, obwohl sie zuvor mit Herrlichs Totimpfstoff immunisiert worden waren. Rohde (1964) berichtete über einen weiteren Fall.

Die offensichtlichste unspezifische Maßnahme ist die Einschränkung der primären Impfung auf die ersten beiden Lebensjahre, wenn die Inzidenz der Krankheit – sofern sie in diesem Alter überhaupt in ihrer typischen Form auftritt – am geringsten ist. Dieses Vorgehen wird von Müller (1946) in der Schweiz, Berger und Puntigam (1954) in Österreich sowie im offiziellen deutschen Bericht (1959a) und im britischen Bericht (1963) nachdrücklich befürwortet. Der Vorteil, das zweite gegenüber dem ersten Jahr zu wählen, wurde bereits erwähnt. Wenn die Grundimmunisierung in einem späteren Alter erfolgen muss, ist es wahrscheinlich ratsam, sicherzustellen, dass der Patient zu diesem Zeitpunkt gesund ist, sich nicht von einer Infektionskrankheit erholt und nicht kürzlich mit einem Lebendimpfstoff wie dem gegen Gelbfieber geimpft wurde.

DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

Die Ätiologie der postvazinalen Enzephalomyelitis ist noch nicht zufriedenstellend geklärt. Die Befunde deuten recht eindeutig auf eine allergische Ursache hin. Die Tatsache, dass neurologische Komplikationen am häufigsten nach Pockenimpfungen, Tollwutimpfungen und der Injektion von Tetanus-Antiserum auftreten – alles Verfahren, bei denen ein fremdes Protein in den Körper eingeführt wird – deutet darauf hin, dass das Nervensystem sensibilisiert wird und entsprechend reagiert (siehe Pette 1947). Warum diese Komplikation nur bei einem kleinen Teil der Geimpften auftritt, hängt vermutlich von der immunologischen Reaktivität des Einzelnen ab, genau wie bei anderen Allergiesymptomen wie Heuschnupfen und Asthma.

Ob sich auf dieser Grundlage die zweifellose Häufung der festgestellten Fälle in Zeit und Ort erklären lässt, ist schwieriger. Eine Enzephalomyelitis, histologisch ähnlich der nach einer Impfung, kann als Komplikation verschiedener Infektionskrankheiten auftreten, insbesondere bei Masern, Varizellen und Röteln, bei denen kein Fremdprotein vorhanden ist.

injiziert, und bei dem das sensibilisierende Antigen vermutlich im Körper aus geschädigtem Nervengewebe produziert wird; und es kann sein, dass die lokale Häufung von Fällen nach Impfungen durch eine Infektion des Patienten mit einem anderen Virus verursacht wird, das das Vacciniavirus aktiviert und bei Personen mit einer Prädisposition für Allergien zur Bildung eines Autoantigens führt. Es gibt viele Berichte über Fälle von Enzephalomyelitis nach Impfungen, die in Verbindung mit einer Infektionskrankheit auftraten, aber ein bloßer Zufall kann nicht ausgeschlossen werden. Das Fehlen eines Nachweises eines fremden Virus im zentralen Nervensystem muss nicht allzu ernst genommen werden, denn wenn die Krankheit eine Manifestation einer Allergie ist, könnte eine minimale Infektion durchaus ausreichen. Bei Anaphylaxie zum Beispiel wissen wir, dass manchmal sogar eine winzige Menge Serum ausreicht, um eine Sensibilisierung hervorzurufen.

Von der Spekulation zur Realität: Es besteht kaum noch Zweifel daran, dass postvaksinale Enzephalomyelitis eng mit einer späten Erstimpfung zusammenhängt. Nach dem zweiten Lebensjahr steigt das Risiko an und erreicht offenbar zwischen dem 6. und 12. Lebensjahr ein Maximum, bleibt aber auch danach hoch. Ohne die Impfpolitik (siehe Dixon 1962) zu diskutieren, die nicht Gegenstand dieses Buches ist, können wir sagen, dass, falls eine Impfpflicht eingeführt werden soll, diese auf die ersten zwei oder höchstens drei Lebensjahre beschränkt sein sollte; und dass, falls eine freiwillige Impfung angesichts der Tatsache empfohlen wird, dass mindestens ein Drittel der Menschheit von endemischen Pocken betroffen ist und die Übertragung der Infektion in andere Länder mittlerweile so leicht ist, der Schwerpunkt erneut auf eine frühzeitige Impfung und auf Wiederholungsimpfungen in relativ kurzen Abständen gelegt werden sollte, um ein ausreichend hohes Maß an Immunität aufrechtzuerhalten.

Es sei erwähnt, dass es wenig Rechtfertigung für die gängige Praxis gibt, durch Begrenzung der Größe der Impfstelle und der verabreichten Impfstoffmenge nur eine leichte Reaktion hervorzurufen. Es gibt keine Belege dafür, dass dies das Risiko einer Enzephalomyelitis verringert. Gegen diese Praxis sprechen zudem die gewichtigen Beweise, die Cameron 1902–1904 in den Metropolitan Asylums Board Hospitals (siehe Bericht 19286) und andere zusammengetragen haben: Der Grad der durch die Impfung erzielten Immunität ist proportional zur Fläche des verbleibenden Narbengewebes.

(For a review of post-vaccinal encephalomyelitis, see Herrlich, Ehrengut and Schleussing 1965a.)

ANDERE IMPFUNGSBEDINGTE KRANKHEITEN

Im Säuglingsalter treten verschiedene Erkrankungen der Atemwege und des Magen-Darm-Trakts auf, und es ist nicht überraschend, dass einige davon gleichzeitig mit Vaccinia auftreten. Inwieweit ihr Verlauf durch die gleichzeitige Impferkrankung beeinflusst wird oder inwieweit Vaccinia andere Infektionen auslöst oder provoziert, lässt sich nicht sagen. Es sei jedoch auf den deutschen Bericht (1959a) und die Arbeit von Conybeare (1964) verwiesen.

Wichtiger ist hier die Ursache für die nicht unerhebliche Zahl der Todesfälle im Kindesalter, die offenbar auf eine Erkrankung des zentralen Nervensystems zurückzuführen sind, ist gering. Über diese sogenannten Enzephalopathien ist wenig bekannt, und solange sie nicht systematisch aus klinischer, epidemiologischer und pathologischer Sicht untersucht werden, bleibt die Rolle des Vacciniavirus bei ihrer Entstehung ungeklärt.

16

ALLERGISCHE MANIFESTATIONEN: KOMPLIKATIONEN, EINSCHLISSLICH NEUROPARALYSE NACH TOLLWUTIMPFUNG

Die Tollwutimpfung ist neben den Pocken die älteste Form der menschlichen Impfung und ging, wie die Pockenimpfung, mit schwerwiegenden Komplikationen einher. Abgesehen von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle handelte es sich dabei fast ausschließlich um neuromyotische Reaktionen.

Lokale Reaktionen

Allergisch. Lokale Rötung, Schwellung und Juckreiz an der Injektionsstelle zwischen dem 6. und 11. Tag sind nicht ungewöhnlich (Cornwall 1919). Sie treten innerhalb weniger Stunden auf, erreichen nach 6–8 Stunden ihr Maximum und klingen in der Regel am nächsten Tag ab. Das Erythem kann sich in Form eines scharlachartigen Ausschlags über die Bauchdecke ausbreiten, in die üblicherweise injiziert wird (Remlinger 1927b). Insbesondere bei Kindern kann eine lokale oder generalisierte Urtikaria auftreten, seltener auch ein papulöser Ausschlag. Eine verzögerte Reaktion, ähnlich der Tuberkulinreaktion, gekennzeichnet durch lokale Rötung, Verhärtung, Druckempfindlichkeit und Juckreiz, manchmal verbunden mit leichtem Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Unwohlsein und Lymphknotenschwellung, kann auftreten (Horack 1939).

Eiterung. Abszessbildung ist selten, kommt aber vor. Es kann eine Verunreinigung der Spritze oder des Impfstoffs die Ursache sein. Bei korpulenten Patienten, bei denen der Impfstoff nur langsam resorbiert wird, bilden sich manchmal tiefe, chronische Abszesse. Impfstoffe, die aus dem zentralen Nervensystem von Kaninchen gewonnen werden, die nachts verendet sind und postmortal bakteriellen Infektionen ausgesetzt waren, verursachen am wahrscheinlichsten Infektionen. In Warschau erkrankten 22 von 40 an einem Tag im Jahr 1901 geimpften Patienten an einer allgemeinen Streptokokkeninfektion, vier starben. In Palermo gab es zwei Todesfälle durch Zellulitis (Remlinger 1927b).

Allgemeine Reaktionen. Allgemeine Reaktionen sind nach einer Tollwutimpfung aus Enteneiern nicht ungewöhnlich. Hildreth (1963) berichtete, dass 41 von 1000 Patienten, die diesen Impfstoff erhielten, eine generalisierte Reaktion erlitten; 20 hatten Urtikaria mit oder ohne weitere Symptome der Serumkrankheit und 21 Schüttelfrost und Fieber. Kaiser, Sokol und Beall (1965) beschrieben drei Fälle von akuten Bauchschmerzen, begleitet von Übelkeit und Erbrechen, die innerhalb von 2 bis 15 Minuten nach der Injektion von 1 ml Entenembryo-Impfstoff auftraten. Drei ähnliche Fälle wurden den Autoren persönlich von Dr. George Bracher vom Peace Corps in Hawaii gemeldet. Alle erholten sich innerhalb von 24 Stunden. Es ist wahrscheinlich, dass diese Reaktionen Ausdruck einer anaphylaktischen Überempfindlichkeit gegenüber Enteneiweiß waren.

Neuromyotische Unfälle nach Tollwutimpfung Schon bald nach der Einführung der Pasteur-Methode zum Schutz vor Tollwut in der Routine wurde auf Fälle von Neuromyotie aufmerksam, die während oder kurz nach der Behandlung auftraten. In der Presse wurde darüber wenig berichtet. Unter den Direktoren der Pasteur-Institute

Es herrschte eine Verschwörung des Schweigens, die teils aus Angst, Pasteurs Methode in Verruf zu bringen, teils aus Angst, sich selbst Vorwürfe zu machen, entstand. Ihre Lage war nicht leicht. Obwohl wenig öffentlich bekannt wurde, kursierten Gerüchte, und jeder neue Fall bot Anlass zu Gesprächen und Klatsch. Die vergiftete Atmosphäre heimlich geäußelter Kritik, in der sie sich bewegten, wirkte sich negativ auf die Moral der Belegschaft aus und machte sie unglücklich. Was war zu tun?

In Charkow, so Zlatogoroff (siehe Remlinger 1927a), sah man sich mit einem schrecklichen Dilemma konfrontiert. Bei der intensiven Behandlung kam es zu neuro lähmenden Unfällen. Bei einer mildereren Behandlung erkrankten viele Patienten an Tollwut.

Früher oder später wurde klar, dass nichts zu gewinnen war, Schweigen, und der richtige Weg bestehe darin, alle verfügbaren Informationen zu sammeln, sie sorgfältig zu prüfen und zu prüfen, welche Maßnahmen ergriffen werden könnten, um der Gefahr zu begegnen. Auf der ersten internationalen Tollwutkonferenz in Paris im April 1927 fasste Remlinger (1927a) die verfügbaren Zahlen zusammen. Es gelang ihm, Aufzeichnungen über 329 Fälle von Neuroparalyse unter 1.164.264 behandelten Personen zu sammeln, erklärte jedoch, dass dies sicherlich eine Unterschätzung sei und die tatsächliche Zahl wahrscheinlich zwischen 500 und 1.000 liege.

Eine weitere Reihe von Fällen wurde von Greenwood (1945-6) gesammelt und analysiert. Grundlage hierfür waren McKendricks Jahresberichte für die Jahre 1927 bis 1939, darunter auch einige Fälle aus den Jahren 1940 bis 1944. Greenwoods Serie umfasste 222 Fälle unter 1.290.758 behandelten Personen.

Neben diesen beiden Hauptserien wurden von verschiedenen Beobachtern zahlreiche kleinere Serien und Einzelfälle berichtet. Tabelle 8, die viele davon enthält, erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, ergänzt aber die gesammelten Serien von Remlinger und Greenwood um weitere 300 oder mehr Fälle.

Bei genauerer Betrachtung zeigt sich eine große Variabilität zwischen den Berichten verschiedener Beobachtern zufolge liegt die Inzidenzrate zwischen 86 und 2.367 pro Million Geimpfte. Dies dürfte zum Teil auf die geringe Anzahl erfasster Fälle und zum Teil auf die große Unregelmäßigkeit ihres Auftretens zurückzuführen sein.

So berichtete Schweinburg (1924) über Fälle von Neuroparalyse bei Patienten des Wiener Tollwutinstituts. Er gab an, dass unter 6814 zwischen 1894 und 1915 behandelten Patienten kein einziger Fall aufgetreten sei, während zwischen 1915 und 1924 unter 7875 Patienten 35 Fälle auftraten, obwohl zwischen 1896 und 1921 derselbe Virusstamm und dasselbe Impfschema angewendet wurden. Mofteh und Nabih (1931) in Kairo berichteten über viele Jahre verteilt über dreizehn Fälle ohne einen einzigen Todesfall und anschließend über sieben Fälle in einem Jahr, die alle tödlich verliefen. (Siehe auch Akseel 1963.)

KLINISCHE FORMEN DER NEUROPARALYSE

Neuroparalytische Ereignisse treten in vier klinischen Formen auf: (1) periphere Neuritis, (2) dorsolumbale Myelitis, (3) akute aufsteigende Myelitis vom Typ Landry und (4) Enzephalomyelitis. Die dorsolumbale Myelitis ist die häufigste Form, gefolgt von der Enzephalomyelitis (Gupta, Mital, Agarwal und Arora 1964).

Bei einer peripheren Neuritis sind in der Regel ein oder mehrere Hirnnerven betroffen – Gesichts-, Okulomotorik-, Glossopharyngeus- und Vagusnerven-Syndrom (in dieser Reihenfolge) – und ist nicht tödlich.

TABLE 8. Neuroparalytic accidents of antirabic vaccination.
Collected figures

| Author | No. of patients treated | No. of accidents | Incubation period in days after 1st injection | Incidence per million patients treated |
|--|-------------------------|------------------|---|--|
| Appelbaum, Greenberg and Nelson (1953) | 93 150 | 46 | 8-21 | 494 |
| Greenwood (1945-6) | 1 290 758 | 222 | — | 172 |
| Herrmann (1926) | 4063 | 5 | — | 1231 |
| Koprowski and LeBell (1950) | 3305 | 6 | — | 1815 |
| Laha (1957) | 2455 | 5 | 7-17 | 2037 |
| Latimer, Webster and Gurdjian (1951) | 113 484 | 40 | 8-10 | 354 |
| McCoy (1930) | 1800 | 4 | 6-20 | 2222 |
| McFadzean and Choa (1953) | 14 119 | 17 | 8-37 | 1203 |
| Moftah and Nabih (1931) | 27 060 | 20 | — | 739 |
| Remlinger (1927a) | 1 164 264 | 329 | 11-30 | 283 |
| Remlinger (1952) | 155 033 | 74 | — | 475 |
| Report (1962a) | 7213 | 4 | 7-14 | 555 |
| Schweinburg (1924) | 14 789 | 35 | — | 2367 |
| Singh and Gupta (1964) | 6000 | 11 | 8-18 | 1833 |
| Smith (1931) | 93 279 | 8 | 10 | 86 |
| Stuart and Krikorian (1933) | 9950 | 5 | 10-13 | 503 |
| Udaondo, Sanguinetti and Zunino (1934) | 10 626 | 25 | 14 | 2353 |
| Pait and Pearson (1949) | 5500 | 9 | 4-18 | 1636 |
| Clément (1961) | 73 417 | 14 | 9-21 | 191 |
| Aksel (1963) | 92 367 | 35 | — | 379 |
| <i>Total</i> | <i>3 353 916</i> | <i>972</i> | <i>—</i> | <i>2</i> <i>(1 in 3448)</i> |

Die dorsolumbale Myelitis tritt üblicherweise in der zweiten Behandlungswoche oder kurz danach auf. Vorzeichen sind Schwäche, Mattigkeit und Ohnmacht. Der Anfall wird durch Fieber unterschiedlichen Ausmaßes, Frösteln, Rückenschmerzen, Kribbeln und Schwächegefühl in den unteren Extremitäten sowie Schwierigkeiten beim Wasserlassen und Stuhlgang eingeleitet und führt zu einer Lähmung der Beine. Die Genesung setzt innerhalb von ein bis zwei Wochen ein und ist oft vollständig. Einige Patienten bleiben jedoch mit Behinderungen zurück, wie z. B. einer teilweisen Lähmung der Beine, Schwierigkeiten bei der Blasenkontrolle oder Gefühlsstörungen. Die Letalitätsrate liegt bei etwa 5 Prozent. Laut Gupta und Bhargava (1961) treten keine sensorischen Störungen auf, Schließmuskelbeschwerden sind jedoch immer vorhanden.

Bei der akuten aufsteigenden Myelitis, dem sogenannten Landry-Typ, Der Beginn ist akuter. Der Anfall beginnt mit hohem Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen und starken Schmerzen im dorsal-lumbalen Bereich. Es kommt rasch zu einer Lähmung der Beine, begleitet von Harnverhalt und Verstopfung. In den folgenden ein bis zwei Tagen wandern die Schmerzen nach oben in den Brustkorb und dann in Kopf und Nacken. Der Patient ist von Kopf bis Fuß gelähmt und kann weder essen noch trinken oder deutlich sprechen. Gerade wenn der Tod durch die Bulbärlähmung erwartet wird, setzt die Genesung ein, und der Patient stellt fest, dass die Lähmung in umgekehrter Reihenfolge verschwindet.

Eine gewisse Restschwäche kann auftreten, und die Gesichtslähmung kann noch lange anhalten, nachdem andere Symptome verschwunden sind. Die Genesung ist jedoch keineswegs

bedeutet gesichert; tatsächlich wird die Letalitätssrate im Allgemeinen mit 30 pro Cent.

Die enzephalomyelitische Form ist gekennzeichnet durch Fieber, Störungen von Bewusstseinsverlust und Lähmungen unterschiedlichen Ausmaßes, oft auch der Hirnnerven. In der Regel kommt es zu einer Genesung, doch etwa 5 Prozent der Patienten sterben.

Außer bei der peripheren Neuritis zeigt die Laboruntersuchung häufig eine Blutleukozytose mit einem variablen Anstieg des Zell- und Proteingehalts der Zerebrospinalflüssigkeit. Die Polyradikuloneuritis vom Guillain-Barré-Typ gilt als selten. Bertrand, Duplessis und Diane (1965), die einen Fall beschrieben, wiesen auf die Dissoziation zwischen Zell- und Proteingehalt der Zerebrospinalflüssigkeit hin. In ihrem Fall betrug die Anzahl der Lymphozyten einen pro Kubikmillimeter, während der Proteingehalt 1,50 g pro Kubikmillimeter betrug.

Die histologische Untersuchung des bei der Autopsie entnommenen Materials zeigt Läsionen in der grauen und weißen Substanz des Rückenmarks. Die Ganglienzellen der grauen Substanz weisen alle Stadien der Degeneration auf, von leichter Chromatolyse bis hin zur vollständigen Nekrose. In der weißen Substanz findet sich eine perivaskuläre Manschettenbildung mit Demyelinisierung und Zerstörung der Achsenzylinder. Es sind keine Negri-Körperchen nachweisbar, und die Injektion des Gehirns in Mäuse oder Kaninchen führt nicht zu Tollwut. Das Bild ähnelt dem der demyelinisierenden Enzephalomyelitis, die als Komplikation bei Pocken und Masern sowie nach verschiedenen anderen Impfungen auftritt.

EPIDEMIOLOGISCHE MERKMALE

Ein Blick auf Tabelle 8 zeigt erhebliche Unterschiede in der Länge der *Inkubationszeit* ab der ersten Injektion. Laut Stuart und Krikorian (1933) treten 80 Prozent der Fälle während der ersten drei Behandlungswochen auf, die übrigen immer innerhalb von fünf Wochen.

Remlinger (1927a) nennt jedoch zwei Fälle, die 62 und 69 Tage nach Ende der Behandlungsdauer auftraten. Am häufigsten traten sie 10–17 Tage nach Behandlungsende auf, also gegen Ende der üblichen 14-tägigen Behandlungsdauer. Weder die Häufigkeit der Lähmung noch die Dauer der Inkubationszeit stehen in Zusammenhang mit der Stelle, der Schwere oder dem Zeitpunkt des Bisses; sie werden ausschließlich durch die Impfbehandlung bestimmt (Stuart und Krikorian 1928).

Die *Letalitätssrate* ist beim Landry-Typ am höchsten und beim Typ mit peripherer Neuritis am niedrigsten. Der Durchschnittswert für alle Lähmungsformen, der auf der Tollwutkonferenz 1927 angegeben wurde, betrug 16,85 Prozent (Remlinger 1927a). Diese Zahl ist möglicherweise zu hoch und bezieht sich hauptsächlich auf die schwereren Formen der Lähmung, die im Krankenhaus behandelt wurden. Eine Zahl von 10 Prozent wäre wahrscheinlich realistischer. Es bestehen jedoch große Unterschiede; so trat unter 46 Patienten in New York kein einziger Todesfall auf (Appelbaum, Greenberg und Nelson 1953), während in Kairo sieben von sieben aufeinanderfolgenden Patienten starben (Moftah und Nabih 1931).

Erwachsene sind stärker betroffen als Kinder, Männer stärker als Frauen, geistig behinderte Menschen stärker als körperliche Arbeiter und in den Kolonien Europäer stärker als die einheimische Bevölkerung (Remlinger 1927a, 1932, Stuart und Krikorian 1928). Am wenigsten leiden Menschen in extremen Lebenslagen (Gupta *et al.* 1964).

Die Inzidenz ist am höchsten bei Patienten, die mit getrockneter Schnur behandelt wurden. Pasteurs oder Högyes' Methode und am niedrigsten unter denen, die mit karbolisiertem, etherisiertem oder glyceriniertem Impfstoff behandelt wurden, wie in solchen Impfstoffen wie denen von Fermi, Hempt, Semple, Alivisatos oder Calmette (Stuart und Krikorian 1928, Smith 1931, Remlinger 1927a, 1952). Von diesen

Die Tollwutkonferenz befand Semple's Karbolimpfstoff als den sichersten von allen (Remlinger 1927a). Greenwood's (1945-46) Analyse ergab eine Lähmungsrate von 110 pro Million Personen, die mit Totimpfstoffen behandelt wurden, gegenüber 343 pro Million Personen, die mit Lebendimpfstoffen, d. h. getrockneten Nabelschnüren, behandelt wurden. Intensivbehandlungen, bei denen kürzer als üblich getrocknete Nabelschnüre verwendet werden, oder die intensivere Methode von Högyes gelten als besonders hoch für Lähmungsunfälle (Stuart und Krikorian 1928, Aksel 1963).

Nach Appelbaum, Greenberg und Nelson (1953) ist einer der wichtigsten Faktoren die Anzahl der verabreichten Injektionen. Ihrer Erfahrung nach war die Inzidenz bei Patienten mit vierzehn Injektionen fünfmal höher als bei Patienten mit sieben oder weniger Injektionen. In McFadzean's und Choas' (1953) Serie von siebzehn Fällen hatten alle bis auf zwei mehr als sieben Injektionen erhalten.

Die Häufigkeit bei Patienten, die in verschiedenen Instituten behandelt werden, ist sehr unterschiedlich. In Coonoor beispielsweise betrug die Zahl der geimpften Patienten 1 von 31.314, in Algier 1 von 5.389, in Saigon 1 von 5.244, in Konstantinopel 1 von 3.734, auf Java 1 von 637, in Los Angeles 1 von 611 und in Shanghai 1 von 259 (Remlinger 1927a, Pait und Pearson 1949, Clément 1961). Dafür gibt es keine einfache Erklärung, da viele Institute zwar die gleiche Methode zur Herstellung des Impfstoffs verwendeten, sich aber hinsichtlich der Anzahl der beobachteten Unfälle stark unterschieden.

Es sei erwähnt, dass neuromyotische Unfälle keineswegs selten bei Hunden, die nach der Pasteur-Methode geimpft wurden (Remlinger 1927a).

PATHOGENESE

Für die Natur und den Entstehungsmechanismus von Neuroparalyse gibt es verschiedene Erklärungen. Wie bereits erwähnt, sind einige Fälle zweifellos auf virulente Viren im Impfstoff zurückzuführen. Einige sind laut Herrmann (1926) psychogen bedingt und entstehen durch die intensive Angst des Patienten vor einer Tollwutinfektion. Einige sind rein zufällig und haben nichts mit dem Biss oder dem Impfstoff zu tun. Obwohl sowohl Remlinger (1927a) als auch Stuart und Krikorian (1928) dagegen sind, herrscht heute allgemein die Meinung vor, dass die meisten neuromyotischen Unfälle anaphylaktischen Ursprungs sind. Grundlage hierfür sind größtenteils Tierversuche.

Remlinger (1919) und Schweinburg (1924) gehörten zu den Ersten, die zeigten, dass Lähmungen bei Tieren durch wiederholte subkutane Injektionen normaler Nervensubstanz herbeigeführt werden können. Schweinburg (1924) verabreichte Kaninchen 14-mal eine Reihe subkutaner Injektionen normaler menschlicher Nervenschnur, die auf die gleiche Weise wie Pasteur's Impfstoff hergestellt worden war. Alle Tiere verloren von Anfang an an Gewicht. Nach Abschluss der Behandlung litten 13 der 69 injizierten Kaninchen an schlaffer Lähmung und 9 starben. Dagegen blieben 56 mit Högyes' Methode behandelte Kaninchen gesund. Da bei Pasteur's Methode 5-10 mal so viel Nervenschnursubstanz injiziert wird wie bei Högyes' Methode, schlussfolgerte Schweinburg, dass die Lähmung, abgesehen von individuellen Unterschieden in der Anfälligkeit der Tiere, von der Gesamtmenge der injizierten Nervensubstanz abhängt.

Ob auf diese Weise hervorgerufene Lähmungen streng analog zu denen sind, Das Auftreten dieser Symptome bei Patienten unter Tollwutbehandlung ist möglicherweise fraglich. Kaninchen neigen nach der Injektion verschiedener Substanzen, auch solcher ohne Nervengewebe, zu Lähmungen. Hurst (1932), der Kaninchen subkutan oder intramuskulär normales Hirngewebe von Meerschweinchen, Schafen, Affen oder Menschen injizierte, beobachtete schwere toxische Erscheinungen, die zu Abmagerung und Tod führten. Bei einigen Tieren traten Lähmungen auf, doch die histologische Untersuchung ergab keine

Verletzungen des zentralen oder peripheren Nervensystems, sodass die Ursache der Lähmung ungeklärt bleibt.

Stuart und Krikorian (1928) machten umfangreiche Beobachtungen an Kaninchen und weiße Ratten. Sie konnten durch wiederholte Injektion von normaler oder tollwütiger, homologer oder heterologer Nervensubstanz Lähmungen hervorrufen. Die Häufigkeit von Neuroparalyse konnte durch die Behandlung des Gehirns mit Phenol deutlich verringert werden.

Alvord (1949) verabreichte Meerschweinchen eine einmalige subkutane Injektion von Gehirn oder Gehirnextrakt, suspendiert in einer Mischung aus leichtem Paraffinöl und abgetöteten Tuberkelbazillen in Falba. Nach 2–10 Wochen trat eine Lähmung auf. Er vermutete als Auslöser eine hitzebeständige, phosphatidartige Substanz in der weißen Substanz des Zentralnervensystems. Weitere Experimente mit Freund's Adjuvans zeigten, dass der im tollwütigen Gehirn vorhandene Enzephalitisfaktor mit Benzol oder Ether extrahiert und anschließend mit einer wässrigen Calciumacetatlösung gewaschen werden konnte (Bell, Wright und Habel 1949).

Hottle und Peers (1954) gelang es, einen Großteil der enzephalogenischen Aktivität infizierter Kaninchenhirne zu entfernen, ohne deren Schutzwirkung für Mäuse nennenswert zu verringern. Eine 5-prozentige Suspension von Hirngewebe in destilliertem Wasser wurde eine Stunde lang bei etwa 1000 G zentrifugiert. Ihre enzephalogenische Aktivität wurde mit einer Modifikation der Methode von Freund, Stern und Pisani (1947) getestet. Ihre Schutzwirkung wurde durch zwei intraperitoneale Impfstoffinjektionen und anschließende intrazerebrale Inokulation des Testvirus nachgewiesen.

Carol-Dimitriu und Bercea (1964) berichteten, dass Hunde Läsionen aufwiesen, die denen der demyelinisierenden Enzephalomyelitis des Menschen ähnelten. Sie injizierten hohe und wiederholte Dosen homologes oder heterologes (Schaf-)Gehirn und stellten fest, dass normales Gehirn gut verträglich war, Gehirn mit dem fixen Tollwutvirus jedoch nicht. Einige Hunde starben ohne Lähmungserscheinungen. Bei diesen Tieren und den getöteten Überlebenden wurden jedoch histologisch Stauungen, Blutungen, perivaskuläre Infiltrationen, diffuse oder fokale gliale und neuronale Läsionen sowie Demyelinisierung beobachtet.

Die allergische Natur von Lähmungsunfällen beim Menschen wird unterstützt durch die Ergebnisse von Horack (1939) sowie Koprowski und LeBell (1950). Horack analysierte die Krankengeschichte von sechzehn Patienten, die während einer Tollwutbehandlung an Neuroparalyse erkrankt waren, und stellte fest, dass 80 Prozent von ihnen eine allergische Vorgeschichte hatten, im Gegensatz zu 30 Prozent einer Kontrollgruppe, die während der Behandlung nicht gelitten hatte. Koprowski und LeBell (1950) untersuchten 50 Serumproben von Patienten in New York, die mit Semple's Impfstoff immunisiert worden waren. Sie fanden bei 17 von 34 Patienten, die eine 14-tägige Behandlung erhalten hatten, Komplement-fixierende Antikörper gegen ein Gehirnantigen, jedoch nicht bei denen, die nur eine 7-tägige Behandlung erhalten hatten. Bei zwei von drei Patienten, die im Verlauf an Enzephalomyelitis erkrankt waren, war der Antikörpertiter hoch, bei einem dritten Patienten jedoch nicht. Daraus lässt sich schließen, dass als Reaktion auf die Impfung hirnspezifische Antikörper gebildet werden, die mit dem Gehirn des Patienten *vor Ort reagieren*.

Zum Abschluss dieses Abschnitts ist es interessant, auf die Diskussion über Pathogenese von Remlinger im Jahr 1927 (1927a). Er zog zehn mögliche Ursachen in Betracht und gelangte zu keinem Ergebnis. Er schloss einen anaphylaktischen Ursprung aus, da es ihm nicht gelang, Lähmungen bei Hunden, Meerschweinchen und Kaninchen durch intrazerebrale Injektion von Nervengewebe zu reproduzieren; da es bei Patienten mit verschiedenen Krankheiten, insbesondere Neurasthenie, die mit der subkutanen Injektion von normalem Nervengewebe behandelt wurden, keine neuromuskulären Unfälle gab; da die scheinbare Unschädlichkeit der

In Russland wird Patienten, die besonders schwere Bisse erlitten haben, zwei separate Behandlungen gegen Tollwut im Abstand von zwei bis vier Wochen verabreicht. Auch bei Patienten, die zwei- oder dreimal gebissen wurden und jedes Mal eine Behandlung erhalten haben, trat keine Neuroparalyse auf.

Keiner dieser Einwände ist stichhaltig. Zwar gelang es Remlinger (1927a) mit Besredkas Methode der intrazerebralen Injektion von Nervensubstanz nicht, bei seinen Tieren eine Lähmung herbeizuführen, doch gelang ihm dies, als er Kaninchen zwei oder drei Dosen Kaninchenhirn mit aktivem oder inaktiviertem Fixvirus intramuskulär injizierte (Remlinger 1919). Die anderen drei Einwände lassen sich wahrscheinlich aus statistischen Gründen entkräften. Wenn, wie in Tabelle 8 angegeben, die durchschnittliche Häufigkeit einer Neuroparalyse bei etwa 1 von 3500 geimpften Patienten liegt, dann ist angesichts der wahrscheinlich geringen Anzahl in Remlingers letzten drei Kategorien das Ausbleiben eines rein zufälligen Unfalls nicht überraschend. Im Übrigen sei erwähnt, dass in einem der fünf von Laha (1957) untersuchten Fälle von Neuroparalyse der Patient 27 Jahre zuvor eine antitollwuthaltige Behandlung erhalten hatte und dass in den beiden von Latimer, Webster und Gurdjian (1951) untersuchten Fällen beide Patienten bereits zuvor eine antitollwuthaltige Behandlung erhalten hatten.

Obwohl die Beweislage nicht eindeutig ist, betrachten die meisten heutigen Praktiker neuroparalytische Komplikationen während der Tollwutbehandlung wahrscheinlich als Allergie. Dies ist die einzige bisher vorgebrachte Erklärung, die durch Tierversuche und Antikörperstudien am Menschen gestützt wird, die zufriedenstellend ist und mit den Beobachtungen über das gelegentliche Auftreten von Enzephalomyelitis bei anderen Impfungen übereinstimmt. (Weitere Hinweise zu neuroparalytischen Komplikationen der Tollwutimpfung finden sich bei Huguenin und Bianchi 1963.)

PROPHYLAXE

Die Hoffnung, dass die Verwendung von Enten- anstelle von Kaninchenimpfstoff das Auftreten von Lähmungsunfällen verhindern würde, erwies sich jedoch als unbegründet (Prussin und Katabi 1964). Laut Hildreth (1963) sind zwei gut dokumentierte und zwei weniger gut dokumentierte Fälle von „neurologischen Anomalien“ bekannt, die während oder kurz nach der Behandlung mit diesem Impfstoff auftraten (siehe auch Kaiser, Sokol und Beall 1965).

Eine vielversprechendere Methode wird von Svet-Moldavskij und seinem Kollegen (1965) in der Sowjetunion. Diese Forscher gehen davon aus, dass neuroparalytische Unfälle auf (1) ein enzephalogenes kollagenähnliches Protein im erwachsenen Gehirn, (2) zusätzliche verstärkende Faktoren und (3) die immunologische Reaktivität der geimpften Person zurückzuführen sind. Einer der verstärkenden Faktoren ist eine bakterielle Infektion oder Kontamination des Impfstoffs, verursacht entweder durch die Verwendung infizierter Tiere oder durch mangelhafte Verarbeitung. Die Verunreinigungen wirken wie Freundes Adjuvans, wenn auch schwächer. Am wichtigsten ist jedoch die Feststellung, dass das Gehirn der Ratte erst am 18. Tag nach der Geburt enzephalogen wird. Dies zeigt sich daran, dass die subkutane Injektion einer Suspension von Hirngewebe, gemischt mit der gleichen Menge Freundes Adjuvans, bei Meerschweinchen keine Neuroparalyse hervorruft. Der Impfstoff wird daher aus dem Gehirn von säugenden Ratten hergestellt, die im Alter von 4–8 Tagen mit Virus fixe infiziert und 3–4 Tage später im Sterben getötet werden. Über 9500 Personen wurden mit diesem Impfstoff geimpft, ohne dass es zu einer Neuroparalyse kam.

WERT DER ANTIRABIK-IMPfung

Die Gründe für eine Tollwutbehandlung sind leicht verständlich, doch der Mechanismus, durch den ein Totimpfstoff, der nach der Einbringung eines lebenden virulenten Virus in den Körper verabreicht wird, die Entwicklung von Tollwut verhindern kann, ist höchst rätselhaft. Dies ist hier nicht der Ort, dieses Thema zu diskutieren, aber es sei daran erinnert, dass wahrscheinlich nur 5–15 Prozent der von einem tollwütigen Tier gebissenen Patienten unbehandelt an der Krankheit erkranken (siehe Knowles 1928). Auf dieser Grundlage errechneten Appelbaum, Greenberg und Nelson (1953), dass zwischen 1935 und 1948 in New York City von den 707 von tollwütigen Tieren gebissenen Personen 35 bis 106 an Tollwut erkrankt wären, wenn sie unbehandelt geblieben wären. Tatsächlich traten nur sechs Fälle auf, und nur zwei davon waren geimpft, sodass durch die Tollwutimpfung 33 bis 104 Leben gerettet werden konnten.

Wenn das durchschnittliche Risiko eines neuromuskulären Unfalls nur 1 zu 3500 beträgt, dann ist weitaus geringer als das Risiko, sich mit Tollwut anzustecken. Es ist jedoch hoch genug, um die Impfung möglichst auf Personen zu beschränken, die von einem zweifelsohne tollwütigen Tier gebissen wurden oder zumindest eine offene Hautverletzung aufweisen, die durch den Speichel eines solchen Tieres kontaminiert wurde. Nicht nur ist eine Impfung nach einem einfachen Kratzer oder dem Ablecken der intakten Haut nicht ratsam, sondern sollte nur dann empfohlen werden, wenn es starke Hinweise darauf gibt, dass das Tier zum Zeitpunkt des Angriffs an Tollwut litt oder sich in der Inkubationszeit der Tollwut befand. Herrmann (1926) weist auf die Tragik der Tollwut hin, die bei geimpften Personen auftritt, die nie mit Straßenviren in Kontakt gekommen sind, denen aber eine Nabelschnursuspension mit unzureichend abgeschwächtem fixiertem Virus injiziert wurde; und Remlinger (1932) auf die Tragik der Neuroparalyse bei geimpften Personen, die von nicht tollwütigen Tieren gebissen wurden.

Wenn keine Informationen über den Zustand des Tieres vorliegen, ist die Frage, ob geimpft werden soll oder nicht, sehr schwierig. Zahlreiche Faktoren müssen berücksichtigt werden, wie z. B. die Tierart, die lokale Verbreitung der Tollwut bei dieser Art, Art, Stelle und Schwere des Bisses, der Grad des Hautkontakts mit dem Speichel des Tieres, Alter, Geschlecht und Allergien des Patienten usw. Wird im Zweifelsfall eine Impfung beschlossen, ist es wahrscheinlich ratsam, eine Dosis Tollwutserum zu verabreichen, gefolgt von einer kurzen Behandlung – nicht mehr als sieben Injektionen – mit Tollwutimpfstoff. Dadurch sollte das Risiko einer Neuroparalyse deutlich verringert werden. Es kann sinnvoll sein, wie Horack (1939) empfiehlt, den Patienten auf eine Allergie gegen den Impfstoff zu testen und, falls vorhanden, eine Desensibilisierung durch wiederholte Injektionen alle 15 Minuten mit zunehmender Impfstoffstärke zu versuchen, beginnend mit einer 1/1000-Verdünnung und steigend, bis der unverdünnte Impfstoff ohne Reaktion injiziert werden kann.

ALLERGISCHE MANIFESTATIONEN: Enzephalomyelitis nach anderen IMPFUNGEN

Typhus-Impfstoff

Der erste Bericht über Nervenstörungen nach einer Typhusimpfung stammte offenbar von Gubb (1915) in Großbritannien. Doch erst am Ende des Ersten Weltkriegs wurde das Thema von einer Gruppe französischer Arbeiter ernsthaft in den Blick genommen.

Gubbs Fall war nicht sehr überzeugend. Unmittelbar nach einer Einzeldosis Nach einer Typhusimpfung litt ein 48-jähriger Soldat unter hartnäckiger Verstopfung. Etwa acht Monate später hatte er Probleme beim Wasserlassen, die schließlich zu Inkontinenz führten. Die Patellareflexe waren vollständig verschwunden. Gubb führte diese Störungen auf eine Toxämie der lumbodorsalen Zentren zurück.

Im Jahr 1919 erschienen in der französischen medizinischen Presse eine Reihe von Berichten. Roussy und Cornil (1919) und Roussy (1919) beschrieben jeweils einen Fall, und Souques (1919) beschrieb sieben Fälle von etwas, das man vielleicht als kortikale Thrombose bezeichnen könnte (siehe Bury 1920). In diesen Fällen traten nervöse Symptome innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion auf.

Der von Roussy (1919) untersuchte Patient verlor das Bewusstsein und stürzte. Er wurde ins Krankenhaus eingeliefert, wo eine rechtsseitige Hemiplegie, Aphasie und einige meningeale Symptome festgestellt wurden, wahrscheinlich die Folge einer Erweichung im linken peri-rolandischen Bereich infolge einer Thrombose oder Embolie. Im Fall von Roussy und Cornil (1919) hatte der Patient am Tag nach der Injektion ein Schweregefühl im linken Arm und Schwierigkeiten, die Hand zu bewegen. Bei einer Untersuchung vier Jahre später stellte er Athetose und Bewegungskoordination in der linken Hand fest, zusammen mit schwerwiegenden Veränderungen des sensorischen Systems von Hand und Unterarm sowie motorischer Ataxie. Zwei von Souques' (1919) Patienten litten an einer anhaltenden Hemiplegie der rechten Seite. Vier von ihnen zeigten Symptome wie starke Kopfschmerzen, Erbrechen, Amnesie, Krampfanfälle und Wesensveränderungen; der siebte Patient hatte nach einer schweren Reaktion eine Schwellung der rechten Halshälfte, die sich zu einem Exophthalmuskropf entwickelte.

Zur gleichen Zeit berichteten Guillain und Barré (1919) sowie Léry und Boivin (1919) jeweils über einen Fall von akuter aufsteigender Myelitis nach Landry. Im Fall von Guillain und Barré traten am Tag nach der Injektion Taubheitsgefühle und Steifheit in den Beinen des Patienten und am darauffolgenden Tag in seinen Händen auf. Die Lähmung setzte allmählich ein und war am neunten Tag in Beinen, Armen und Gesicht vollständig. Bulbäre Symptome traten am siebten Tag auf, und am zehnten Tag verstarb der Patient. Bei der Obduktion wurde keine histologische Untersuchung des zentralen Nervensystems durchgeführt. Acht Tage nach der Injektion verspürte der Patient von Léry und Boivin erstmals ein Kribbeln und Taubheitsgefühl im linken Fuß. Am folgenden Tag hatte er ähnliche Symptome im rechten Fuß und in den Fingern, am Tag darauf Schwäche in den Beinen und eine sich rasch entwickelnde schlaffe Lähmung, die sich nach oben in Arme und Hals ausbreitete. Die Lähmung erreichte nach zwei Wochen ihren Höhepunkt, blieb weitere zwei Wochen unverändert und verschwand dann allmählich.

Preti (1919) beschrieb zwei Fälle bei Soldaten. Im ersten hatte der Patient Eine schwere Reaktion nach einer einzigen Dosis Typhus-Impfstoff mit Fieber, das über eine Woche anhielt. In der dritten Nacht wachte er auf und war blind. Dies

Die Beschwerden hielten etwa zehn Tage an, danach erlangte er sein Sehvermögen teilweise zurück. Bei einer Untersuchung sechs Monate später wurde eine Optikusneuritis mit anschließender partieller Atrophie diagnostiziert. Der 30-jährige Patient war Nichtraucher, Nichttrinker und wies eine negative Wassermann-Reaktion auf.

Im zweiten Fall erlitt ein 19-jähriger Soldat nach der zweiten Dosis eines Impfstoffs mit Typhus- und Paratyphus-Bazillen eine heftige konstitutionelle Reaktion, die vier Tage anhielt. Zwei Wochen später erlitt er Krampfanfälle im linken Arm und im Gesicht. Diese traten sehr häufig auf.

Einmal wurden die Krämpfe generalisiert und gingen mit Trismus, blutigem Speichelfluss, dem Verlust der kranialen Reflexe und Bewusstlosigkeit einher. Bei einer Untersuchung ein Jahr später litt er unter häufigen Krämpfen im linken Arm und einer gewissen motorischen Schwäche, wahrscheinlich aufgrund einer Reizung eines Bereichs im rechten Rolandi-Muskel.
Zone.

Nachdem auf postvaksinale Störungen der

Nervensystems wurden mehrere weitere Fälle gemeldet. Bury (1920) beschrieb einen Fall, bei dem Koordinationsstörungen der Arm- und Beinmuskulatur mit einer schlaffen Lähmung einhergingen; der Gang war ataktisch, die Pupillen waren ungleich und das Gesamtbild deutete auf eine Tabes dorsalis hin; die serologische Untersuchung des Bluteserums und der Zerebrospinalflüssigkeit ergab jedoch keine Hinweise auf Syphilis. Alajouanine, Fribourg-Blanc und Gauthier (1928) beschrieben einen Fall von anhaltender Parese des linken Beins, verbunden mit vorübergehender Harninkontinenz; Gayle und Bowen (1933) beschrieben einen sich langsam entwickelnden, aber nichtsdestotrotz tödlich verlaufenden Fall von Landry-Lähmung; Noica (1932) beschrieb drei Fälle mit teilweiser oder vollständiger Lähmung einer oder mehrerer Gliedmaßen, in einem Fall verbunden mit Hemianopsie, Aphonie und Taubheit auf dem rechten Ohr; Benon (1924) ein Fall von Koordinationsstörungen der Beine, die zu einem taumelnden Gang führten; Giffin, Rogers und Kernohan (1948) ein tödlicher Fall von Hemiplegie, bei dem die Obduktion Läsionen zeigte, die von oligodendraler Proliferation im basofrontalen Bereich bis zu ausgedehnter und vollständiger Demyelinisierung im rechten Okzipitalappen mit perivaskulären Ansammlungen großer fetthaltiger Phagozyten in den erweichten Bereichen reichten; und Putnam (1943) ein Fall von akuter Paraplegie. Zwei weitere, nicht gemeldete Fälle können erwähnt werden, die dem Gesundheitsministerium 1941 und 1942 zur Kenntnis gebracht wurden: einer von allgemeiner Schwäche, Unfähigkeit, aufrecht zu sitzen oder zu gehen, Dyspnoe, Kollaps und Tod durch Enzephalomyelitis acht Tage nach der Injektion; Die andere bestand aus Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Delirium, Krämpfen, Koma und Tod innerhalb von 26 Tagen mit Bereichen von Blutungen und hämorrhagischer Nekrose im Gehirn bei der Obduktion.

Miller und Stanton (1954), die die Fälle neurologischer Folgen einer prophylaktischen Impfung, gesammelte Aufzeichnungen von 10 Fällen von Myelitis vom transversalen oder aufsteigenden Landry-Typ nach TAB-Impfung und 20 Fällen, bei denen verschiedene Manifestationen von zerebralen oder meningealen Störungen beobachtet wurden.

Neben organischen Nervenerkrankungen kann eine Typhusimpfung auch zu Funktionsstörungen führen, zu denen vor allem Asthenie und allgemeine Nervendepressionen gehören. Die Symptome können innerhalb von zwei bis drei Wochen verschwinden oder monatelang anhalten. In manchen Fällen entwickeln sie sich zu Manie oder motorischen Unregelmäßigkeiten beim Stehen und Gehen.

Der Fall von Benon (1924) könnte einer dieser Fälle gewesen sein; der Patient erholte sich tatsächlich vollständig und gewann anschließend das Croix de Guerre.

Einige der genannten Patienten waren mit Typhus-Impfstoff geimpft worden, die meisten jedoch mit Typhus-Paratyphus-Impfstoff (TAB). Bei mindestens zwei von ihnen traten die Symptome bereits nach der ersten Injektion auf; bei mehreren

Bei ihnen traten die Symptome nach der zweiten, dritten oder vierten Injektion auf; bei ein oder zwei Patienten traten sie nach verstärkenden Injektionen auf. In der Regel betrug die Inkubationszeit weniger als 24 Stunden, bei einigen Patienten betrug sie jedoch eine Woche oder mehr.

In zwei oder drei Fällen scheint der Impfstoff eine latente oder beginnende Erkrankung wie Multiple Sklerose ausgelöst zu haben. Für die meisten Fälle trifft diese Erklärung jedoch nicht zu; man muss daher davon ausgehen, dass der Impfstoff – sei es durch eine Allergie des Patienten oder einen anderen Mechanismus – für die Erkrankung des zentralen Nervensystems verantwortlich war.

So wenige histopathologische Untersuchungen wurden bei tödlichen Fällen durchgeführt. Über die entstehenden Nervenschädigungen ist wenig bekannt, die spärlichen vorliegenden Belege lassen jedoch darauf schließen, dass es sich um eine demyelinisierende Enzephalomyelitis handelt, ähnlich der Enzephalomyelitis, die nach einer Pocken- oder Tollwutimpfung auftritt.

Keuchhusten-Impfstoff Madsen

(1933) war der Erste, der von einem tödlichen Fall von Enzephalopathie nach einer Keuchhusten-Impfung berichtete. Einem Neugeborenen wurden in der ersten Lebenswoche zwei subkutane Injektionen verabreicht. Eine halbe Stunde nach der zweiten Injektion bekam es Krämpfe und starb innerhalb weniger Minuten. In einem anderen Fall starb ein Frühchen, das in der zweiten Lebenswoche zweimal geimpft worden war, zwei Stunden nach der zweiten Injektion plötzlich und ohne Krämpfe. In den darauffolgenden Jahren wurden von verschiedenen Forschern wie Doull, Shibley und McClelland (1936) sowie Taylor (1938) sporadische Fälle von Krämpfen nach einer Keuchhusten-Impfung dokumentiert (siehe Miller und Stanton 1954, Cockburn 1958). Darunter war ein bemerkenswerter Fall von Brody und Sorley (1947) bei einem Säugling, der während eines möglicherweise unerkannten Keuchhustenanfalls geimpft wurde und zwei Wochen später an einer leichten Enzephalitis litt. wurde ein zweites Mal geimpft und erlitt eine Woche später eine Verschlimmerung; wurde ein drittes Mal geimpft und erlitt drei Tage später eine Verschlimmerung; und nach einer spontanen Verschlimmerung etwa ein Jahr später erhielt er eine intradermale Testdosis des Impfstoffs, die innerhalb von 12 Stunden zu einem Anfall schwerer schlaffer Lähmung führte, der sieben Wochen später mit einer tödlichen Bronchopneumonie endete.

Erst der Bericht von Byers und Moll aus dem Jahr 1948 lenkte die Aufmerksamkeit ernsthaft auf die nervösen Komplikationen dieser Impfung. Byers und Moll sammelten Aufzeichnungen von 15 Fällen, die in den letzten zehn Jahren in das Kinderkrankenhaus in Boston eingeliefert worden waren. Alle Fälle betrafen Säuglinge im Alter von 5 bis 18 Monaten. Keiner von ihnen hatte zuvor Krämpfe gehabt.

Die Reaktionen traten in unterschiedlichem Ausmaß nach der ersten, zweiten oder dritten Injektion auf und traten innerhalb von 20 Minuten bis 72 Stunden auf – meist nach 18 Stunden. Das auffälligste Symptom der Reaktion waren Krämpfe, die von wenigen Minuten bis zu mehreren Tagen anhielten. In allen Fällen folgten Bewusstseinsveränderungen von Schläfrigkeit bis hin zu tiefem Koma. Die Dauer der akuten Erkrankung betrug 36 Stunden bis 10 Tage. Von den 15 Säuglingen starben zwei an Lungenentzündung, fünf erlitten eine Halbseitenlähmung, zwei erlitten eine nahezu vollständige Dezerebration, fünf litten an geistiger Behinderung, Regression oder anderen Nervenstörungen, und nur einer erholte sich vollständig.

Globus und Kohn (1949) berichteten über zwei Fälle, von denen einer tödlich verlief. Der Tod trat vier Wochen nach der zweiten Injektion ein, und bei der Obduktion zeigte sich ein ausgedehnter, fast massiver Zerfall des Gehirns.

Toomey (1949) in den Vereinigten Staaten, der eine Reihe von Ärzten anschrieb, erfuhr von 38 Fällen schwerer Reaktionen, meist Krämpfen, nach der Keuchhustenimpfung, von denen mindestens zwei tödlich verliefen und mindestens zwölf

zeigten irreversible Veränderungen des Nervensystems. In England beschrieben Anderson und Morris (1950) einen Fall von Krämpfen bei einem zweijährigen Jungen, der 36 Stunden nach der ersten Injektion eines Diphtherie-Keuchhusten-Impfstoffs auftrat; acht Monate später kam es zu einer Erweiterung des linken Ventrikels und verminderter Aktivität der linken Gehirnhälfte, und ein Jahr später trat eine geistige Behinderung auf.

Im Jahr 1953 sammelte Kong aus der Literatur 82 Fälle von zerebralen Reaktionen nach Keuchhustenimpfung. Fast alle betrafen Säuglinge. Elf davon verliefen tödlich, meist im akuten Stadium; 24 blieben mit irreparablen Schäden in Form von epileptiformen Krämpfen, spastischen Lähmungen, geistiger Behinderung oder Charakterveränderung zurück; in einigen Fällen bildeten sich die Symptome langsam zurück und in 15 Fällen trat eine vollständige Genesung ein; zu den restlichen 32 Fällen lagen keine vollständigen Informationen vor. Kong fügte zwei weitere eigene Fälle hinzu, und 1958 überprüfte Berg insgesamt 107 in der Literatur beschriebene Fälle, einschließlich der Fälle von Kong. Acht der Fälle endeten innerhalb von 48 Stunden tödlich. In der gesamten Serie wurde die Sterblichkeitsrate auf etwa 15 %, die Rate der anhaltenden Morbidität auf etwa 30 % und die Genesungsrate auf etwa 50 % geschätzt.

Privaten Angaben zufolge hat ein Arzt in den USA zwischen 1955 und 1960 104 Fragebögen an Universitäten und staatliche Gesundheitsbehörden verschickt, um Informationen zu Reaktionen auf Keuchhustenimpfungen zu erhalten.

Es gingen 75 Antworten ein. 14 dieser Antworten enthielten Berichte über insgesamt 21 zerebrale Komplikationen – 15 davon bei Säuglingen unter einem Jahr, 17 nach der Dreifachimpfung, drei nach der Vierfachimpfung und einer nach der alleinigen Keuchhustenimpfung. Bei 14 Patienten wurden bleibende psychische Schäden oder anhaltende Krämpfe beobachtet. Drei Patienten erholten sich vollständig, bei vier war der Ausgang unbekannt.

Thursby-Pelham und Giles (1958) erinnerten sich, sechs Patienten gesehen zu haben. In den letzten zehn Jahren hatten Patienten innerhalb von 24 Stunden nach der Keuchhustenimpfung neurologische Reaktionen gezeigt. Einer der Patienten starb, drei weitere erlitten bleibende Hirnschäden.

In Schweden gab Strom (1960) an, dass eine landesweite Untersuchung das Auftreten von 36 Fällen neurologischer Komplikationen nach der Keuchhustenimpfung bei etwa 215.000 Kindern in den Jahren 1955 bis 1958 ergeben habe. Die meisten betroffenen Kinder erlitten Krämpfe, vier starben, und neun erkrankten an einer schweren Enzephalopathie. Diese Zahlen wurden von Malmgren, Vahlquist und Zetterstrom (1960) in Frage gestellt. Sie reduzierten die Zahl der tatsächlichen Fälle auf vier bis fünf, was einer Inzidenz von etwa 1/50.000 statt der von Strom angegebenen 1/6.000 entspricht. In Deutschland berichtete Paschla (1965), dass bei 28.661 Kindern, die zwischen 1955 und 1963 in Stuttgart mit Keuchhustenimpfung geimpft wurden, keine neurologischen Komplikationen auftraten.

In England und Wales verfügt das Gesundheitsministerium über Aufzeichnungen für die. Im Zeitraum von 1958 bis 1965 wurden sieben Todesfälle durch Enzephalitis, Meningoenzephalitis oder Enzephalopathie nach einer Dreifach- oder Vierfachimpfung festgestellt, die unter anderem Keuchhustenbazillen enthielt.

DISKUSSION

Kurz gesagt, treten Störungen des Nervensystems nach einer Keuchhustenimpfung meist innerhalb von 24 Stunden auf, manchmal jedoch auch erst nach zwei oder drei Tagen. Klinisch unterscheidet Hellström (1962) drei Typen: (a) kurze Anfälle, d. h. Krämpfe ohne Folgen; (b) ein Enzephalitis-ähnliches Syndrom mit Bewusstlosigkeit, anhaltenden Anfällen, einem hohen Anteil anhaltender neurologischer Komplikationen und gelegentlichem Tod; und (c) langsam fortschreitende geistige Verschlechterung mit oder ohne Krämpfe, die den Charakter infantiler Spasmen haben. Diese Erscheinungen sind fast ausschließlich auf Säuglinge beschränkt. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen. Nein

Es scheint eine konstante Beziehung zwischen dem Auftreten von Krämpfen und der Art des verwendeten Impfstoffs (einfach, mit Alaun gefällt oder gemischt) zu bestehen; der Größe der verwendeten Dosis; der Anzahl der Injektionen, obwohl Berg (1958) sagt, dass die meisten nach der ersten auftreten; oder der Länge des Intervalls zwischen den Injektionen.

Über die Häufigkeit früherer Krampfanfälle gehen die Meinungen auseinander. oder nervöse Instabilität in der Familie. Toomey (1949) und Köng (1953) waren beide von einer solchen Vorgeschichte beeindruckt, während Byers und Moll (1948) und Berg (1958) kaum oder gar keine Hinweise darauf finden konnten, dass die Säuglinge in irgendeiner Weise abnormal waren. Die Häufigkeit ist schwer zu ermitteln, und die Berichte sind widersprüchlich. Sie hängt in gewissem Maße vom Alter des Säuglings und möglicherweise von seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Impfung ab. Kong (1948) rät davon ab, Kinder zu impfen, bei denen in der Vorgeschichte Krämpfe oder Allergien aufgetreten sind, in der Familie nervöse oder allergische Erkrankungen vorliegen, die sich in einem schlechten allgemeinen Gesundheitszustand befinden, an einer Infektionskrankheit leiden oder stark auf eine frühere Keuchhusten-Impfung reagiert haben.

Es kann sein, dass diese Anordnungen eingehalten wurden, dass nicht mehr Während der langen Reihe von Keuchhusten-Impfstoffversuchen des Medical Research Council in England und Wales (Berichte 1951, 1956b, 1959c) kam es zu Problemen. Insgesamt erlitten 18 von 57.000 geimpften Kindern innerhalb von 72 Stunden Krämpfe, d. h. eine Inzidenz von etwa 1 zu 3.000. Cockburn (1958) argumentierte, dass dies nicht mehr sei als die zu erwartende Zahl bei ungeimpften Kindern gleichen Alters; und zur Untermauerung seiner These zeigte er, dass der Anteil der Kinder, die innerhalb dieses Zeitraums Krämpfe erlitten, kaum höher war als der der Kinder, deren Krämpfe erst 4 bis 28 Tage nach der Impfung einsetzten, also zu einem Zeitpunkt, an dem die Keuchhustenimpfung vermutlich nicht dafür verantwortlich gemacht werden konnte. Obwohl keines der geimpften Kinder, die Krämpfe hatten, ernsthafte bleibende Schäden davonzutragen schien, zeigt die Tatsache, dass etwa 1 von 3000 von ihnen innerhalb von 72 Stunden Krämpfe erlitt, dass Stroms geschätzte Häufigkeit von 1 zu 6000 keineswegs übertrieben war. Was andere Zahlen betrifft, so sind die von Berg (1958), die auf 107 Fällen in der Literatur basieren und bereits zitiert wurden, wahrscheinlich ebenso zuverlässig wie alle anderen: eine Sterblichkeitsrate von etwa 15 Prozent, eine anhaltende Morbiditätsrate von etwa 30 Prozent und eine Genesungsrate von etwa 50 Prozent.

Die Ähnlichkeit der nervösen Störungen nach der Impfung mit denen, die bei Keuchhusten selbst ist sehr ähnlich. Byers und Moll (1948) beispielsweise berichteten während ihrer Untersuchung in Boston, dass 26 Kinder mit den akuten oder chronischen Auswirkungen einer Enzephalopathie, die während eines Krankheitsanfalls aufgetreten war, ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Sieben von ihnen starben, zehn blieben mit bleibenden Nervenschäden zurück, drei konnten nicht aufgespürt werden und sechs erholten sich. Levy und Perry (1948), die in zwei Einrichtungen im Staat Washington arbeiteten, fanden 20 Kinder, die infolge dieser Krankheit geistig behindert waren; acht wurden als Idioten, acht als Schwachsinnige und vier als Schwachsinnige niedriger Stufe eingestuft. Bei einer Gruppe von 128 Kindern, einschließlich dieser 20, die ihren Anfall vor dem zweiten Lebensjahr hatten, stellten sie fest, dass 29,2 Prozent eine geistige Behinderung aufwiesen. Der entsprechende Anteil bei jenen, deren Anfall zwischen 2 und 5 Jahren auftrat, lag bei 14,3 Prozent, und bei den älteren Kindern bei 2,2 Prozent.

Leider ist über die Histopathologie der Enzephalitis nach einer Keuchhustenimpfung nichts bekannt, und es ist daher unmöglich zu sagen, ob es sich um dieselbe Enzephalitis handelt wie bei der Keuchhusten-Enzephalitis.

van der Horst (1950) betrachtet die Keuchhusten-Enzephalitis als eine sehr spezielle Form der Enzephalitis; sie unterscheidet sich sowohl klinisch als auch histologisch von der demyelinisierenden Form, die als Komplikation auftritt

Bei Pocken, Masern, Varizellen oder nach einer Pockenimpfung. Die weiße Substanz bleibt verschont; es kommt weder zu einer perivaskulären Mikroglia-Proliferation noch zu einer Demyelinisierung. Es kommt jedoch zu einer Gefäßerweiterung in den Hirnhäuten und im Großhirn mit Kapillarblutungen, einer diffusen neuroglialen Infiltration der grauen Substanz, einer gewissen perivaskulären Infiltration mit Plasmazellen und Lymphozyten sowie einer vakuolären Degeneration der Ganglienzellen. Miller, Stanton und Gibbons (1956) gehen davon aus, dass die zerebralen Veränderungen bei Keuchhusten auf eine akute vaskuläre Enzephalopathie zurückzuführen sind, die möglicherweise anoxischen Ursprungs ist.

Miller und Stanton (1954), die sich mit den neurologischen Folgen prophylaktischer Impfungen befassen, weisen mit Nachdruck darauf hin, dass die Keuchhustenimpfung als einzige ausschließlich zu zentralen Komplikationen führt, nicht aber zu Myelitis oder Neuritis, die nach anderen Impfstoffen und Serumverabreichung beobachtet werden. Diese Besonderheit, zusammen mit der sehr kurzen Inkubationszeit, dem häufigen Auftreten von Krämpfen nach der ersten Impfdosis bei Kleinkindern und dem hohen Anteil an Patienten mit anhaltenden Hirnschäden, deutet darauf hin, dass der Entstehungsmechanismus sich von dem der demyelinisierenden Enzephalitis unterscheidet, obwohl vereinzelte Fälle, wie der von Brody und Sorley (1947) beschriebene, durchaus allergischer Natur sein könnten.

In diesem Zusammenhang ist es interessant festzustellen, dass Levine und Wenk (1965) Es gelang offenbar, eine akute Form der Enzephalomyelitis bei Ratten zu reproduzieren, indem sie ihnen intraperitoneal eine Suspension von Ratten- oder Meerschweinchen-Rückenmark, gemischt mit handelsüblichem Keuchhusten-Impfstoff, injizierten. Nach 6–11 Tagen traten Lähmungen der Gliedmaßen bis hin zur Tetraplegie auf, gefolgt vom Tod nach 1–2 Tagen. Die Obduktion ergab ausgedehnte perivaskuläre Läsionen des Zentralnervensystems mit einer enormen Anzahl polymorphkerniger Leukozyten und Demyelinisierung um die Gefäße. Diese Experimente liefern jedoch keinen Beweis dafür, dass der Keuchhusten-Impfstoff eine spezifische Rolle spielte; andere Substanzen könnten in Mischung mit Hirngewebe die gleiche Wirkung haben (siehe S. 173); ebenso wenig gibt es Belege dafür, dass die experimentelle Erkrankung bei Ratten der Erkrankung ähnelt, die beim Menschen nach einer Keuchhusten-Impfung auftritt.

Obwohl die Histopathologie der postvazinalen Enzephalitis unklar ist, Die klinischen Manifestationen sind dieselben wie bei der Keuchhusten-Enzephalitis. Es ist nicht abwegig anzunehmen, dass die zerebrale Erkrankung in jedem Fall auf die direkte Wirkung des Toxins des Keuchhustenbazillus zurückzuführen ist. Van der Horst (1950) erwägt diese Möglichkeit jedoch, schließt sie jedoch aus, da die Symptome zu plötzlich und zu schwerwiegend sind, um auf die direkte Wirkung eines Toxins zurückzuführen zu sein. Er hält es für wahrscheinlicher, dass die Krankheit eine allergische Ursache hat.

Diphtherie-Toxoid

Obwohl Diphtherie-Toxoid, insbesondere in seiner mit Alaun gefällten Form, häufig für die Provokation von Poliomyelitis verantwortlich war (siehe S. 270), wurde es selten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems in Verbindung gebracht. Während des Zweiten Weltkriegs wurden dem Gesundheitsministerium einige Fälle nach der Injektion von APT gemeldet. Ein sechsjähriges Kind litt unter Kopfschmerzen, Reizbarkeit und Nackensteifheit und verstarb innerhalb von zwei Tagen; die Obduktion ergab eine Enzephalitis. Bei zwei weiteren Kindern entwickelte sich eine beidseitige retrobulbäre Optikusneuritis, in einem Fall verbunden mit einer disseminierten Enzephalomyelitis.

Stillerman (1948) berichtete in den Vereinigten Staaten über einen Fall von aseptischer Meningitis bei einer Krankenschwester, die 2–3 Tage nach der dritten Dosis Diphtherie-Toxoid auftrat. Sie erholte sich nach etwa einer Woche.

Miller und Stanton (1954) beschreiben einen bemerkenswerten Fall von akuter bulbärer Enzephalopathie nach Schick-Test bei einem Jungen, der vor fünf Jahren gegen Diphtherie geimpft worden war. Er erlitt einen bleibenden Schwund des linken Masseter- und Schläfenmuskels, der zu Schwierigkeiten bei der Kieferbewegung führte.

Poliomyelitis-Impfstoff

Bojinov und seine Kollegen (1964) berichten von 13 Fällen neurologischer Komplikationen durch Sabins Impfstoff bei insgesamt sechs Millionen Geimpften. Bei den Patienten handelte es sich hauptsächlich um Kinder ab neun Jahren, aber auch zwei Erwachsene im Alter von 30 und 32 Jahren waren darunter.

Komplikationen traten 2–20 Tage, meist 7 Tage, nach der Impfung auf. Es handelte sich um einen Fall einer Polyradikuloneuritis vom Typ Landry, einen Fall einer Meningomyelo-Polyradikuloneuritis mit Paraplegie der Beine und Meningitis, einen Fall einer Polyradikuloneuritis vom Typ Guillain-Barré, einen Fall einer Parese des linken Fußes, drei Fälle einer Polyneuritis, insbesondere der unteren Extremitäten, und sechs Fälle einer Neuritis mit Parese eines Fußes. Einer der Patienten verstarb. Ob diese neurologischen Folgeerscheinungen mit der Impfung in Zusammenhang standen oder angesichts ihrer Seltenheit – 1/500.000 – rein zufällig waren, lässt sich nicht sagen.

Auch Bigi und Pazzagli (1965) berichten von neurologischen Störungen, die nach der Anwendung des Sabin-Impfstoffs meist innerhalb von zwei Wochen auftraten. Bei fünf von ihnen beobachteten Kindern im Alter von 8 bis 14 Jahren trat bei einem eine vorübergehende Ophthalmoplegie, bei zweien eine akute Psychose und bei zweien allgemeine Krämpfe auf. Zwei der Patienten hatten bereits zuvor an neurologischen Erkrankungen gelitten. Die Autoren räumen ein, dass es unmöglich sei, Ursache und Wirkung nachzuweisen.

Webb und Smith (1964) sind der Ansicht, dass neuroparalytische Ereignisse nach einer Poliomyelitis-Impfung auf Antigen-Antikörper-Reaktionen im Gehirn zurückzuführen sind. Das Virus scheint während der virämischen Phase in das zentrale Nervensystem zu gelangen, und Antikörper werden zu dem Zeitpunkt nachweisbar, als sich das Virus im Gehirn und Rückenmark stark vermehrt. Erreicht der Antikörper das zentrale Nervensystem zu einem für die Virusvermehrung kritischen Zeitpunkt, kommt es zu Antigen-Antikörper-Reaktionen, die mit einer Entzündungsreaktion einhergehen können. Diese kann sich als Enzephalomyelitis oder durch langfristige Veränderungen wie Demyelinisierung äußern.

Es ist jedoch sehr fraglich, ob Sabins Impfstoff überhaupt neurologische Komplikationen verursacht. Sicherlich müssen weitaus stichhaltigere Beweise vorgelegt werden, als derzeit verfügbar sind, um deren Auftreten zu belegen.

Gelbfieberimpfung

Die Enzephalitis, die gelegentlich nach einer Gelbfieberimpfung auftritt, scheint eher auf die inhärente Infektiosität des Virus als auf eine allergische Reaktion des Patienten zurückzuführen zu sein und wird daher in Kapitel 4 behandelt.

Masernimpfung

Pestri (1966) berichtet über einen Fall von Enzephalitis bei einem Kind im Alter von 14 Monaten, der elf Tage nach der Injektion eines Masernimpfstoffs auftrat, der aus

der abgeschwächte lebende Schwarz-Stamm. Zuerst wurde ein Zucken auf der linken Gesichtshälfte des Kindes bemerkt, gefolgt von Fieber, Zittern in der linken Hand, Nahrungsverweigerung und Dämmerzustand. Fünfzehn Tage nach der Injektion hatte sie 39,4°C Fieber, eine linksseitige Hemiparese und wirkte lethargisch und sehr krank. Die Fontanelle war leicht geschwollen; es kam zu unwillkürlichem myoklonischem Flimmern der Finger der linken Hand und Schläfheit des linken Arms und Beins mit verminderten Reflexen. Während ihres Krankenhausaufenthalts hatte sie häufig schwere epileptiforme Anfälle. Sie wurde nach vier Monaten entlassen, litt immer noch an einer linksseitigen Hemiparese und mit fragwürdigen geistigen Fähigkeiten.

ALLGEMEINE SCHLUSSFOLGERUNGEN

Es ist klar, dass eine Enzephalitis nach Impfungen gegen verschiedene Krankheiten und sogar nach der Injektion von Serum auftreten kann (siehe Kapitel 18). Am häufigsten tritt sie nach Pocken- und Tollwutimpfungen auf. Der Begriff „Enzephalitis“ umfasst jedoch mindestens drei oder vier verschiedene Krankheitsbilder.

Zunächst ist die perivenöse mikrogliale demyelinisierende Form am häufigsten typischerweise nach Pockenimpfung bei Kindern und Erwachsenen.

Zweitens gibt es die Enzephalopathie, die nach einer Pockenimpfung bei Säuglingen unter zwei Jahren auftritt. Sie ist in ihren Erscheinungsformen heterogen und insbesondere durch meningeale und vaskuläre Läsionen gekennzeichnet.

Drittens kommt die akute virämische Enzephalitis, die am häufigsten nach einer Gelbfieberimpfung auftritt.

Und viertens gibt es möglicherweise eine Form, deren Ätiologie völlig unklar ist und die nach einer Keuchhustenimpfung auftritt. Obwohl die Histopathologie dieser Form noch unklar ist, erscheint es wahrscheinlich, dass die Läsionen denen der Enzephalitis ähneln, die als Komplikation der natürlichen Keuchhustenerkrankung auftritt. Trifft dies zu, unterscheiden sich die zerebralen Komplikationen der Keuchhustenimpfung von denen nach einer Impfung gegen Pocken, Tollwut oder Typhus, ebenso wie sich die bei Keuchhusten natürlich auftretende Enzephalitis von der bei Pocken, Tollwut, Masern oder Windpocken unterscheidet. Möglicherweise sollte die Enzephalitis nach einer Keuchhustenimpfung, die fast ausschließlich auf Säuglinge beschränkt ist, zu den infantilen Enzephalopathien gezählt werden, doch zeigt sie ein eigentümliches und relativ homogenes Bild, das sie, wie bereits erwähnt, sowohl von der demyelinisierenden Enzephalitis als auch von den heterogenen enzephalopathischen Manifestationen im Säuglingsalter zu unterscheiden scheint. Es handelt sich wahrscheinlich eher um eine toxische als um eine entzündliche oder allergische Enzephalitis. Es bedarf jedoch noch viel Arbeit, insbesondere im histopathologischen Bereich, um die verschiedenen Formen enzephalitischer Läsionen, die bei verschiedenen Krankheiten und nach der Anwendung verschiedener Impfstoffe auftreten, zu untersuchen, bevor eine zufriedenstellende Klassifizierung erfolgen kann.

ALLERGISCHE MANIFESTATIONEN: Serumenzephalomyelitis

Das nicht seltene Auftreten einer Neuritis nach Serungabe wurde bereits beschrieben (S. 144-56). Auf das weitaus seltenere Auftreten einer Enzephalitis oder Myelitis sei hier kurz hingewiesen.

In seiner Übersicht über Serumkrankheit und Anaphylaxie aus dem Jahr 1942 konnte Kojis in der Literatur nur vier Fälle nachweisen, in denen das zentrale Nervensystem nach parenteraler (im Gegensatz zur intraspinalen) Seruminjektion betroffen war und eine Lähmung auslöste. Einer dieser Fälle, ein von Morichau-Beauchant und Fagart (1924) beschriebener Fall, verlief tödlich. Es handelte sich um einen 54-jährigen Mann, der nach einer Verletzung am linken Knie 10 ml Tetanus-Antiserum erhalten hatte.

Dreizehn Tage später litt er unter schwerer generalisierter Urtikaria, Schwindel und Erbrechen. Zwei Tage später hatte er Schwierigkeiten, seine Beine zu bewegen. Am nächsten Tag traten eine partielle motorische Lähmung, Atembeschwerden, anhaltendes Erbrechen und der Tod auf. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

Die anderen drei Fälle sind jene, die von Lerond (1926), Kennedy (1929) und Bourguignon (1931). Im Fall von Lerond trat bei Landry 12 Tage nach einer prophylaktischen Injektion von Tetanus-Antiserum eine Lähmung auf, die zur Lähmung aller vier Gliedmaßen und des Gesichts führte, ohne tödlich zu verlaufen. Kennedys Patient war ein Junge, der nach einer prophylaktischen Injektion von Scharlach-Antiserum an schwerem Meningismus, beidseitiger Schwellung der Sehnervenpapille, Aphasie und teilweiser Hemiplegie rechts litt; er erholte sich nach etwa einem Monat. Der von Bourguignon beschriebene Fall betraf einen achtjährigen Jungen, dem nach einer Verletzung eine prophylaktische Dosis Tetanus-Antiserum verabreicht wurde. Elf Tage nach der Injektion zeigte er eine Serumreaktion mit Fieber und Urtikaria, wenige Stunden später folgten Meningealsymptome – schmerzhafte Nackensteifheit, Erbrechen, Strabismus und ein positives Kernig-Zeichen. Am nächsten Tag war sein rechter Arm völlig gelähmt; Am nächsten Tag war sein linker Arm teilweise gelähmt; und vier Tage später trat eine Parese beider Unterschenkel auf. Schließlich kam es zu einer Genesung, und innerhalb von drei Jahren war das Schielen verschwunden.

Darüber hinaus sind drei Fälle von Optikusneuritis zu erwähnen – zwei davon recht milde – die nach Gabe von Pneumokokken- (2) und Meningokokken- (1) Antiserum auftraten, wie sie von Mason (1922) beschrieben wurden; ein Fall von linksseitiger Amblyopie und Papillenödem, wie er von Bourrat (1929) nach Gabe von Tetanus-Antiserum beschrieben wurde; und vier Fälle, wie sie von Allen (1931) beschrieben wurden und die durch Symptome wie Hemiparese, Papillenödem, Amblyopie, Aphasie, Alexie und Meningismus gekennzeichnet waren.

Ein ungewöhnlicher Fall von Pseudotabes wurde von Babonneix (1924) beschrieben. Bei einer jungen Frau, die im Abstand von zwei Tagen zwei subkutane Injektionen mit Streptokokken-Antiserum erhielt, traten 13 Tage nach der ersten Injektion nervöse Symptome auf: allgemeine Schmerzen, Taubheitsgefühl und Ameisenlaufen, vorwiegend in den unteren Gliedmaßen, Verlust des Haltungsgefühls, Ataxie, Harnverhalt und vollständiger Verlust aller Sehnenreflexe. Sechs Monate später war die Ataxie immer noch lähmend.

Ein weiterer Fall, beschrieben von Winkelmann und Gotten (1935), betraf eine Frau, die am selben Tag zwei Injektionen mit normalem Pferdeserum erhielt, um eine Blutung aus einer Zahnhöhle zu stoppen. Sie erkrankte an einer Atemwegserkrankung.

Infektion, erlitt eine Lähmung der Beine und starb drei Tage später. Die Obduktion ergab das Vorliegen einer disseminierten Enzephalomyelitis ohne Demyelinisierung.

Seit Kojis' Überprüfung wurden von verschiedenen Mitarbeitern Fälle gemeldet. Elsässer (1942) analysierte 120 Fälle von Postserum-Polyneuritis und stellte fest, dass in 15 Fällen das zentrale Nervensystem und in 17 Fällen die Hirnnerven betroffen waren. Elsässers Fälle enthielten einige der soeben beschriebenen. Csermely (1950) beschrieb den Fall eines 35-jährigen Mannes, der drei Tage nach einer Tetanus-Antiserum-Injektion an generalisierter Urtikaria litt. Darauf folgten Unwohlsein, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, allgemeine Schwäche und extreme Hyperästhesie der Haut. Am zehnten Tag traten eine rechtsseitige Hemiplegie und Bewusstlosigkeit auf. Die Zerebrospinalflüssigkeit stand unter Druck und enthielt 150 Zellen pro cm³, hauptsächlich Lymphozyten. Der Patient verstarb vier Tage später. Bei der Autopsie wurden im linken Parietallappen weiche, gelbliche Herde mit zahlreichen punktförmigen Blutungen gefunden. Bei der histologischen Untersuchung war eine perivaskuläre Demyelinisierung auffällig.

Park und Richardson (1953) berichteten über einen Fall leichter Enzephalopathie nach Tetanus-Antiserum und zwei tödliche Fälle einer fokalen Hirnverletzung – der seltensten Komplikation überhaupt – beide mit Hemiplegie. Ein weiterer Fall einer fokalen Enzephalopathie wurde von Poser (1957) bei einer Frau beschrieben, die acht Tage nach der Injektion von Tetanus-Antiserum auftrat und durch Schwäche und Parästhesie des linken Arms und Beins, Schläfrigkeit, Lethargie, verwaschene Sprache, Desorientierung und Harnverhalt gekennzeichnet war, was auf eine fokale Läsion im rechten Frontallappen zusätzlich zu einer generalisierten Enzephalomyelitis hindeutete. Ihr Zustand besserte sich nach zwei bis drei Wochen.

Toogood (1960) dokumentiert die Entwicklung des Komas bei einem Mann acht Tage nach einer Injektion von Tetanus-Antiserum, gefolgt vom Tod fünf Tage später. Der Patient litt unter Fieber und einem anhaltenden Klonus. Bei der Obduktion wurde eine akute hämorrhagische Leukoenzephalitis festgestellt.

In einem von Williams und Chafee (1961) beschriebenen Fall handelte es sich um einen Jungen, der erkrankte an Tetanus, nachdem eine Wunde wiederholt mit Antiserum behandelt worden war. Die tetanischen Krämpfe klangen nach sieben Tagen ab, doch am nächsten Tag traten Urtikaria und drei Tage später Koma auf. Der Tod trat 13 Tage nach Ausbruch der Tetanuserkrankung ein, und die histologische Untersuchung ergab zahlreiche punktförmige Läsionen perivaskulärer Demyelinisierung in der weißen Substanz des Gehirns.

Miller und Ramsden (1962) berichteten über einen tödlichen Fall einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis und hämorrhagischen Leukoenzephalitis bei einem Mädchen, dem nach einem Motorradunfall Tetanus-Antiserum verabreicht worden war. Fünfzehn Tage später traten neurologische Symptome auf, und der Tod trat nach weiteren neun Tagen ein. Die Obduktion ergab ausgedehnte Hirnläsionen und eine akute Nekrose des Rückenmarks. Im Gehirn wurden perivaskuläre Demyelinisierung und Zellinfiltration mit konfluierender Demyelinisierung der Medulla festgestellt. Interessanterweise beschreibt Baker (1942) perivaskuläre Demyelinisierung als Befund bei tödlichem Tetanus.

Young (1932) erwähnt eine weitere Fallgruppe. Darin wird ein Patient beschrieben, der wiederholt Antiserum, meist spinal, erhält. Drei Tage bis einen Monat später erhält er eine weitere Dosis. Dies löst eine schwere Reaktion aus, die sich in generalisierter Urtikaria äußert, gefolgt von Krämpfen, Opisthotonus, Koma, schnellem, unregelmäßigem Puls, unregelmäßiger Atmung und manchmal Tod. Ist das Rückenmark betroffen, kommt es zu Restlähmungen und Muskelatrophie. Fünf von sieben Fällen von zerebralen Störungen nach Serumbehandlung bei Young fielen

in diese Gruppe. Sie waren intensiv mit Meningokokken-Antiserum behandelt worden; drei von ihnen verliefen tödlich.

Robinson (1937) weist auch auf Störungen des zentralen Nervensystems nach intraspinaler Seruminjektion hin, die entweder durch Nackensteifigkeit, Krämpfe, Koma, Pleozytose und Tod oder durch bizarre Manifestationen wie Urtikaria, Aphasie, partielle Hemiplegie, Hemianopsie und Papillenödem gekennzeichnet sind.

DISKUSSION

Diese wenigen Fälle bedürfen keiner weiteren Erläuterung. Es scheint klar, dass zerebrale Läsionen nach parenteraler Seruminjektion, obwohl weitaus seltener als Läsionen der peripheren Nerven, die gleiche allgemeine Ätiologie haben. Sie treten etwa zehn Tage nach der Injektion auf und sind im Wesentlichen eine Komplikation der Serumkrankheit, die, wie bereits erwähnt, eine Manifestation einer Allergie ist.

19

ALLGEMEINE ANAPHYLAXIE NACH ANTISERA

Anaphylaktischer Schock

Eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber einer zweiten Serumdosis wurde bereits im Zusammenhang mit der Serumkrankheit (S. 141) beschrieben. Die schwerwiegenden Auswirkungen dieser Überempfindlichkeit müssen nun berücksichtigt werden.

Es waren Richet und seine Mitarbeiter (Portier und Richet 1902, Richet 1907) stellte er fest, dass die Injektion eines Fremdgewebeextrakts bei Hunden eher zu einer erhöhten Anfälligkeit als zu einer erhöhten Resistenz führen konnte, sodass eine zweite Dosis desselben Stoffes eine charakteristische und schnell tödlich verlaufende Reaktion hervorrief. Für diese unerwartete Umkehrung prägte Richet den Begriff *Anaphylaxie*.

Bereits 1896 hatte Gottstein Aufzeichnungen über fünfzehn Todesfälle nach der Injektion von Diphtherie-Antiserum gesammelt. Abgesehen von einem Fall, der innerhalb von fünf Minuten nach der Injektion tödlich verlief, ließ sich jedoch nicht sagen, in welchem Ausmaß der Tod auf die Krankheit und in welchem Ausmaß auf die Serumbehandlung zurückzuführen war. Es wurden weiterhin weitere Fälle gemeldet. Die Ursache für diese Todesfälle war damals noch unklar, doch die Beobachtungen Richets, gefolgt von einer eingehenden Untersuchung des Phänomens der Anaphylaxie durch Rosenau und Anderson (1906, 1907) in den USA, trugen zur Klärung des Problems bei.

Bei der Arbeit mit Meerschweinchen fanden Rosenau und Anderson heraus, dass ein einziges Die Injektion von normalem Pferdeserum verursachte keine schädlichen Auswirkungen, führte aber bei Wiederholung nach einem minimalen Abstand von zehn Tagen innerhalb weniger Minuten zu akuter Atemnot, Lähmung, Krämpfen und Tod innerhalb einer halben Stunde. Zur Sensibilisierung des Tieres war nur eine sehr geringe Serummenge erforderlich; in der Regel reichten 0,001–0,04 ml aus, bei einem Tier erwiesen sich jedoch sogar 0,000 001 ml als wirksam. Die zur Auslösung eines Schocks erforderliche Dosis war ebenfalls recht gering – in der Regel 0,1 ml bei intraperitonealer Injektion. Bei Seruminjektionen in kürzeren Abständen als zehn Tagen wirkte dies eher immunisierend als sensibilisierend.

Weitere Experimente zeigten, dass Meerschweinchen durch Fütterung mit rohem Pferdefleisch gegen Pferdeserum sensibilisiert werden konnten; dass die Empfindlichkeit gegenüber der toxischen Wirkung des Serums erblich von der Mutter auf ihre Jungen übertragen werden konnte; und dass die Überempfindlichkeit qualitativ spezifisch war, da ein gegen Pferdeserum sensibilisiertes Meerschweinchen nur schwach auf die Injektion des Serums anderer Tiere reagierte. Die Konzentration des Diphtherie-Antitoxins nach dem Gibson-Verfahren, bei dem ein Großteil des Globulins entfernt wurde, zerstörte die sensibilisierende Wirkung des Serums nicht. Rosenau und Anderson überprüften die Literatur zu den schädlichen Auswirkungen der Serumbehandlung und sammelten Aufzeichnungen von 19 Todesfällen sowie von vielen Fällen, die in der Literatur nicht erwähnt wurden.

Die experimentelle Untersuchung des Mechanismus der Anaphylaxie wurde von Dale (siehe Wilson und Miles 1964a) in England maßgeblich vorangetrieben. Mit einer modifizierten Schultz-Methode zeigte er, dass ein anaphylaktischer Schock durch eine Kombination von Antigen und Antikörper im Gewebe verursacht wird. Bei immunisierten Tieren trat er nicht auf, da deren Gewebe vor

das Antigen durch die neutralisierende Wirkung des im Blut zirkulierenden Antikörpers.

Im Jahr 1909 berichtete Gillette in New York ausführlich über 28 Fälle von Kollaps oder Tod nach der Injektion von Diphtherie-Antitoxin oder in zwei Fällen von Streptokokken-Antiserum. Zu dieser Zeit wurden Injektionen von Pferdeserum – Am einfachsten erhältlich in Form von Diphtherie-Antitoxin – wurde manchmal zur Behandlung von Asthma verabreicht. Neunzehn von Gillettes 28 Fällen litten an Asthma oder Bronchialkatarrh und erhielten Antiserum; sieben erhielten prophylaktische oder immunisierende Injektionen wegen Diphtherie; und den beiden übrigen Patienten, von denen einer Heuschnupfen aufwies, wurde Streptokokken-Antiserum injiziert, in der Hoffnung, ihr Rheuma zu lindern. Von den 28 Patienten starben 16.

Die typische Geschichte eines akuten anaphylaktischen Anfalls, wie dargestellt durch Gillettes Fälle sind wie folgt. Wenige Minuten nach einer subkutanen Injektion von Antiserum klagt der Patient über ein Kribbeln in Hals und Brust, Brennen im Gesicht und auf der Kopfhaut sowie Juckreiz am ganzen Körper. Die Atmung wird schwer und geht rasch in starke Dyspnoe über. Es kommt zu ödematösen Schwellungen der Lippen, der Zunge, des Gesichts, der Augenlider und des Halses sowie der Stimmritze und des Kehlkopfes, gefolgt von Zyanose. Schaum kann aus dem Mund fließen. Gelegentlich treten Bauchschmerzen und Durchfall auf. Der Patient ist äußerst ängstlich und hat das Gefühl, dem Tod nahe zu sein. Dann setzt die Atmung aus, Bewusstlosigkeit tritt ein und der Patient stirbt, manchmal innerhalb von fünf Minuten, manchmal innerhalb von zehn und manchmal erst nach einer halben Stunde; in einem von Gillettes Fällen verlief der Tod erst nach zehn Stunden. Der Tod tritt durch Erstickten ein; das Herz schlägt noch einige Zeit nach Atemstillstand weiter. Die Obduktion kann eine tonische Kontraktion der Bronchiolen, eine Dilatation und ein Emphysem der Lunge sowie eine Ausdehnung der rechten Herzseite zeigen, was auf eine Atemwegsbehinderung hindeutet. Das Bild ist jedoch nicht konstant (Bullowa und Jacobi 1930, Vance und Strassmann 1942). In nicht tödlichen Fällen erfolgt die Genesung langsam nach einigen Stunden. Die Urtikaria kann ein bis zwei Tage anhalten.

In den meisten Fällen von Gillette trat ein anaphylaktischer Schock nach der ersten Injektion auf, was zeigt, dass die Patienten bereits überempfindlich gegenüber Pferdeserum waren. Einige von ihnen litten an Pferdeasthma, andere wurden möglicherweise durch den Verzehr von Würstchen mit Pferdefleisch sensibilisiert und manche haben möglicherweise bereits eine Injektion erhalten, ohne davon zu wissen oder sich daran zu erinnern. Zwei der Fälle hatten jedoch eine ungewöhnliche Vorgeschichte, da sie erst nach der Verabreichung mehrerer Dosen Antiserum reagierten. Fall 13 beispielsweise handelte von einer schwangeren Frau mit Heuschnupfen in der Anamnese, die gegen subakuten polyartikulären Rheumatismus mit Streptokokken-Antiserum behandelt wurde. Sie erhielt drei Tage lang täglich zehn Einheiten subkutan, dann die gleiche Dosis im Abstand von zwei oder drei Tagen. Sie zeigte keine Anzeichen einer Serumempfindlichkeit, bis sie nach der siebten Dosis am 15. Behandlungstag einen akuten anaphylaktischen Anfall erlitt. Sie konnte nicht atmen, die freiliegenden Hautoberflächen waren verstopft; Es traten allgemeine Ödeme an Kopf, Armen und Beinen auf, begleitet von Zyanose; die Frau sah aus wie die aufgedunsene Leiche eines Ertrunkenen. Die Genesung setzte jedoch schon nach kurzer Zeit ein, und am nächsten Tag war sie wieder normal. Gillettes Fall 14 verlief ähnlich. Es handelte sich um einen erwachsenen Mann, dem gegen Rheuma etwa alle drei Tage kleine Dosen Streptokokken-Antiserum verabreicht wurden, und der erst nach der zehnten Dosis eine Reaktion zeigte.

Zusätzlich zu seinen 28 Fällen von sofortigem Zusammenbruch oder Tod zitierte Gillette einen Fall, in dem ein männlicher Asthmapatient, der an Diphtherie litt, zwei Dosen Serumglobulin im Abstand von 12 Stunden erhielt. Zwanzig

Vier Stunden nach der letzten Dosis erlitt er einen schweren Atemnotanfall, an dem er beinahe starb. Ein anderer Fall betraf ein gesundes Kind, dem prophylaktisch ein Diphtherie-Antitoxin verabreicht wurde. Kurz nach der Injektion klagte der Junge über allgemeine Schwäche und Atemnot. Sein Gesundheitszustand verschlechterte sich im Laufe von etwa einem Jahr allmählich; er verlor an Gewicht, ermüdete bei Anstrengung schnell und konnte nicht mehr mit anderen Kindern spielen. Inwieweit dies auf das Serum zurückzuführen ist, lässt sich nicht sagen.

Der Serumanaphylaxie scheint in den darauffolgenden Jahren wenig Beachtung geschenkt worden zu sein. Waugh (1918) berichtete über einen tödlichen Fall eines an Diphtherie erkrankten Mädchens; und Weinberg und Séguin (1918) berichteten von zwei nicht tödlich verlaufenden Fällen bei Soldaten nach intravenöser Injektion von Gasbrand-Antiserum. Park (1921) aus New York, der über umfangreiche Erfahrung in der Behandlung von Diphtherie mit Antitoxin verfügte, berichtete, dass etwa einer von 1000 Patienten wenige Minuten nach der Injektion unter Übelkeit, Erstickungsanfällen und einem schnellen, schwachen Puls litt, sich aber nach der Verabreichung geeigneter Stimulanzien, mit oder ohne künstliche Beatmung, erholte; und dass etwa einer von 70.000 Patienten an einem anaphylaktischen Schock starb.

In Deutschland fand Pfaundler (1921) Aufzeichnungen über drei tödliche Fälle von anaphylaktischer Schock bei insgesamt 110.000 Patienten, die zwei Injektionen im Abstand von einer Woche oder mehr erhalten hatten, räumte jedoch ein, dass die tatsächliche Zahl zehnmal so hoch sein könnte.

1924 fand Lamson in den USA bei der Untersuchung der Literatur zwischen 1895 und 1923 Aufzeichnungen über 41 tödliche Schockfälle nach Proteininjektionen; 38 davon hatten normales Pferdeserum oder Antiserum der einen oder anderen Art erhalten, drei andere Proteine. Vierzehn der Patienten gaben an, an Asthma oder Heuschnupfen zu leiden. Bei 27 trat der Tod innerhalb von 15 Minuten ein, bei fünf innerhalb von 20–35 Minuten und bei acht innerhalb von 45 Minuten bis 24 Stunden; in einem Fall wurde der Zeitpunkt bis zum Tod nicht angegeben.

In ihrer Arbeit von 1930 fügten Mackenzie und Hanger Lamsons Serie von 41 Fällen vierzehn weitere hinzu, sodass die Fallzahl nun 55 beträgt. Dabei stellten sie fest, dass der Tod eines Asthmapatienten auf die intravenöse Injektion von nur 0,06 ml Serum und eines anderen auf die subkutane Injektion von 0,5 ml zurückzuführen war. Sie wiesen besonders auf die Gefährlichkeit der Injektion bei asthmatischen Pferden hin; diese Patienten waren für die meisten Todesfälle verantwortlich. Bullowa und Jacobi (1930) berichteten über den Tod eines Kindes, das wegen Diphtherie behandelt wurde, und überprüften eine Reihe zuvor gemeldeter Fälle einzeln. Sie waren beeindruckt von den Fällen, bei denen weder Asthma noch Seruminjektionen in der Anamnese vorlag, und schenkten den Obduktionsbefunden besondere Aufmerksamkeit.

Selbst die intrakutane Injektion eines Fremdproteins kann tödliche Reaktionen nach sich ziehen. Freedman (1935) zitierte vier solcher Fälle. In einem seiner eigenen Fälle erhielt ein Junge, der drei Wochen zuvor eine Immunisierungsspritze mit einem Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Gemisch erhalten hatte und eine Woche später an Serumkrankheit litt, eine intrakutane Testdosis von 0,05 ml Pferdeserum. Zwei Minuten später bildete sich an der Injektionsstelle eine große Quaddel, und im Gesicht und am Körper trat eine Urtikaria auf. Eine Minute später krümmte sich das Kind vor Bauchschmerzen. Die Atmung setzte aus, und es trat eine starke Zyanose auf. Trotz aller Versuche, die Atmung anzuregen, trat der Tod innerhalb von acht Minuten ein.

Vaughan und Pipes (1936) führten die Literaturrecherche fort. Lamson (1924) führte eine Studie durch und sammelte Aufzeichnungen über 35 Fälle von anaphylaktischem Schock nach der Verabreichung von Antiserum zwischen 1924 und 1935. Elf dieser Fälle verliefen tödlich, 13 erholten sich, und der Ausgang der übrigen elf Fälle ist unbekannt. Darüber hinaus lagen ihnen Berichte über 13 weitere Fälle vor, die ihnen von Ärzten mündlich mitgeteilt wurden, die sie auf einer Konferenz, an der sie teilnahmen, persönlich befragten.

Rutstein, Reed, Langmuir und Rogers (1941) untersuchten Berichte über Reaktionen auf die Injektion von Antipneumokokkenserum gegen Pferde im Staat New York. Sie unterteilten die Reaktionen, die innerhalb von zwei Stunden auftraten, in (a) thermische Reaktionen, bei denen unmittelbar nach der Injektion Fieber und Schüttelfrost auftraten; dieser Reaktionstyp wurde bereits unter Pyrogene beschrieben (S. 107); (b) anaphylaktische Reaktionen, die die auf S. 210 beschriebenen Merkmale aufweisen; (c) Kreislaufreaktionen, die während oder unmittelbar nach der Injektion auftreten und durch schnellen, schwachen oder unregelmäßigen Puls, Asystolie, Schock, Gefäßkollaps mit gelegentlichem Koma, starken kalten Schweiß, einengenden Schmerzen in der Brust, Blutdruckabfall und gelegentlich plötzlichen Tod gekennzeichnet sind; (d) sonstige Reaktionen, wie Atemnot, Schmerzen im Präkordium, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel oder Hitzegefühl.

Im Jahr 1938 wurden insgesamt 2340 Fälle von Lungenentzündung durch intravenöse Injektion von Pneumokokken-Antiserum behandelt. Davon traten 790 Fälle mit einer sofortigen Serumreaktion auf, davon 218 thermischer, 130 anaphylaktischer, 67 zirkulatorischer, 116 sonstiger, 244 kombinierter und 15 zweifelhafter Art. Thermische Reaktionen traten in 18,4 Prozent aller Fälle auf, anaphylaktische in 9 Prozent und Kreislaufreaktionen in 6,2 Prozent. In den Jahren 1937 bis 1939 wurden etwa 5500 Fälle von Lungenentzündung behandelt, und 25 Todesfälle, die eindeutig auf das Antiserum zurückzuführen waren, wurden registriert. Diese traten entweder infolge eines anaphylaktischen Schocks oder eines Kreislaufkollapses auf, meist innerhalb von zwei Stunden nach der Injektion.

Kojis (1942), der die Literatur durchsah, fügte den gemeldeten tödlichen Anaphylaxiefällen vier weitere hinzu, sodass sich die Gesamtzahl auf 77 erhöhte. Er beobachtete persönlich 11.211 Patienten, die hauptsächlich mit Diphtherie- oder Scharlach-Antiserum behandelt wurden; von diesen erlitten 41 einen anaphylaktischen Anfall, d. h. etwa 1 von 270 Patienten, und fünf starben (einer davon war bereits von Bullowa und Jacobi 1930 beschrieben worden). Er stellte fest, dass Serumkrankheit nach intravenöser Injektion zwar seltener auftrat als nach subkutaner Injektion, thermische und anaphylaktische Reaktionen jedoch deutlich häufiger waren.

Brandl (1943) berichtete über den Fall eines 19-jährigen Jungen, der zwei 1 ml Tetanus-Antiserum im Abstand von einer halben Minute. Fünf Minuten später litt er unter Kehlkopfverengung und Juckreiz am ganzen Körper, gefolgt von Erbrechen, Harndrang und Kollaps. Es kam zu Zyanose der Lippen und Fingernägel, starker Dyspnoe und Schmerzen im Bereich des Schwertbeins. Erholte sich unter Adrenalinbehandlung. Es stellte sich heraus, dass er zwölf Jahre zuvor eine Dosis Scharlach-Antiserum erhalten hatte. Interessanterweise erlitt der Junge fünf Tage später einen Anfall von Serumkrankheit.

Vance und Strassmann (1942) berichteten über fünf tödliche anaphylaktische Fälle in Kinder nach Diphtherie, Scharlach oder Tetanus-Antiserum. Drei der Patienten starben innerhalb weniger Minuten, bei zweien erst nach 6 bzw. 14 Stunden. Bei der Autopsie hatten alle Patienten aufgeblähte Lungen infolge eines Bronchialspasmus. Zu den von Gardner (1946) aufgezeichneten Obduktionsbefunden bei einem Jungen, der innerhalb einer Stunde nach Verabreichung von Tetanus-Antiserum starb, gehörten zahllose petechiale Blutungen im Mediastinum, an der Herzoberfläche, der Rippenfellentzündung und der Thymusdrüse, subpleurale Blutungen über großen Teilen der Lunge sowie eine Schwellung der großen Halsvenen und der rechten Herzseite mit dunklem, flüssigem Blut. Ein schweres Kehlkopfödem wurde *post mortem* von Buff (1960) bei einem Mann festgestellt, der an einem anaphylaktischen Schock starb, nachdem er eine Hauttestdosis (0,1 ml einer 1/10-Verdünnung) Tetanus-Antitoxin erhalten hatte. und eine Ausdehnung der emphysematösen Lunge durch Toogood (1960) bei einer Frau, die innerhalb von zehn Minuten nach einer ähnlichen, jedoch vollkonzentrierten intrakutanen Testdosis starb.

Zu diesen Fällen kommen siebzehn Todesfälle hinzu, die gemeldet wurden an Das Gesundheitsministerium zwischen 1935 und 1946, meist nach Tetanus oder

Scharlach-Antiserum und weitere vierzehn zwischen 1954 und 1961, alle nach Tetanus-Antiserum. Da im letztgenannten Zeitraum in England und Wales schätzungsweise etwa eine Million Dosen Tetanus-Antiserum jährlich verabreicht wurden, muss die Häufigkeit tödlicher Reaktionen bei etwa 1 von 500.000 Injektionen liegen.

Abschließend sei noch auf eine Befragung von rund 40 Ärzten auf Barbados verwiesen, deren Ergebnisse Dr. Gale bei einer Tagung im Jahr 1965 festhielt. Insgesamt wurden 26 Fälle akuter Anaphylaxie nach Injektion von Antiseren, vorwiegend gegen Tetanus, beobachtet, drei davon verliefen tödlich.

Aus diesen Erkenntnissen geht klar hervor, dass nur ein sehr kleiner Teil der Fälle und Todesfälle durch Anaphylaxie können in der Literatur verzeichnet werden, und angesichts der umfangreichen Verwendung von Antiserum in verschiedenen Teilen der Welt müssen zahlreiche Todesfälle durch anaphylaktischen Schock auftreten jährlich.

Prävention einer Serumanaphylaxie

Bevor einem Patienten Serum injiziert wird, ist es ratsam, wenn möglich, die Vorgeschichte von Asthma, Heuschnupfen, kindlichem Ekzem oder anderen Manifestationen einer allergischen Diathese zu erfragen. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Pferden mit Asthma geboten. Sofern eine Serumbehandlung nicht zwingend erforderlich ist, wie bei schweren Fällen von Diphtherie oder Tetanus, sollte am besten ganz auf die Anwendung verzichtet werden. Auch frühere Seruminjektionen müssen erfragt werden. Die Anamnese ist oft unzuverlässig; und ein Patient, der solche Erfahrungen leugnet, ist sich möglicherweise nicht bewusst, dass ein ihm verabreichter Impfstoff, wie z. B. Diphtherie-Toxoid-Antitoxin-Flocken (TAF) oder die ältere Toxin-Antitoxin-Mischung (TAM), Pferdeserum enthielt. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass auch Personen ohne allergische Manifestationen und ohne bekannte Vorerfahrung mit Pferdeserum auf eine Dosis Antiserum reagieren, sogar tödlich.

Um eine Anaphylaxie zu vermeiden, wurden verschiedene Methoden ausprobiert. Diese beruhen teils auf der Prüfung der Empfindlichkeit des Patienten, teils auf dem Versuch, ihn zu desensibilisieren, indem man mit einer extrem niedrigen Dosis beginnt und diese schrittweise erhöht, bis die volle Dosis vertragen wird. In der Praxis wird häufig der intradermale Hauttest zur Bestimmung der Patientenempfindlichkeit eingesetzt. Dazu werden 0,1 ml einer 1/10-Verdünnung von normalem Pferdeserum *intrakutan* in einen Unterarm injiziert und eine ähnliche Dosis physiologischer Kochsalzlösung oder besser noch 1/10 Kaninchen- oder Schafserum in den anderen Unterarm.

Mackenzie (1921) empfiehlt, eine halbe Stunde zu warten, bevor man entscheidet, ob die Reaktion positiv oder negativ ist. Ein Test gilt als positiv, wenn sich die durch die Injektion entstandene kleine Erhebung deutlich vergrößert und die entstandene Quaddel von einer Erythemzone umgeben ist, sofern an der Kontrollinjektion keine ähnliche Schwellung sichtbar ist.

Manche Forscher legen Wert auf die Größe der Quaddel und der umgebenden Erythemzone als Indikator für den Grad der Überempfindlichkeit. So wird eine Quaddel mit pseudopodalen Ausläufern am Rand als Indikator für eine stärkere Überempfindlichkeit angesehen als eine kleine Quaddel mit einem ungeteilten Rand (Mackenzie 1921, Park 1924). Andere wiederum sind der Ansicht, dass die Geschwindigkeit des Auftretens der Reaktion ein besserer Indikator für den Grad der Überempfindlichkeit ist als ihre Größe (Mishkin 1949).

Andere Forscher, wie Laurent und Parish (1952, 1958), misstrauen den intradermalen Test insgesamt. Sie weisen darauf hin, dass harmlose Substanzen bei manchen Personen eine positive Reaktion hervorrufen können – obwohl der Kontrolltest vor dem Risiko schützen sollte, durch eine Pseudoreaktion in die Irre geführt zu werden – und, was noch wichtiger ist, dass eine akute Anaphylaxie trotz einer

völlig negative Hautreaktion. Ihre Erfahrung umfasste über 50 Fälle von Patienten, die die intramuskuläre Injektion einer vollen Dosis Antiserum wenige Stunden nach einer stark positiven Reaktion auf die intradermale Injektion einer 1/10-Verdünnung des Serums überstanden hatten. Daraus schlossen sie, dass kein Zusammenhang zwischen Hautempfindlichkeit und allgemeiner Empfindlichkeit besteht. Laurent und Parish halten den *subkutanen* Test für wesentlich zuverlässiger. Sie spritzen 0,2 ml verdünntes oder unverdünntes Serum unter die Haut und beobachten den Patienten eine halbe Stunde lang. Tritt keine Reaktion auf, spritzen sie die volle Dosis intramuskulär. Bei einem allergischen Patienten oder einem Patienten mit einer Vorgeschichte einer Serumbehandlung machen sie einen subkutanen Test mit einer 1/10-Verdünnung des Serums und verabreichen nach 30 Minuten 0,2 ml unverdünntes Serum subkutan. Tritt keine Reaktion auf, spritzen sie nach weiteren 30 Minuten die volle Dosis Serum subkutan oder intramuskulär. Sie warnen vor der intravenösen Injektion von Serum, es sei denn, eine vorläufige intramuskuläre Dosis wurde gut vertragen.

Kein Vortest kann absolute Sicherheit bieten. Tatsächlich kann die Injektion der sehr geringen Serummenge, die für den Hauttest verwendet wurde, einen tödlichen anaphylaktischen Schock auslösen. Buff (1960) beschrieb beispielsweise den Fall eines Mannes, dem 0,1 ml einer 1/10 Verdünnung Tetanus-Antitoxin injiziert wurden. Innerhalb von 20 Minuten bildete sich eine lokale Quaddel mit roten Streifen, die sich den Unterarm hinaufzogen, und der Patient klagte über Übelkeit, allgemeinen Juckreiz und anschließend über Schwindel und Schwäche. Seine Augenlider schwellen an; sein Gesicht wurde gerötet; der Puls war fadenförmig und unregelmäßig; er wurde zunehmend zyanotisch und ödematös; und er starb innerhalb einer Stunde. Buff fand in der Literatur Aufzeichnungen über sechs Todesfälle nach intrakutaner Injektion verschiedener Antigene, darunter unverdünntes Pferdeserum.

Freedman (1935) zitiert einen Fall, in dem ein Junge acht Minuten nach einer intrakutanen Injektion von 0,05 ml Pferdeserum starb (siehe S. 213).

Ein Versuch zur Desensibilisierung kann durch die Gabe steigender Dosen erfolgen Serum alle halbe Stunde subkutan, bevor die volle Dosis intravenös injiziert wird. Mackenzie (1921) berichtet von einem Mann mit positivem Hauttestergebnis, dem sieben subkutane Injektionen verabreicht wurden, beginnend mit 0,025 ml Serum, gesteigert auf 1,0 ml. Dann erhielt er eine weitere Serie von acht intravenösen Injektionen, beginnend mit 0,1 ml und endend mit 16 ml; während des Vorgangs traten nur geringfügige Reaktionen auf. Martin (1919) befürwortete die intravenöse Injektion von zehnfach mit Kochsalzlösung verdünntem Serum; sofern die Injektion langsam erfolgte, betrachtete er diese Methode als ungefährlich. Auch hier lehrt die Erfahrung den Trugschluss der Selbstüberschätzung. Park (1928) berichtet beispielsweise von dem Fall einer jungen Frau, der vier subkutane desensibilisierende Seruminjektionen – 0,5, 1, 2 und 4 ml – ohne nennenswerte Reaktion verabreicht wurden. Dann wurde ihr sehr langsam Serum intravenös injiziert. Nach der Verabreichung von 10 ml klagte sie über Vorzeichen eines Schocks. Die Injektion wurde abgesetzt, jedoch ohne Erfolg. Die Symptome verschlimmerten sich, und kurz darauf trat der Tod ein.

Es ist klar, dass keine Methode der Voruntersuchung oder Desensibilisierung einen anaphylaktischen Schock zuverlässig verhindern. Die Möglichkeit eines solchen Unfalls muss so weit wie möglich vermieden werden. Solange jedoch eine Serumbehandlung durchgeführt wird, muss das Risiko dieser besorgniserregenden Komplikation in Kauf genommen werden.

Übrigens sagt Wolfsohn (1944), dass ein anaphylaktischer Schock bei Vollnarkose oder Lokalanästhesie nicht auftritt. Er empfiehlt daher die Infiltration der Haut mit einer 1-prozentigen Novocainlösung und der üblichen Menge Adrenalin um die Stelle, in die das Serum eingebracht wird.

zu injizieren, es sei denn, eine Operation muss unter Vollnarkose durchgeführt werden.

Es versteht sich von selbst, dass bei jeder Seruminjektion Adrenalin oder Epinephrin für den Fall eines anaphylaktischen Schocks stets zur Hand sein sollte. So wertvoll diese Medikamente auch sind, können sie selbst bei wiederholter Gabe nicht immer den Tod verhindern.

ALLGEMEINE ANAPHYLAXIE NACH IMPFUNGEN

Anaphylaktischer Schock

Obwohl das Auftreten eines akuten und oft tödlichen anaphylaktischen Schocks nach der Injektion von Antiserum gut dokumentiert ist, gibt es nur wenige Berichte über akute allergische Manifestationen nach der Verabreichung von Impfstoffen verschiedener Art und die Zahl der registrierten tödlichen Unfälle ist gering.

Lintz (1917) scheint einer der ersten gewesen zu sein, der einen schweren Anfall nach einer Impfung beschrieb. Ein Student im letzten Studienjahr, der die erste Dosis des Typhus-Impfstoffs der US-Armee erhalten hatte, erlitt innerhalb von 20 Minuten eine akute Reaktion, die durch Frösteln und Kopfschmerzen gekennzeichnet war, gefolgt von anhaltendem Erbrechen von Schleim und Blut, extremen Schmerzen im ganzen Körper, Gelenkschmerzen, 39,4 °C Fieber und auf dem Höhepunkt der Reaktion einem schweren Kollaps. Fieber, Erbrechen, Schmerzen und Gelenkschmerzen hielten 48 Stunden an, aber in den folgenden Tagen kamen Appetitlosigkeit, Hämaturie und eine Schwellung der Lymphknoten in Hals, Achselhöhle und Leistengegend hinzu. Der Patient erholte sich nach etwa einer Woche. Es gab nur eine sehr geringe lokale Reaktion, und es gab keine Vorgeschichte einer früheren Sensibilisierung oder Allergie in irgendeiner Form.

Vaughan und Pipes (1936) berichten in ihrer Literaturübersicht von 1923 bis 1935 über zwei Fälle akuter Anaphylaxie nach Impfungen – einen nach einer Erkältungsimpfung und einen nach der intrakutanen Injektion eines Streptokokkenimpfstoffs. Ziskind und Schottenberg (1938) beschreiben einen der wenigen tödlichen Fälle. Einer arthritischen Frau, die mit einer Proteintherapie behandelt wurde, wurden 0,06 ml Typhusimpfstoff intravenös injiziert und fünf Tage später weitere 0,15 ml. Dreißig Minuten nach der zweiten Injektion brach sie zusammen und verstarb fast augenblicklich. Die Obduktion ergab eine Stauung der Leber und anderer innerer Organe mit Erweiterung der Lebersinusoide und der Alveolarkapillaren der Lunge.

In seiner Untersuchung von 61 042 Personen, denen Tetanustoxoid injiziert wurde, Whittingham (1940) von der Royal Air Force berichtete nur über zwei Fälle akuter Anaphylaxie. Der erste betraf einen 52-jährigen Mann, dem eine verstärkende Injektion verabreicht wurde. Innerhalb von 15 Minuten schwellen seine Lippen an, er musste sich übergeben, hatte Durchfall und verlor das Bewusstsein. Am nächsten Tag hatte er sich erholt. Der zweite Fall betraf einen 24-jährigen Mann, der zehn Minuten nach seiner zweiten Toxoid-Injektion Schwindel, Hitzewallungen und Schwellungen der Lippen, des Zahnfleisches und der Wangen verspürte; er litt rasch an Atemnot und musste sich zweimal erbrechen. Am ganzen Körper bildete sich ein urtikarielles Exanthem, das acht Stunden anhielt. Auch dieser Mann erholte sich. Bei beiden Patienten zeigte sich durch einen Hauttest eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Witte-Pepton, beim ersten Patienten gegenüber einer Verdünnung von 1/10.000, beim zweiten gegenüber einer Verdünnung von 1/1.000.

Ähnliche Vermutungen hinsichtlich Witte-Pepton, das zur Herstellung von Tetanustoxoid verwendet wurde, äußerten Parish und Oakley (1940) im Fall einer Frau, die innerhalb von 10 Minuten nach einer zweiten Injektion eine Reaktion zeigte. Zu den Symptomen gehörten Gesichtsrötung und Hände rötung, akute Bauchschmerzen, kalter, klammer Schweißausbruch, unverständliche Sprache und später Juckreiz auf der Kopfhaut und zwischen den Zehen mit leichter Urtikaria und einem scharlachartigen Ausschlag. Nach intrakutaner Injektion einer 1/1000-Verdünnung von Witte-Pepton litt die Frau unter Juckreiz in Nase und Zunge, einer leichten Schwellung der Unterlippe, brennenden Augen und Gesichtsrötung.

Sowohl Parish (1936) als auch Bousfield (1936) dokumentierten Fälle akuter Reaktionen nach Schick-Tests. Parish konnte sieben Fälle in der Literatur nachverfolgen und hatte Aufzeichnungen über sieben weitere Fälle. Die Symptome traten in der Regel innerhalb weniger Minuten auf und bestanden aus Schwellungen und Quaddeln an der Injektionsstelle, Gesichtsschwellungen, meist einem urtikariellen, gelegentlich aber auch einem scharlachartigen oder erythematösen Ausschlag, Schwächegefühl, Zyanose und Dyspnoe. Alle Patienten waren am nächsten Tag wieder gesund. Parish vermutete das zur Herstellung des Schick-Reagenzes verwendete Witte-Pepton. Dies tat auch Bousfield, der zwei ähnliche Fälle dokumentierte; in einem dieser Fälle reagierte das Kind auf einen Kratztest mit einer 1/10.000-Verdünnung von Witte-Pepton.

In den Vereinigten Staaten hatten Cooke, Hampton, Sherman und Stull (1940) Erfahrungen von vier Patienten, die gegen Tetanustoxoid und das Witte- oder Berna-Pepton, mit dem es hergestellt wurde, empfindlich reagierten. Long (1943) beschrieb die Routineimpfung mit Tetanustoxoid in der US-Armee und sagte, dass bei etwa 0,05 Prozent der Injektionen, also bei einer von 2000, eine akute allergische Reaktion auftrat.

Hautrötung und Juckreiz, lokale und allgemeine Urtikaria-Eruptionen, Ödeme der Lippen und Augenlider sowie gelegentlich ein Glottisödem mit Dyspnoe. Die reagierenden Patienten reagierten empfindlich auf die intrakutane Injektion von 0,1 ml einer 1/100-Verdünnung des Toxoids und das darin enthaltene Witte- oder Berna-Pepton. Wurde das Toxoid ohne eines dieser Peptone hergestellt, sank die Häufigkeit schwerer Reaktionen auf etwa 1 von 10.000 Injektionen.

Eine Hühnereiweißallergie gilt als Ursache für einige Fälle von Schock nach Impfungen. Ratner und Untracht (1946) geben an, dass etwa 1 % der amerikanischen Bevölkerung allergisch auf Hühnereiweiß reagiert. Sie berichteten, dass 11 von 108 allergischen Kindern auf eine Testdosis von 0,02 ml Grippeimpfstoff aus Hühnerembryos reagierten. Bei jedem dieser Kinder stellte sich eine Überempfindlichkeit gegenüber Hühnereiweiß heraus. Curphey (1947) führte einen tödlichen Fall von Anaphylaxie nach einer Grippeimpfung auf dieselbe Ursache zurück. Ein dreijähriges Kind litt vier Stunden nach der Injektion von 0,5 ml eines aus Hühnerembryos hergestellten Grippeimpfstoffs an Bauchschmerzen, Schüttelfrost, Erbrechen und Krämpfen. Die Rektaltemperatur stieg auf 42,3 °C (109 °F) und der Puls auf 114,4 °C (240 °F) pro Minute. Es kam zu einem schweren Schock und Kollaps, auf den innerhalb von 7 bis 8 Stunden der Tod folgte. Bei der Autopsie wurden Blut in Nase und Vagina sowie Blutungen in Thymus, Epikard und Lunge festgestellt.

Werne und Garrow (1946) beschrieben zwei tödliche Fälle bei eineiigen Zwillingen 16 und 20 Stunden nach einer zweiten Injektion des Diphtherie-Pertussis-Impfstoffs. Kurz nach der Injektion weinten beide, erbrachen sich, tranken übermäßig viel Wasser und wurden bewusstlos; am nächsten Morgen waren beide tot. Bei der Obduktion wurden ausgedehnte Läsionen festgestellt, die auf arterielle Spasmen und eine erhöhte endotheliale Permeabilität zurückzuführen waren. Der Tod wurde einem verzögerten anaphylaktischen Schock zugeschrieben, wahrscheinlicher ist jedoch, dass diese Fälle zu der Gruppe der unerklärlichen Reaktionen gehörten, die nach einer Keuchhustenimpfung auftreten (siehe S. 195).

Zwischen 1938 und 1946 wurden dem Gesundheitsministerium zehn Fälle akuter Anaphylaxie gemeldet, von denen sieben tödlich verliefen. Zwei davon traten nach Alaunpräzipitiertem Diphtherie-Toxoid (APT), drei nach Tetanus-Toxoid (TT), zwei nach Typhus-Paratyphus-Impfstoff (TAB) und zwei nach einer kombinierten TAB- und TT-Impfung auf. Die drei nicht tödlichen Reaktionen traten alle nach Tetanus-Toxoid auf.

Ein ungewöhnlicher Fall einer akuten Anaphylaxie ereignete sich nach der intrakutanen Injektion von 0,1 ml BGG-Impfstoff. Der Patient, der an Asthma bronchiale litt, kollabierte wenige Minuten nach der Injektion und war kurzzeitig pulslos, erholte sich jedoch unter Behandlung (Vollset 1965).

Sanarelli-Shwartzman-Phänomen

Abschließend seien noch zwei Todesfälle nach therapeutischen Injektionen eines Typhus-Paratyphus-Impfstoffs erwähnt, die Beispiele für das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen zu sein scheinen. In einem Experiment wurde einem Kaninchen das Filtrat einer Typhuskultur intradermal injiziert und 24 Stunden später eine weitere Dosis intravenös verabreicht. Innerhalb weniger Stunden bildete sich an der Injektionsstelle eine hämorrhagische nekrotische Läsion (siehe Shwartzman 1937). Werden beide Dosen intravenös verabreicht, tritt eine allgemeine hämorrhagische Reaktion auf, die durch mit bloßem Auge erkennbare Haut- und viszerale Blutungen sowie histologisch durch Blutextravasationen in den Venen von Leber, Milz, Pankreas und Lunge sowie arterielle Nekrosen in der Nierenrinde, den Nebennieren und dem Knochenmark gekennzeichnet ist (Sanarelli 1924). Die Reaktion tritt erst ein, wenn mindestens acht Stunden vergehen, bis die vorbereitende Dosis das Gewebe sensibilisiert hat und die auslösende Dosis das Gewebe schnell mit dem Antigen überschwemmt, beispielsweise bei intravenöser Verabreichung.

Ein Fall, der die allgemeine Reaktion veranschaulicht, wurde von Urbach berichtet, Goldburgh und Gottlieb (1944) berichteten über eine 40-jährige Frau, der der TAB-Impfstoff injiziert wurde, um anhaltende Rückenschmerzen zu lindern. Zwei bis drei Stunden nach der dritten intravenösen Injektion sank ihre Temperatur steil ab, ihr Puls stieg auf 140 pro Minute, ihr Blutdruck sank auf 50/20, und nach 6,5 Stunden starb sie.

Bei der Obduktion wurde eine stark gestaute und ödematöse Lunge festgestellt; Petechien lagen im Endokard, im parietalen Perikard und auf der Leberoberfläche vor; in der Niere zeigten sich lineare Blutungen. Mikroskopisch wurden nekrotische Läsionen in Niere, Nebenniere und Leber festgestellt.

Ein zweiter Fall, beschrieben von Love und Driscoll (1945), betraf einen Mann. Er litt an einer Aderhautentzündung. An zwei aufeinanderfolgenden Tagen erhielt er zwei intravenöse Injektionen des TAB-Impfstoffs, jeweils 0,1 ml. Innerhalb von anderthalb Stunden nach der zweiten Dosis stieg seine Temperatur auf 42 °C und sein Puls auf 71 °C. Am nächsten Morgen stieg die Atemfrequenz auf bis zu 48 Atemzüge pro Minute. Am darauffolgenden Tag litt er unter Übelkeit, erbrach altes Blut und bekam Schluckauf. Später wurde er unruhig und verwirrt. Drei Tage nach der zweiten Dosis starb er plötzlich. Bei der Obduktion wurden generalisierte Petechien in den gesamten Organparenchymorganen und im Gehirn festgestellt, sowie massive Nekrosen in Leber und Niere.

VORBEUGENDE MASSNAHMEN

In der Praxis gibt es wenig Möglichkeiten, sich vor akuten allergischen Reaktionen nach Impfungen zu schützen. Wenn möglich, sollte die zu impfende Person zu Allergien befragt und eine kleine intrakutane Injektion verabreicht werden, um die Empfindlichkeit zu testen. Bei Massenimpfungen sind solche Vorsichtsmaßnahmen jedoch nicht praktikabel. Eine Ausnahme sollten Impfstoffe wie Grippe-, Rickettsien- oder Gelbfieberimpfstoffe gelten, die in Hühnerembryos hergestellt werden. Bei der Verabreichung dieser Impfstoffe ist es ratsam, nach der Empfindlichkeit gegenüber Eiweißen zu fragen. Patienten mit einer Penicillin- oder Eiallergie oder mit Ekzemen empfiehlt Kawchak (1966) die Verabreichung einer Tablette eines Antihistaminikums wie Chlorpheniramin einige Minuten vor der Impfung. Seiner Erfahrung nach verhindert dies unerwünschte Reaktionen. Witte- und Berna-Peptide sollten nicht in Medien verwendet werden, in denen Bakterien für Impfstoffe gezüchtet werden.

Mehrere Impfungen am selben Tag sollten nicht durchgeführt werden. Das Beispiel des unerschrockenen Obersten, der darauf bestand, sich am selben Tag gegen Pocken, Typhus, Diphtherie und Tetanus impfen zu lassen und in derselben Nacht starb, ist kein nachahmenswertes Beispiel.

Man sollte das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen im Auge behalten und intravenöse Injektionen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, auch mit unterschiedlichen Impfstoffen – denn das Phänomen ist nicht spezifisch – sollten vermieden werden.

21

ABNORMALE EMPFINDLICHKEIT DES PATIENTEN: HAUTKOMPLIKATIONEN DER POCKENIMPfung

Die Pockenimpfung hat wahrscheinlich mehr Komplikationen verursacht und mehr Todesfälle verursacht als jede andere Impfung. Die Komplikationen lassen sich in zwei Hauptgruppen einteilen: solche, die Haut und Augen betreffen, und solche, die das zentrale Nervensystem betreffen. Letztere Gruppe wurde bereits in Kapitel 15 behandelt. In diesem Kapitel werden die Haut- und Augenkomplikationen beschrieben. Einen allgemeinen Überblick über die Pockenimpfung finden Sie bei Lentz und Gins (1927), eine detaillierte Übersicht über die Komplikationen der Pockenimpfung bei Czerny und Opitz (1927) sowie Herrlich, Ehrengut und Schleussing (1965c).

Die Haut- und Augenkomplikationen der Impfung

Jochmann (1913) erkennt folgende Formen:

(a) *Polymorphe Impfexantheme*. Diese treten in der Regel 7 bis 14 Tage nach der Impfung auf. Der Ausschlag, der roseolär, morbilliform oder urtikarielle Formen annehmen kann, erscheint zuerst im Gesicht und bald darauf am Rumpf und an den Extremitäten. Die Flecken können bis zu 12 mm im Durchmesser groß sein und konfluieren.

b) *Generalisierte Vaccinia*. Diese tritt meist am 9. oder 10. Tag auf und ist auf eine hämatogene Ausbreitung des Virus zurückzuführen. Sie ist durch kleine Pusteln gekennzeichnet, die ohne Narbenbildung abheilen. Sowohl die Mundschleimhaut als auch die Haut können betroffen sein. Gelegentlich wurde eine generalisierte Vaccinia bei Personen beobachtet, die den Impfstoff verschluckt hatten, meist nach einer Inkubationszeit von sechs Tagen.

c) *Autogene Vakzinia*. Eine Autoinokulation kann an jedem Körperteil erfolgen, kommt aber besonders häufig an den Augen und den Geschlechtsorganen vor. Hodensack und Vulva – mit Ausbreitung auf die Innenseiten der Oberschenkel. Die Augenerkrankung ist in der Regel einseitig und betrifft die Lid- und seltener die Bulbusbindehaut; sie kann sich auf die Hornhaut ausbreiten und führt manchmal zu Keratitis, Iritis, Panophthalmitis und Verlust des Augapfels. Die Anfälligkeit für eine Autoinokulation endet am 12. Tag nach der Impfung.

(d) *Ekzem vaccinatum*. Dieses wird am dritten oder vierten Tag sichtbar. Ein bestehendes trockenes Ekzem geht in eine feuchte Form über, gefolgt von Rötungen und Schwellungen mit zunehmender Intensität. Die Oberfläche nimmt ein dunkelrotes, hämorrhagisches Aussehen an, ist knotig und mit einem teilweise eitrigen Ausfluss bedeckt. Am Rand des betroffenen Bereichs befinden sich zahlreiche Pusteln, die allmählich zentripetal zusammenfließen und den Bereich in eine geschwollene Masse mit speckartigem Hintergrund und reichlich gelblichem, extrem übelriechendem Sekret verwandeln. Die regionalen Lymphknoten sind geschwollen und es kommt zu hohem Fieber, das in tödlichen Fällen von einer generalisierten Infektion, Delirium, Bewusstlosigkeit und Tod begleitet wird. Der Impfausschlag breitet sich angeblich nicht über den Ekzembereich hinaus aus und heilt trotz seiner Schwere mit geringer oder keiner Narbenbildung ab.

Patienten, die sich von einem solchen Anfall erholt haben, stellen möglicherweise fest, dass ihr Ekzem geheilt ist.

Jochmann erwähnt *Vaccinia gangrenosa* oder chronisch progressive *Vaccinia*, wie sie manchmal genannt wird, nicht, sagt aber, dass Wunden mit *Vaccinia* infiziert werden und gelegentlich brandig werden können und dass Erysipel früher häufig nach Impfungen auftrat.

Es ist offensichtlich unmöglich, in einem so kurzen Band die Hautkomplikationen von Impfungen vollständig zu behandeln, selbst wenn sie alle bekannt wären. Viele der leichteren Fälle werden wahrscheinlich nie von einem Allgemeinmediziner behandelt, und viele Fälle, die von Allgemeinmedizinern behandelt werden, werden wahrscheinlich nie gemeldet. Die Klassifizierung von Hautläsionen unterliegt unter Dermatologen unterschiedlichen Meinungen, und der genaue Zusammenhang einiger Läsionen mit der Impfung ist oft fraglich.

Angesichts der mangelnden Einheitlichkeit sowohl hinsichtlich der Qualität als auch der Quantität der verfügbaren Informationen erscheint es ratsam, einzelne Zahlensammlungen zu betrachten und das Ausmaß der Abweichungen zwischen ihnen zu beurteilen, bevor man versucht, die wahrscheinliche durchschnittliche Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen zu schätzen.

ENGLAND UND WALES: ALLGEMEINE IMPFUNG

Frühe Zahlen

Eine Untersuchung der von öffentlichen Impfpärzten eingesandten Unterlagen beim Gesundheitsministerium ergab, dass in den vier zufällig ausgewählten Jahren 1909-10 und 1921-2 und in den zehn Jahren 1932-41 bei insgesamt 3.289.733 Impfungen 35 Fälle von generalisierter *Vaccinia* festgestellt wurden, d. h. eine Häufigkeit von 1 zu 94.000. Es gab vier Todesfälle – eine Letalitätsrate von 11,4 Prozent und eine Mortalität von 1,1 pro Million Impfungen (Jubb 1943).

Es wurde festgestellt, dass nicht-impfbedingte Hautausschläge im Zusammenhang mit Impfungen keine Seltenheit sind und einmal bei etwa 8000 Impfungen auftreten. Ob diese unspezifischen Hautausschläge durch die Zirkulation der „sekundären Entzündungsprodukte, die aus der Impfpustel absorbiert werden“ (Ricketts und Byles 1908) im Blutkreislauf verursacht werden oder andere Ursachen haben, ist unklar. Nach der Erstimpfung treten sie am häufigsten zwischen dem 7. und 13. Tag auf.

Chalke (1931) gab an, dass er in einem Londoner Stadtbezirk 14 Fälle eines generalisierten Ausschlags – womit er einen unspezifischen Ausschlag meint – unter 1600 geimpften Personen beobachtet habe, also 1 von 114. Dies ist eine ungewöhnlich hohe Inzidenz.

Zahlen von 1951-60

Ab 1951 gingen beim Gesundheitsministerium von den örtlichen Behörden, darunter auch von Allgemeinmedizinern, Aufzeichnungen über das Auftreten generalisierter Vakzine-Fälle, postvakzinaler Enzephalomyelitis oder Todesfälle aufgrund anderer Komplikationen bei kürzlich geimpften Personen ein.

In den zehn Jahren von 1951 bis 1960 wurden etwa fünf Millionen offizielle Impfungen bzw. Wiederholungsimpfungen an der Zivilbevölkerung durchgeführt. In 186 Fällen wurde über eine generalisierte *Vaccinia*-Infektion berichtet (Conybeare 1964).

Der Begriff *generalisierte Vaccinia* wurde auf Fälle angewendet, in denen ein Ausbruch an einer anderen Stelle als der Impfstelle auftrat, der selten vor dem sechsten Tag nach der Impfung auftrat und ein vesikuläres Stadium durchlief. Von dieser Kategorie wurden Autoinokulation und heterogene *Vaccinia* ausgeschlossen, und für beide wurden keine Zahlen angegeben.

Diese Komplikationen. Die Fälle von generalisierter Vaccinia wurden in drei klinische Gruppen unterteilt: (a)

Chronisch progressive Vaccinia. Dies ist definiert als eine schwere und fortschreitende Erkrankung, bei der die Läsion an der Stelle einer erfolgreichen Impfung, obwohl zunächst normal, nicht heilt und dann nekrotisch wird und stetig an Größe zunimmt, bis sie einen großen Hautbereich bedecken kann. Ähnliche Läsionen treten bald auch an anderen Körperstellen auf und verbleiben im gleichen Verlauf, bis nach vielen Wochen oder Monaten der Tod entweder durch eine schwere Toxämie, Virämie oder Septikämie infolge einer sekundären bakteriellen Infektion eintritt. Solche Fälle werden manchmal als *Vaccinia gangrenosa bezeichnet*. Acht der 186 Fälle generalisierter Vaccinia gangrenosa waren dieser Art. Alle betrafen primär geimpfte Säuglinge im Alter von höchstens sechs Monaten; sieben von ihnen verliefen tödlich.

(b) **Ekzem impfstoffbedingt.** Diese Form tritt bei Personen auf, die an Ekzemen leiden oder in der Vergangenheit daran erkrankt waren, oder, laut McKhann und Ross (1938), an einer anderen Hauterkrankung wie Impetigo, Intertrigo oder sekundärer Syphilis. Entweder zeitgleich mit oder kurz nach der Entstehung der lokalen Läsion an der Impfstelle tritt ein Impfausschlag auf, meist an einer oder mehreren Körperstellen, die bereits ekzematös sind oder es zuvor waren. Diese Bereiche entzündeten sich stark, und später kann sich der Ausschlag auf gesunde Haut ausbreiten. Die damit verbundene Erkrankung ist schwerwiegend; das Fieber steigt, die Lymphknoten können anschwellen, und bei Säuglingen ist die Prognose ernst, sobald große Hautflächen betroffen sind. Eczema vaccinatum oder Eczema vacciformis scheint nicht vom varizellenförmigen Kaposi-Ausschlag zu unterscheiden zu sein, der laut Fries, Borne und Barnes (1948) selbst nicht vom Eczema herpetiformis zu unterscheiden ist. In dieser Serie wurden 16 Fälle von Eczema vaccinatum berichtet, davon vier mit tödlichem Ausgang. Die vier tödlichen Fälle betrafen allesamt Säuglinge unter einem Jahr, die 4-16 Tage nach Ausbruch starben. (c) **Benigne generalisierte Vaccinia.** Dieser Begriff umfasst Fälle, in denen die lokale Läsion an der Impfstelle zwar wie bei einer primären „Impfung“

zu erwarten reift, doch etwa zur gleichen Zeit – in der Regel nach 9 bis 14 Tagen – auf anderen Bereichen gesunder Haut papulöse Läsionen auftreten, die vesikulär werden und in ihrer weiteren Entwicklung denen der primären Vaccinia ähneln, mit der Ausnahme, dass sie bei starker Ausprägung stark in der Größe variieren können (Jubb 1943). Die begleitende konstitutionelle Störung ist vergleichsweise mild und löst keine Angst aus. Unter dieser Überschrift wurden 162 Fälle zusammengefasst, von denen 150 mit der Erstimpfung in Zusammenhang standen. Von den 162 Fällen betrafen 106 Säuglinge unter einem Jahr.

Zahlen von 1962

Infolge von Pockenausbrüchen in England und Wales Anfang 1962 erhielten insgesamt etwa dreieinviertel Millionen Menschen eine Erstimpfung. Copeman und Wallace (1964), die Zugriff auf Aufzeichnungen aus drei verschiedenen Quellen erhielten, konnten insgesamt 185 Fälle von Eczema vaccinatum zusammentragen — eine Häufigkeit von 1 zu 18.000. Mit einer Ausnahme waren alle Fälle auf eine Erstimpfung zurückzuführen. Aus den detaillierten Informationen zu 137 der 185 Fälle ging hervor, dass 87 männlich und 50 weiblich waren, 67 unter fünf Jahre alt waren und 89 sich versehentlich mit Vaccinia angesteckt hatten, in der Regel bei einem geimpften Familienmitglied. Elf der 185 Fälle verliefen tödlich — eine Sterblichkeitsrate von 6,7 Prozent. Bei zwei Dritteln der 123 von Dermatologen gemeldeten Fälle lag zum Zeitpunkt der Impfung kein aktives Ekzem vor. Von den 185 Fällen traten 35 in Wales auf und sind

in der folgenden Reihe enthalten, die von Waddington und seinen Kollegen (1964) beschrieben wird.

SÜDWALES: IMPFUNG UND UNSPEZIFISCHE AUSBRÜCHE

Während eines Pockenausbruchs in Südwales im Jahr 1962 wurden etwa 900.000 Menschen geimpft. Einer der Pockenspezialisten hatte die nahezu einmalige Gelegenheit, die kutanen Komplikationen der Impfung zu beobachten. Obwohl ihm wahrscheinlich nicht jeder Fall zugewiesen wurde, ist es wahrscheinlich, dass er alle schwereren Ausbrüche beobachtete. Die von Waddington, Bray, Evans und Richards (1964) berichteten Zahlen umfassten 35 Fälle der eben beschriebenen Serie von Copeman und Wallace (1964).

(a) *Lokale Komplikationen.* Nekrose und Ulzeration 48; Keloide ohne vorherige Ulzeration 21; sonstige 8. *Insgesamt 77.*

b) *Nicht durch Impfung bedingte Hautausschläge, die in einiger Entfernung von der Impfstelle auftreten, d. h. unspezifische*

| | |
|---------------------------------------|------------------|
| <i>Reaktionen</i> Erythema multiforme | Urtikaria 10 |
| 41 Toxisches Erythem 21 | Andere 5 |
| Anaphylaktoide Purpura 15 | <i>Gesamt</i> 92 |

(c) *Ausschläge, die aus Impfbläschen bestehen*

| | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|----|
| Autogene Vaccinia | 21 Chronisch progressive Vaccinia 2 | |
| Ekzem impfstoff | 35 Fetale Vaccinia 2 | |
| Heterogene Vaccinia | 5 <i>Gesamt</i> | 73 |
| Benigne generalisierte Vaccinia 8 | | |

Von den 48 Fällen lokaler Nekrose und Ulzeration betrafen nur drei Kinder. Bei den Erwachsenen kam es zu einer schweren Reaktion mit Erythem und Verhärtung des Oberarms, die zwei bis drei Wochen anhielt. Anschließend bildete sich eine dicke Kruste, die bis zu zehn Wochen lang an der Haut haftete. Nach dem Entfernen der Kruste kam ein tiefes, ausgestanztes, infiziertes Geschwür zum Vorschein, dessen Heilung sechs bis acht Wochen dauerte. In 14 Fällen bildete sich in der Narbe ein Keloid.

Die Häufigkeit unspezifischer Eruptionen betrug etwa 1/10 000. Von den 92 Bei 89 der betroffenen Patienten wurde von einer Gefäßreaktion ausgegangen, bei drei von ihnen von einer durch die Impfung hervorgerufenen Dermatose Psoriasis und Lichen ruber.

In den 21 Fällen von autologer Vaccinia traten die Läsionen 6-9 Tage nach nach der Impfung und betraf hauptsächlich die Augenlider, die Vulva und den Damm.

35 Patienten mit atopischem Ekzem oder einer entsprechenden Vorgeschichte erlitten einen generalisierten Impfausschlag, zwei von ihnen verstarben. Über 50 Prozent der Fälle betrafen Kinder unter fünf Jahren; Jungen waren fast doppelt so häufig betroffen wie Mädchen; und in 74 Prozent aller Fälle erfolgte die Infektion zufällig durch Kontakt mit frisch geimpften Eltern oder Geschwistern. Der Ausbruch erfolgte meist plötzlich; die Läsion reifte rasch heran und bildete tiefe, nabelförmige Pusteln, die denen von Pocken ähneln; es gab meist einen abrupten Übergang zwischen einem konfluierenden und einem spärlichen Ausschlag in angrenzenden Bereichen; und die regionalen Lymphknoten waren stark vergrößert.

Die acht Fälle einer gutartigen generalisierten Vaccinia verliefen alle mild. Bei dieser Erkrankung wird angegeben, dass der Patient eine normale Haut hat, der Ausschlag 4 bis 14 Tage nach der Impfung auftritt, das Fieber kurz anhält, der Ausschlag sich ungleichmäßig ausbreitet, die Läsionen meist kleiner und oberflächlicher sind als bei Pocken, und die Reifung schnell erfolgt. Die Inzidenz in dieser Serie lag knapp unter 1/100.000.

Die beiden Patienten, die an chronisch progressiver Vaccinia litten – Vaccinia gangrenosa – beide erholten sich. Beide litten an Leukämie und wurden mit einer Bluttransfusion behandelt.

In den beiden Fällen einer fetalen Vaccinia-Infektion war die Grundimmunisierung der Mutter in der 19. Schwangerschaftswoche bzw. im 6. Monat erfolgt. Der Fötus der ersten Mutter kam in der 23. Woche in mazeriertem Zustand tot zur Welt, der Fötus der im Alter von sechs Monaten geimpften Mutter überlebte jedoch, obwohl er in der 32. Woche als Frühgeburt geboren wurde und ausgedehnte Läsionen im Gesicht, am Rumpf und an den Gliedmaßen aufwies.

In keinem der britischen Berichte scheint die von Fox (1902) erwähnte „Himbeerwunde“ oder „Himbeerwunde“ erwähnt zu werden.

Die Läsion tritt normalerweise 3–7 Tage nach der Impfung auf und sieht aus wie eine gewöhnliche Impfpapelle. Anstatt jedoch Bläschen und Pusteln zu bilden, bleibt sie als harter, dichter, leuchtend roter Knoten bestehen, der einem Nävus ähnelt. Sie kann wochen- oder monatelang bestehen bleiben.

EDINBURGH 1942: IMPFSTOFFAUSBRÜCHE

Nachdem Edinburgh 22 Jahre lang frei von Pocken war, kam es im Spätherbst 1942 zu einem kleinen Ausbruch der Krankheit.

Die Infektion gelangte auf eine nie zufriedenstellend geklärte Art und Weise in das Royal Infirmary, obwohl es sich mit ziemlicher Sicherheit um eine indirekte Ausbreitung aus Glasgow handelte. Es gab 36 Fälle, von denen 8 tödlich verliefen. Massenimpfungen wurden teilweise zum Zeitpunkt des Ausbruchs in Glasgow im Juni und Juli und teilweise zum Zeitpunkt des Ausbruchs in Edinburgh selbst im Oktober und November durchgeführt (Bericht 1944). Insgesamt wurden 274.000 Personen geimpft, von denen etwa drei Viertel bereits zuvor erfolgreich geimpft worden waren. Ungefähr zwei Drittel aller Geimpften waren über 15 Jahre alt. Die Impfmethode bestand im Wesentlichen aus drei parallelen Ritzen von drei Viertel Zoll Länge und einem Viertel Zoll Abstand für Auffrischungsimpfungen und nur einem Ritz für Erstimpfungen. Die folgenden Komplikationen wurden beobachtet und gemeldet:

- A. Unspezifische Hautausschläge an Körperstellen, die vom Impfstelle, hauptsächlich vom Typ Erythema multiforme. 34 oder 1/8.000 Impfungen.
- B. Schwere lokale Reaktionen. Da es schwierig ist, zu entscheiden, was eine schwere Reaktion darstellt, wurden keine Zahlen für die gesamte geimpfte Bevölkerung angegeben. In einer Einrichtung wurden jedoch 2 Prozent und in einer anderen 6 Prozent schwere Reaktionen registriert.
- C. Autogene Vaccinia durch Autoinokulation. 14.
- D. Heterogene Vaccinia, d. h. Infektion einer nicht geimpften Person. 6.
- E. Gutartige generalisierte Vaccinia. 3 oder 1/90.000 Impfungen.

Keine Fälle von Ekzem vaccinatum, progressiver Vaccinia oder fetaler Vaccinia-Fälle registriert, und es kam zu keinen Todesfällen infolge der Impfung.

Es sei darauf hingewiesen, dass bei dem Ausbruch in Glasgow zu Beginn des gleichen Jahres bei etwa 500.000 Geimpften, also 1/4.000, wurden 123 unspezifische Hautausschläge berichtet (Bloch 1942).

VEREINIGTE STAATEN VON AMERIKA: IMPFAUSBRÜCHE

New York City, 1947

Im März und April 1947 traten in New York City zwölf Pockenfälle auf. Es wurde eine Massenimpfung durchgeführt, und die Zahl der Geimpften betrug etwa sechs Millionen. Greenberg (1948), der versuchte, möglichst viele Fälle von Impfkomplicationen zu erfassen, berichtete über 45 Fälle generalisierter Impfausschläge. 38 dieser Fälle hatten bereits ein bestehendes Ekzem und können als *Eczema vaccinatum* klassifiziert werden. Bei den übrigen sieben Fällen handelte es sich offenbar um eine gutartige generalisierte *Vaccinia*. Von den 38 Patienten mit *Eczema vaccinatum* waren 35 unter fünf Jahre alt, und 28 waren nicht geimpft, hatten sich aber bei einem Geimpften angesteckt. Zwei der Fälle, beide bei ungeimpften Säuglingen, verliefen tödlich.

Fries, Borne und Barnes (1948), die über denselben Ausbruch berichteten, widmeten dem Auftreten von *Eczema vaccinatum* oder, wie sie es lieber nennen, Kaposi-varizelliformem Ausschlag nach Impfung besondere Aufmerksamkeit. Sie sammelten 43 Fälle dieser Komplikation, von denen 4 Prozent – vermutlich zwei Patienten – tödlich verliefen. Sie untersuchten 16 dieser Fälle persönlich und stellten fest, dass alle an atopischem Ekzem litten; 10 von ihnen waren allergisch gegen bestimmte Nahrungsmittel. Der Ausschlag ging mit hohem Fieber, starkem Juckreiz, Unruhe und Gesichtssödem einher und trat 5–19 Tage nach dem Datum des wahrscheinlichen Kontakts mit einer geimpften Kontaktperson auf. Es kam zu einer starken Schwellung der regionalen Lymphknoten, die manchmal tatsächlich schwankte. Das Fieber hielt 5–7 Tage an und ging durch Lyse zurück. Der Ausschlag beschränkte sich fast ausschließlich auf die ekzematösen Bereiche, und die Bläschen und Pusteln waren oft nabelförmig. Alle Patienten waren unter sieben Jahre alt, 13 der 16 waren männlich und keiner von ihnen war geimpft. Fünfzehn von ihnen wurden vier Wochen nach der Aufnahme geimpft und zeigten bei allen eine Immunreaktion.

Curth, Curth und Garb (1948) berichteten ebenfalls über den Ausbruch in New York. Ihre Beobachtungen beschränkten sich auf Fälle, die privat und in Kliniken behandelt wurden. Darunter befanden sich zwei Fälle von Autoinokulation, die den Mund und die weiblichen Geschlechtsorgane betrafen, sechs Fälle von generalisierter *Vaccinia* – alle mild – sowie zahlreiche Fälle mit unspezifischen Ausschlägen, hauptsächlich *Erythema multiforme*.

Spätere Zahlen

Für die letzten Jahre liegen drei Zahlensätze vor. Einige davon wahrscheinlich überschneiden sich die Bereiche, aber es ist unmöglich zu sagen, in welchem Ausmaß.

Im Jahr 1960 berichtete Kempe über 256 Fälle. Leider geht aus seiner Mitteilung, die sich hauptsächlich mit der Behandlung mit Impfglobulin befasst, nicht hervor, wo und wann diese Fälle auftraten. Es wird jedoch vermutet, dass sie in den Vereinigten Staaten zwischen etwa 1955 und 1960 auftraten. Es handelte sich um 62 Fälle von generalisierter *Vaccinia*, 132 von *Eczema vaccinatum*, 23 von *Vaccinia necrosum*, 27 von Autoinokulation und 12 von Enzephalitis (siehe S. 171). Kempe gab übrigens an, dass in der Literatur nur neun Fälle von *Vaccinia necrosum* beschrieben worden seien; dies war eindeutig eine Untertreibung. Er selbst fügte 23 weitere hinzu. Fällen.

Fünf Jahre später berichtete Neff (1965) über eine Impfstudie aus dem Jahr 1963. In diesem Jahr wurden in den Vereinigten Staaten 6.200.000 Erstimpfungen durchgeführt. Darunter waren 560 Komplikationen, von denen 432 weiterverfolgt werden mussten. 329 davon traten bei Erstgeimpften auf, 17 bei Wiederholungsgeimpften und 86 bei ungeimpften Kontaktpersonen. Neben 11 Fällen von Enzephalitis (siehe S. 165) gab es 134 Fälle

generalisierte Vaccinia, 1 von Eczema vaccinatum, 9 von Vaccinia necrosum, 115 von Autoinokulation und 52 andere.

Sussman und Grossman (1965) sagten, dass als Berater an der Westküste Sie untersuchten zwischen Juli 1960 und Ende 1963 336 Patienten, die an Impfkomplicationen litten. Es gab 143 Fälle von generalisierter Vaccinia, 58 von Ekzem vaccinatum, 6 von Vaccinia necrosum, 82 von Autoinokulation und versehentlicher Infektion, 5 von Enzephalitis und 42 andere. Einige dieser Fälle wurden wahrscheinlich in Neffs Serie (1965) aufgenommen.

Obwohl die Zahlen von Kempe (1960) sowie Sussman und Grossman (1965) zeigen, dass Hautkomplikationen nach Impfungen relativ häufig sind, erlauben sie keine Schätzung ihrer Häufigkeit, da die Zahl der Geimpften, bei denen sie auftraten, unbekannt war. Andererseits traten fast alle von Neff (1965) aufgeführten Komplikationen bei 6.200.000 Erstgeimpften auf; ihre Häufigkeit ist daher in Tabelle 9 (S. 236) aufgeführt.

DEUTSCHLAND! IMPFAUSSCHLÄGE AUF HAUT UND AUGEN

Ein Bericht (1959a) des Bundesgesundheitsministeriums enthält zwar bei weitem nicht alle Komplikationen der Pockenimpfung in der Bundesrepublik Deutschland in den Jahren 1946–1957, ist jedoch gut dokumentiert. Die Haut- und Augenkomplikationen lassen sich wie folgt auflisten:

Haut

(a) *Schwere entzündliche Reaktionen*, darunter 7 Fälle
von Erysipel und 6 Fälle von Septikämie oder Pyämie 33 11

(b) *Unspezifisches Exanthem nach Impfungen* (c)

Ausschläge, die aus Impfbälchen bestehen

| | |
|---|----|
| Autogene Vaccinia (Sekundärimpfstoff) | 31 |
| Ekzem impfstoff | 6 |
| Heterogene Vaccinia (Vaccinia inoculata) | 27 |
| Gutartige generalisierte Vaccinia (Vaccinia generalisata) | 22 |
| Keloid der Narbe | 6 |

Auge

| | |
|---|----|
| Vaccinia der Augenlider oder der Hornhaut | 16 |
| Anderer Erkrankungen | 3 |

155

Leider ist die Anzahl der in diesem Zeitraum durchgeführten Impfungen nicht angegeben. Zahlen zu Erstimpfungen für die Jahre 1950–1956 liegen jedoch für die Bundesrepublik vor, mit Ausnahme von Hamburg und Nordrhein-Westfalen, die offenbar weder Angaben zur Anzahl der durchgeführten Impfungen noch zu den beobachteten Komplikationen machten. Lässt man diese beiden Gebiete außer Acht und geht man davon aus, dass die Anzahl der Impfungen in den Jahren 1946–1949 und 1957 in der gleichen Größenordnung lag wie in den Jahren 1950–1956, so lässt sich errechnen, dass die Gesamtzahl der Erstimpfungen in den zwölf Jahren 1946–1957 etwa 6.220.000 betrug. Die Häufigkeit einiger Hautkomplikationen lässt sich dann wie folgt schätzen:

| | |
|---|-------------|
| Schwere Entzündungsreaktionen | 1/190 000 |
| Unspezifisches Exanthem nach Impfungen | 1/570 000 |
| Autogene Vaccinia, einschließlich Augen | 1/125 000 |
| Ekzem impfstoff | 1/1 000 000 |
| Heterogene Vaccinia | 1/230 000 |
| Gutartige generalisierte Vaccinia | 1/280 000 |

Etwas genauere Zahlen liefert Herrlich (1954) für Bayern.

In den Jahren 1945–1953 wurden bei insgesamt rund 1.150.000 Erstimpfungen drei Fälle von Ekzema vaccinatum und zwölf Fälle von generalisierter Vaccinia gemeldet. Dies ergibt eine Inzidenz von 1/380.000 für Ekzema vaccinatum und von 1/96.000 für generalisierte Vaccinia. Beide Zahlen liegen deutlich höher als in der Bundesrepublik, was darauf schließen lässt, dass die Meldungen bzw. die Erfassung von Meldungen aus anderen Bundesländern weniger vollständig waren als in Bayern.

DISKUSSION ÜBER HAUTVERLETZUNGEN

Zu Beginn dieses Abschnitts wurden Gründe dafür genannt, warum alle unsere Zahlen zu den Hautkomplikationen durch Vaccinia unvollständig sind. Es ließen sich zwar noch weitere Gründe anführen, doch wären diese wenig hilfreich. Es ist hinreichend klar, dass ein Vergleich der Raten in verschiedenen Ländern oder von Zeit zu Zeit im selben Land nicht wirklich gerechtfertigt ist. Dennoch wurden die Zahlen gesammelt und als Raten pro Million Impfungen in Tabelle 9 wiedergegeben.

TABLE 9. Skin complications of vaccination: rates per million vaccinations

| Place and time | Necrotic local lesions | Non-vaccinial eruption | Heterogenous vaccinia | Autogenous vaccinia | Eczema vaccinatum | Benign generalized vaccinia | Chronic progressive vaccinia |
|--|------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------|-----------------------------|------------------------------|
| London Metropolitan Borough 1931 | — | 8800 | — | — | — | — | — |
| England and Wales up to 1941 | — | 129 | — | — | — | 10.6 | — |
| England and Wales 1951–60 | — | — | — | — | 3.2 | 32.4 | 1.6 |
| England and Wales 1962 | — | — | — | — | 185 | — | — |
| S. Wales 1962 | 85.6 | 102 | 5.6 | 23.3 | 38.9 | 8.9 | 2.2 |
| Edinburgh 1942 | — | 124 | 21.9 | 51.1 | 0 | 10.9 | 0 |
| New York 1947 | — | — | — | — | 6.3 | 1.2 | — |
| Germany ¹ — Federal Republic 1946–57 | 5.3 | 1.8 | 4.3 | 8.0 ² | 1.0 | 3.5 | — |
| Bavaria ² 1945–53 | — | — | — | — | 2.9 | 11.4 | — |
| USA ⁴ 1963 | — | — | 14 | 19 | 18 | 22 | 1.5 |

¹ Omitting Hamburg and North Rhine Westphalia; primary vaccinations.

² Includes eye lesions, which occurred at a rate of 3.1 per million.

— Means no information.

³ Primary vaccinations.

⁴ Mainly primary vaccinations.

Ein Blick auf diese Zahlen verdeutlicht den enormen Fehler, den die Berichterstatter oder Beobachter machen müssen. Es ist zum Beispiel unmöglich zu glauben, dass es in Deutschland nur 1,8 Fälle pro Million mit unspezifischem Ausschlag gab, während es in einem Londoner Bezirk 8800 Fälle pro Million waren. In diesem Londoner Bezirk waren die 1600 geimpften Kinder unter

Die Impfung erfolgte durch ziemlich genaue Beobachtung (Chalke 1931), so dass vermutlich nur wenige allgemeine Hautausschläge übersehen wurden; in Deutschland hingegen dürfte die Meldung solcher Hautausschläge sehr spärlich gewesen sein. Einige Jahre zuvor erwähnte Jochmann (1913) jedoch das Auftreten von Hautausschlägen bei 12 von 100 geimpften Kindern.

Die Zahlen für England und Wales, Südwales und Edinburgh stimmen hinsichtlich unspezifischer Hautausschläge recht gut überein, unterscheiden sich jedoch erheblich hinsichtlich der Häufigkeit von Ekzema vaccinatum und benigner generalisierter Vaccinia. Ein Grund dafür ist vermutlich die unterschiedliche Praxis bei der Entscheidung, ob ein Fall von generalisierter Vaccinia einem Ekzem zugeordnet wird oder nicht. In New York beispielsweise ordnete Greenberg (1948) nicht weniger als 38 von 45 Fällen generalisierter Vaccinia der Kategorie Ekzema vaccinatum zu; und eine ähnliche Tendenz zeigte sich offenbar auch in Südwales, wo alle Fälle von einem einzigen Beobachter beobachtet wurden (Waddington *et al.* 1964).

Andere Forscher würden praktisch alle Fälle generalisierter Vaccinia auf eine Autoinokulation zurückführen (Chalke 1931), doch viele würden dies als sehr unwahrscheinlich bestreiten. Herrlich, Ehrengut und Schleussing (1965c) behaupten, dass generalisierte Vaccinia die Folge einer Virämie ist und vollkommen gesunde Haut befällt. Zwei Dinge scheinen klar: Ekzema vaccinatum ist eine Komplikation, die fast ausschließlich auf Kleinkinder, hauptsächlich Jungen, beschränkt ist, und dass es häufig zu einem Zeitpunkt auftritt, an dem kein sichtbarer ekzematöser Ausschlag vorliegt.

Chronisch progressive Vaccinia oder Vaccinia gangrenosa tritt auf bei
Die wenigen verfügbaren Zahlen kommen sehr selten vor.

DISKUSSION ÜBER DIE AUGENLÄSIONEN

Pockenerkrankungen der Augenlider, der Bindehaut und der Hornhaut werden nur in der deutschen Statistik erwähnt, wo die Rate 3,1 pro Million beträgt. Die Erfahrungen mit den fünf Pockenausbrüchen in England und Wales im Jahr 1962 zeigten jedoch, dass Augenläsionen, die offenbar auf eine Autoinokulation zurückzuführen waren, keineswegs selten waren.

Auch die Franzosen haben diesem Thema einige Aufmerksamkeit gewidmet. So wurden beispielsweise beim Pockenausbruch in Marseille im Jahr 1952 etwa 850.000 Impfungen durchgeführt. Sédan, Ourgaud und Guillot (1953) berichten, dass dabei 19 Fälle von Augenkomplikationen auftraten. Neun Fälle betrafen die Bindehaut des Augenlids, sechs die Hornhaut, einer die Iris und drei das Okulomotoriksystem. In diesen drei letzten Fällen waren neben der Lähmung der äußeren Augenmuskulatur auch andere Körperteile betroffen. Einer hatte das Guillain-Barré-Syndrom, ein anderer eine Meningoenzephalitis und der dritte eine enzephalitische Reaktion, die am Tag der Impfung einsetzte und durch Kopfschmerzen, Fieber und Diplopie gekennzeichnet war. Augenkomplikationen sollen nach einer Wiederholungsimpfung genauso häufig auftreten wie nach einer Erstimpfung; die Hornhaut scheint nicht immunisiert zu werden, so dass Zweitanfälle auftreten können. Auch eine Wiederholungsimpfung kann die ursprüngliche Krankheit reaktivieren, wie dies bei einer von Sédan (1965) beobachteten Patientin geschah, die sieben Jahre nach ihrem Erstanfall erneut an Diplopie und allgemeinen Störungen des Nervensystems litt, als sie erneut geimpft wurde.

Andere gelegentliche Impfkomplicationen wie Angina pectoris, Myokarditis, Lungenentzündung, Nephritis und Osteomyelitis treten zu selten auf, als dass zuverlässige Zahlen zur Häufigkeit angegeben werden könnten (siehe Herrlich *et al.* 1965c).

Als menschliche Lymphe zur Impfung gegen Syphilis verwendet wurde, Tuberkulose und Lepra wurden gelegentlich übertragen (Jochmann 1913).

Kotlarek-Haus, Wojewódzka und Lech (1965) beschreiben drei Fälle von Chronische lymphatische Leukämie, die einige Wochen nach der Pockenimpfung auftritt, aber inwieweit die Impfung dafür verantwortlich ist, lässt sich nicht sagen.

sagen.

SEKUNDÄRE BAKTERIELLE KONTAMINATION DER IMPFSTOFFLÄSION

Neben dem post-vaccinalen Tetanus, der gesondert behandelt wird (S. 99), kann es an der Impfstelle mit Pockenimpfstoff zu einer Sekundärkontamination mit verschiedenen Organismen kommen. Früher war post-vaccinales Erysipel, vermutlich aufgrund einer Infektion mit *Streptococcus pyogenes*, keine Seltenheit, ebenso wie Impetigo contagiosa und eitrige regionale Lymphadenitis. Gelegentlich trat eine diphtherische Infektion auf, die zur Bildung einer schmutzigen, übelriechenden Membran über der lokalen Läsion führte (Herrlich *et al.* 1965).

Auf die fetale Vaccinia, deren mit bloßem Auge erkennbare Läsionen hauptsächlich auf der Haut auftreten, wird später eingegangen (S. 257-61).

**ABNORMALE EMPFINDLICHKEIT DES PATIENTEN:
LOKAL ODER ALLGEMEIN
Tuberkulose nach BCG oder Wühlmaus
BACILLUS-IMPfstOFFE ODER TUBERKULIN**

IMPfung TUBERKULOSE

Dieses Kapitel befasst sich mit den schädlichen Auswirkungen von Impfstoffen zur Vorbeugung oder Behandlung von Tuberkulose. In den Kapiteln 9 und 10 wurde bereits auf das Auftreten von Tuberkulose bei Personen hingewiesen, denen andere Impfstoffe mit kontaminierten Spritzen verabreicht wurden.

Vier solcher Vorfälle wurden beschrieben: der Ring-Vorfall von 1936 in Irland im Zusammenhang mit der Injektion eines Diphtherie-Prophylaxemittels (siehe S. 120); der Vorfall in Japan von 1941 im Zusammenhang mit der Injektion eines TAB-Impfstoffs (siehe S. 133); der Vorfall in Lanarkshire von 1943 im Zusammenhang mit der Injektion von APT (siehe S. 130); und der Vorfall in Japan von 1948 im Zusammenhang mit der Injektion eines Keuchhusten-Impfstoffs (siehe S. 134).

Darüber hinaus müssen die zahlreichen Fälle erwähnt werden, die von Debré und seine Kollegen in Frankreich (siehe S. 122) und die 152 von Mihov in Bulgarien beschriebenen Fälle (siehe S. 123); und schließlich die drei Fälle in Wien nach der Injektion von „Rekonvaleszenten“-Masernserum, bei denen die Tuberkelbazillen möglicherweise im Blut eines der Spender vorhanden waren oder aus einer kontaminierten Spritze stammten (siehe S. 106). (Siehe auch S. 66.)

Es ist interessant festzustellen, dass in Mihovs Fallserie frühe toxische Symptome traten dem Auftreten der Allergie um mehrere Wochen voraus, was darauf schließen lässt, dass die Inkubationszeit bei Tuberkulose nicht mit der präallergischen Phase zusammenfällt.

Lokale oder regionale Tuberkulose nach BCG-Impfung

Der Bacillus Calmette-Guérin (BCG) ist ein Stamm des Tuberkelbazillus von Rindertyp, der durch mehrjährige Subkultur auf Glycerin-Galle-Kartoffelmedium praktisch avirulent geworden ist. Calmette fand heraus, dass er bei Mensch und Tier injiziert werden konnte, ohne mehr als eine kleine retrogressive Läsion zu verursachen, und dass seine Anwesenheit im Gewebe zur Entwicklung einer Tuberkulinempfindlichkeit führte (Referenzen siehe Rosenthal 1957).

Die Impfung wurde erstmals 1925 von Weill-Hallé und Turpin in Frankreich zur Impfung von Säuglingen eingesetzt und findet seitdem zunehmend Anwendung. Bis 1957 wurden weltweit über hundert Millionen Menschen mit diesem Erreger geimpft. Anfangs wurde der Erreger in drei Dosen während der ersten zehn Lebensstage oral verabreicht. Diese Methode erwies sich jedoch als wenig wirksam bei der Stimulierung von Allergien und wurde durch die subkutane, intrakutane oder kutane Impfung ersetzt. Heute wird meist die intrakutane oder eine der zahlreichen kutanen Impfungen praktiziert.

Lymphadenitis

Nach intrakutaner Injektion von etwa 0,1 mg bildet sich ein lokaler Knoten in 4-5 Wochen und bricht nach 6 Wochen zusammen. Das entstehende kleine Geschwür heilt in der Regel innerhalb weniger Wochen bis zwei Monate ab und hinterlässt eine unbedeutende Narbe

(Holm 1946) Die lokale Läsion geht im Allgemeinen mit einer leichten, nicht eitrigen Vergrößerung der regionalen Lymphknoten einher.

Bei Säuglingen, insbesondere jungen Säuglingen, schwellen die regionalen Lymphknoten jedoch häufig erheblich an, eitern und perforieren im Laufe einiger Monate die Haut und sondern Eiter ab, der *entweder* bei Kultur steril ist oder einige Organismen enthält, die von BCG nicht zu unterscheiden sind. Die Häufigkeit dieses Auftretens hängt hauptsächlich vom Alter des Säuglings, der Höhe der Dosis, dem Avirulenzgrad des Stammes, dem Verhältnis lebender zu toter Bazillen im Impfstoff und der Impfstelle ab. Hsing (1954) beispielsweise fand in Taiwan heraus, dass der Anteil perforierter Lymphdrüsen unter den Geimpften bei Neugeborenen 23,3 %, bei Säuglingen im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren 2,3 % und bei Kindern von 3 bis 6 Jahren null betrug. Der Ausfluss aus perforierten Drüsen hält mehrere Monate und nicht selten über ein Jahr an (Heaf 1955, Report 1955b).

Stoppelman und Drion (1956) in Holland untersuchten Kinder im Alter von 3½ Jahre nachdem sie als Säuglinge mit unterschiedlichen Dosen BCG geimpft worden waren, ergab eine Studie, dass von denen, denen die höchste Dosis verabreicht worden war – zwei intrakutane Injektionen von jeweils 0,1 ml – 26,6 Prozent eitrig regionale Lymphknoten hatten, im Gegensatz zu 7,1 Prozent derjenigen, die zwei Dosen von 0,05 ml erhalten hatten, und 3,1 Prozent derjenigen, die zwei Dosen von 0,03 ml erhalten hatten. In vielen Fällen begann die Eiterung erst zehn Monate oder später nach der Impfung, und bei 7 von 1608 Kindern war die Eiterung auch nach 3,5 Jahren noch vorhanden.

Auch Guld und seine Kollegen (1955) in Kopenhagen beobachteten Säuglinge sechs Monate oder länger nach der Geburt, nachdem sie mit verschiedenen BCG-Dosen geimpft worden waren. Sie stellten fest, dass 25 Prozent der Säuglinge, denen die höchste Dosis – 0,15 mg – verabreicht worden war, an vergrößerten oder perforierten Achsellymphknoten litten, 10 Prozent der Säuglinge, denen 0,075 mg verabreicht worden war, weniger als 5 Prozent der Säuglinge, denen 0,0375 mg verabreicht worden war, und nur vereinzelt Säuglinge, denen niedrigere Dosen verabreicht worden waren. (Zu Unterschieden in der Virulenz verschiedener BCG-Stämme siehe Jensen 1946, Holm 1946, Bericht 1955b.)

In Frankreich stellten Mande, Fillastre und Herrault (1958) das Auftreten von eitriger Lymphadenitis bei 96 von 29.898 Kindern (0,32 %) fest. Die meisten von ihnen waren unter fünf Jahre alt, einige aber auch zwischen fünf und zwanzig Jahre alt. Bei Säuglingen lag der Prozentsatz bei 1,24. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Häufigkeit mit steigender Dosis zunimmt, und empfahlen, hohe Dosen zu vermeiden. Foliguet (1966) verzeichnete bei 29.290 französischen Rekruten eine Häufigkeit von eitriger Lymphadenitis von 0,01 %. Er weist darauf hin, dass etwa vier Wochen nach der BCG-Impfung eine allgemeine Fieberreaktion auftreten kann, die mit Asthenie und Gewichtsverlust einhergeht. Dies tritt am häufigsten bei Kindern auf und tritt selten nach dem 20. Lebensjahr auf.

Die Entzündung der Lymphknoten, die nicht immer auf die regionalen Lymphknoten beschränkt ist, wird manchmal als *BCG-itis bezeichnet*. Sie tritt nicht nur nach intradermaler, sondern auch nach subkutaner und kutaner Impfung auf (Blanch, Blanch und Scremini 1948). Eine weitere Manifestation der BCG-itis ist das Erythema nodosum, das sehr selten 6–8 Wochen nach der Impfung auftritt (Kostic-Yoksic 1951, Bericht 1956a).

Lupus vulgaris Eine

seltene lokale Komplikation der Impfung ist *Lupus vulgaris* (Marcussen 1954, Høvdning und Wetteland 1956). Ustvedt (1956) sagte, dass etwa 30 Fälle gemeldet wurden, die Hälfte davon in Skandinavien; aber da nur

Nur ein sehr kleiner Teil der geimpften Kinder wird nachuntersucht. Da Lupus möglicherweise erst nach mehreren Monaten auftritt, ist es wahrscheinlich, dass seine Häufigkeit unterschätzt wurde. In den meisten Fällen blieb an der Impfstelle eine ausgedehnte lokale Läsion zurück, die sich über Monate oder Jahre vergrößerte und sich allmählich in einen erkennbaren Lupus verwandelte. In den meisten Fällen waren die regionalen Lymphknoten vergrößert, mit oder ohne Eiterung.

Generalisierte Tuberkulose nach BCG-Impfung

Es gibt Grund zur Annahme, dass einige der injizierten Organismen in der Der Impfstoff erreicht rasch die Lymphknoten und wird über das zirkulierende Blut in verschiedene Körperteile verteilt. Normalerweise ist diese hämatogene Ausbreitung bedeutungslos oder führt lediglich zu kleinen, rückläufigen Entzündungsherden in den Eingeweiden oder im Skelett (Ustvedt 1956). Gelegentlich verursachen die Erreger jedoch schwere Läsionen, die tödlich verlaufen können. Vor 1956 gab es fünf Todesfälle aus diesem Grund. Seitdem wurden acht weitere registriert (Carlgrén *et al.* 1966).

Es empfiehlt sich, die Geschichte jedes der fünf Fälle kurz darzustellen. Zuvor sei jedoch darauf hingewiesen, dass vier der fünf Fälle in Schweden, Norwegen und Dänemark beobachtet wurden. Obwohl die BCG-Impfung in diesen Ländern weit verbreitet ist, entspricht die Gesamtzahl der geimpften Kinder nur einem kleinen Anteil der in anderen Teilen der Welt geimpften Kinder. Daher ist davon auszugehen, dass es zahlreiche weitere Todesfälle gegeben haben muss, die jedoch aufgrund der in Skandinavien üblichen sorgfältigen Beobachtung nicht erkannt wurden.

Komplikationen, die möglicherweise erst Monate nach der Impfung sichtbar werden, lassen sich weitaus seltener auf ihre wahre Ursache zurückführen als solche, die innerhalb weniger Tage auftreten. Im Rahmen der großen internationalen BCG-Impfkampagnen wurden die Kinder seit etwa fünf Jahren nicht alle sechs Monate nachuntersucht oder medizinisch untersucht. Daher ist es unmöglich, das Ausmaß des durch die Impfung verursachten Schadens abzuschätzen. Wir können nur davon ausgehen, dass er größer war, als die Zahl der gemeldeten Fälle vermuten lässt.

Fall 1

Dies wurde von Despierres, Viallier und Sabot (1951) in Frankreich beschrieben. In einem Entbindungsheim in Lyon wurden Säuglinge am 9. oder 10. Lebenstag mit der Skarifikationsmethode geimpft. Etwa die Hälfte der sechs Wochen später untersuchten Säuglinge litt an BCG-itis, d. h. entzündeten und manchmal perforierten regionalen Lymphdrüsen. Bei einem dieser Säuglinge waren auch andere Drüsen – zervikale, supraclaviculäre und masseterische – betroffen. Sie enthielten reichlich Eiter, in dem keine Organismen nachgewiesen werden konnten. Dieser Säugling bekam Fieber, verlor Gewicht und starb innerhalb von drei Monaten. Eine Obduktion scheint nicht stattgefunden zu haben. Einige Autoren verwerfen diesen Fall aufgrund unzureichender Beweise, doch angesichts der entzündlichen Läsionen, die bei vielen anderen Säuglingen nach der Impfung auftraten, scheint es vernünftiger, ihn von einem ungewöhnlich schweren und tödlichen Fall von BCG-itis zu betrachten, als anzunehmen, dass er eine völlig andere Ursache hatte.

Fall 2

Der von Hollström und Hård (1953) in Schweden beschriebene Fall betraf ein kleines Mädchen, das zwei Tage nach der Geburt in den linken Oberschenkel mit BCG geimpft wurde. Sechs Monate später wurde ein schmerzloses Lymphom in der linken Leiste eingeschnitten, das

mit neun Monaten hatte sich ein Abszess entwickelt, aus dem von BCG nicht zu unterscheidende Bazillen kultiviert wurden. Zu diesem Zeitpunkt war das Kind stuporös, hatte nur leichtes Fieber und war abgemagert. Die Krankheit verlief septisch mit starken Fieberanfällen und zunehmender Kachexie. Die Lymphknoten in der rechten Leiste, den Achselhöhlen und der Brust wurden befallen und vergrößerten sich, nekrotisch und es bildeten sich Geschwüre. Das Kind starb nach 15 Monaten. Die Hauptbefunde bei der Autopsie waren eine allgemeine Vergrößerung der Lymphknoten, teilweise mit käsiger Nekrose, und das Vorhandensein von disseminierten Abszessen in den meisten Eingeweiden. Kurz vor dem Tod wurde Material bei der Biopsie entnommen, das histologisch dichte Agglomerationen epitheloider Zellen mit sehr vielen säurefesten Stäbchen zeigte, was zusammen mit einer negativen Mantoux-Reaktion auf eine überwältigende Infektion hindeutet.

Fall 3

Dies betraf einen Jungen in Dänemark, der im Alter von sieben Jahren mit BCG geimpft wurde (Meyer und Jensen 1954). Zwei Wochen später schmerzte die betroffene Stelle, und der Junge fühlte sich unwohl. Innerhalb von drei Monaten bildete sich ein Achselabszess, der geöffnet wurde. Der Junge fühlte sich weiterhin unwohl und litt unter Fieber. Neun Monate nach der Impfung wurden Tuberkelbazillen in Magenspülungen gefunden. Allmählich bildeten sich große, multiple Lymphknotenschwellungen in praktisch allen Körperteilen. Die Behandlung mit Streptomycin und PAS war erfolglos und musste abgebrochen werden. Der Junge starb nach zwei Jahren an schwerer Kachexie. Die Obduktion ergab stark vergrößerte Lymphknoten im Mediastinum und eine ausgedehnte Infiltration der Lunge, jedoch keine Tuberkel. Histologisch zeigten die Lymphknoten ausgedehnte Verkäseung und Nekrose mit Abszessbildung und einer enormen Anzahl von Tuberkelbazillen. Alle 13 zu Lebzeiten und nach dem Tod kultivierten Bazillenstämme waren nicht von BGG zu unterscheiden.

Fall 4

Dieser Fall ereignete sich in Norwegen und wurde von Thrap-Meyer (1954) beschrieben. Er betraf einen 19-jährigen Studenten, der mit dem Produkt des norwegischen BCG-Labors geimpft worden war. Etwa zehn Monate später entwickelte sich ein Abszess in den rechten Achseldrüsen, acht Monate später folgten Abszesse in der Brustwand. Mit 27 Monaten erlitt er einen Anfall von seröser Meningitis. Es folgten weitere Abszesse in der rechten Niere, der Brustwirbelsäule, dem Sternoklavikulargelenk, der Trochanterregion, der Pleura und der Lunge. Der Patient starb 5,5 Jahre nach der Impfung an allgemeiner hämatogener Tuberkulose. Im Laufe des Lebens wurden aus verschiedenen Abszessen sowie aus Sputum, Pleuraflüssigkeit, Magenspülungen und Urin Organismen kultiviert, die von BCG nicht zu unterscheiden waren (Oeding und Hesselberg 1954). Die von Waaler und Oeding (1954) beschriebenen Obduktionsbefunde zeigten eine ausgedehnte Tuberkulose. Histologisch zeigte sich eine diffuse Entzündungsreaktion ohne Ausbildung eindeutiger Tuberkel. Die Plasmazellen waren vermehrt und es bestand eine auffällige Pyroninophilie. Kulturen aus Lunge, Milz sowie Abszessen der Wirbelsäule und der Lymphknoten lieferten Organismen desselben Typs wie zu Lebzeiten. Der Patient soll in seiner Kindheit an mehreren Infektionen gelitten und eine anhaltend hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit gehabt haben. Man vermutete eine Agammaglobulinämie, doch eine Untersuchung seines Serums ergab eine zwei- bis dreimal höhere Menge an Gammaglobulin als normal.

Fall 5

Ein zweiter Fall in Schweden wurde von Falkmer, Lind und Ploman (1955) beschrieben. Ein kleiner Junge wurde im Alter von vier Tagen mit BCG in den Oberschenkel geimpft. Im Alter von sechs Monaten vergrößerten sich die regionalen Drüsen in der Leistengegend. Vier Wochen später traten Husten und Fieber auf, zusammen mit allmählich einsetzender Dyspnoe und Abmagerung. Röntgenuntersuchungen zeigten große Infiltrationen in beiden Lungenflügeln. Der Tod trat nach acht Monaten ein. Bei der Obduktion zeigten sich Ulzerationen an der Impfstelle. Die Lungenflügel waren konsolidiert, und die linken inguinalen, retroperitonealen und mesenterialen Lymphknoten waren vergrößert und verwachsen. Histologisch war ein Großteil der Lymphknotensubstanz durch Epithelzellen ersetzt. Tuberkel oder Riesenzellen waren nicht nachweisbar, jedoch eine größere Anzahl säurefester Stäbchen, die in der Kultur nicht von BCG zu unterscheiden waren. Geringere Stäbchenzahlen wurden in Thymus, Milz, Leber und Lunge gefunden.

In diesen fünf Fällen scheint das klinische Bild von einer ausgedehnten Beteiligung der Lymphdrüsen dominiert worden zu sein. Dies ähnelt stark der akuten Form der Tuberkulose, die bei Säuglingen und in jedem Alter bei primitiven Völkern auftritt, die mit virulenten Tuberkelbazillen infiziert sind (Referenzen siehe Wilson und Miles 1964b). Es weist auf eine sehr geringe Resistenz gegen den Tuberkelbazillus hin. Worauf die besonders geringe Resistenz dieser fünf Patienten zurückzuführen ist, lässt sich nicht sagen. Da wir aber wissen, dass Resistenz genetisch bedingt ist und durchaus einer Normalverteilung folgen kann, ist es vielleicht nicht überraschend, dass es einige Personen gibt, deren Resistenz am äußersten Ende der Kurve liegt. Die Existenz eines geringen Anteils solcher Personen hat natürlich keinen Einfluss auf die allgemeine Impfpolitik, obwohl die beschriebenen Komplikationen deutlich machen, dass BCG für den Menschen nicht völlig harmlos ist. Andere schwere und oft tödliche Nebenwirkungen wurden von James (1955) der BCG-Impfung zugeschrieben; aber laut Calwell (1956) reichen die Beweise in fast allen von James zitierten Fällen nicht aus, um zu beweisen, dass BCG direkt verantwortlich war.

BCG-IMPfung VON TUBERKULIN-POSITIVEN PERSONEN

Der Zweck der BCG-Impfung besteht darin, einer Person, die noch nie mit einem virulenten Tuberkelbazillus infiziert war, ein gewisses Maß an Immunität zu verleihen, also eine Primärinfektion zu verhindern. Nach einer Primärinfektion mit einem Tuberkelbazillus hat BCG keinen Nutzen mehr. Seine Anwendung kann sogar schädlich sein.

Levi-Valensi und Miguere (1951) untersuchten beispielsweise die Wirkung von Impfung mit BCG bei Patienten, die an Lungentuberkulose litten. Sie verwendeten die Scratch-Methode. Bei allen Patienten trat 24–36 Stunden später eine beschleunigte lokale Reaktion auf, die nach 5–8 Tagen ihr Maximum erreichte, nach 14 Tagen verkrustete und nach einem Monat unter Ablösung der Krusten abheilte. Von den 31 geimpften Patienten zeigten 80 % regionale Drüsenreaktionen, 6 hatten ziemlich schwere Herdreaktionen und 10 hatten allgemeine Fieberreaktionen. Die sechs Herdreaktionen waren entweder durch Hämoptyse, Laryngitis, radiologische Ausdehnung der Lungenläsion oder eine Verschlimmerung der Erkrankung gekennzeichnet. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Gabe von BCG an Patienten mit pleuropulmonalen Läsionen ernste Gefahren birgt und dass von Massenimpfungen ohne vorherigen Tuberkulintest abzuraten ist.

Leider ist der Tuberkulintest in einem Massenimpfprogramm oft alles andere als perfekt. Beispielsweise kann das verwendete Tuberkulin durch Lichteinwirkung oder andere Ursachen an Wirksamkeit verloren haben; die Testmethode, wie der Patch-Test, kann zu unempfindlich sein, oder die Operation

Die Messung selbst kann unsachgemäß durchgeführt werden oder das Ergebnis kann falsch abgelesen werden. Kostic-Yoksic (1951) berichtete über die intrakutane Impfung von etwa 30.000 Kindern in Jugoslawien und beobachtete das Koch-Phänomen bei etwa 100 Kindern, die zuvor mit dem Tuberkelbazillus infiziert gewesen sein mussten, der Moro-Tuberkulintest jedoch negativ ausfiel. Neben der schweren, eitrigen, ulzerativen Lokalreaktion traten 2–3 Tage anhaltendes Fieber, eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, eine Leukozytose sowie Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust auf. Bei mindestens drei Kindern folgte auf die Koch-Reaktion eine Reaktivierung der Primärläsion – eine Hilusadenitis oder in einem Fall eine zervikale Lymphadenitis mit phlyktänulärer Konjunktivitis und Skrofulodermie.

Wie Tuberkulin (siehe unten) kann der BCG-Impfstoff die Aktivität einer ruhenden Läsion wiedererwecken oder eine latente aktive Läsion verschlimmern. In dieser Hinsicht entspricht er einer Superinfektion mit virulenten Tuberkelbazillen, wobei der Grad der Stimulation geringer sein kann.

Die potenzielle Gefahr der Impfung tuberkulinpositiver Personen wird von den Verantwortlichen für Massenimmunisierungsprogramme oft heruntergespielt, doch diese sind in Wirklichkeit die unzuverlässigsten Ratgeber. Ihr Ziel ist es, möglichst viele Kinder zu impfen, nicht, sie weiterzubeobachten und die Auswirkungen der Impfung auf sie zu untersuchen. Ohne sorgfältige Überwachung der Kinder über einen Zeitraum von vorzugsweise fünf Jahren lässt sich nicht abschätzen, wie viele Komplikationen, Rückfälle latenter Erkrankungen und tödliche Infektionen durch die Impfung entstehen. Diese müssen genau beobachtet werden, genauso wie man nach Serumhepatitis suchen musste, die 3–5 Monate nach einer Injektion oder Bluttransfusion auftritt, bevor man ihre tatsächliche Häufigkeit erkannte.

Die schädlichen Auswirkungen von therapeutischem Tuberkulin

Im Jahr 1890 beschrieb Koch ein Präparat, das später als „Altes Tuberkulin“ bezeichnet wurde und zur Diagnose und Behandlung von Tuberkulose eingesetzt werden konnte.

Die subkutane Injektion von 0,01 ml dieses Produkts bei einem vermeintlich gesunden Mann verursachte lediglich leichte Gliederschmerzen und vorübergehendes Unwohlsein; Tuberkulosepatienten reagierten jedoch heftig auf eine solche Dosis. Die Reaktion war dreifacher Natur: (a) eine lokale Reaktion bestehend aus Erythem und Verhärtung an der Injektionsstelle; (b) eine fokale Entzündungsreaktion, die alle nicht verheilten tuberkulösen Läsionen im Körper betraf und am deutlichsten bei Lupus-Fällen zu beobachten war; und (c) eine konstitutionelle Reaktion, die nach 4–5 Stunden einsetzte und durch einen Temperaturanstieg auf 39°, 40° oder sogar 41°C gekennzeichnet war und 12–15 Stunden anhielt.

Laut Koch tötete das Tuberkulin das tuberkulöse Gewebe ab, das sich daraufhin ablöste und zur Heilung führte. Auf einer öffentlichen Konferenz schilderte er begeistert die positive Wirkung, die er bei seinen Patienten beobachtet hatte, und schloss mit der Aussage, beginnende Schwindsucht könne durch den Einsatz des neuen Materials mit Sicherheit geheilt werden.

Zum Zeitpunkt dieser Erklärung war Tuberkulose, sowohl pulmonale als auch nicht-pulmonale, in Deutschland und anderen europäischen Ländern weit verbreitet. Es ist daher nicht verwunderlich, dass Tausende von Patienten auf dieser neuesten Behandlungsmethode bestanden. Der Immunmechanismus bei Tuberkulose war noch sehr unzureichend bekannt, und die potenzielle Gefahr von Tuberkulin wurde nicht erkannt. Infolgedessen wurde diese Substanz wahllos zur Behandlung aller Formen von Tuberkulose eingesetzt, auch der fortgeschrittensten Fälle, in der festen Erwartung, dass eine ein- bis zweimonatige Behandlung eine anatomische Heilung bewirken würde (siehe Löwenstein 1928).

Die Folgen waren verheerend; schwere lokale und konstitutionelle Reaktionen waren die Folge. Latente Herde wurden aktiviert; kleine, sich ausbreitende Herde entzündeten sich heftig und breiteten sich rasch aus; bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung kam es zu schwerer Toxämie, Tuberkelbazillen gelangten aus den entzündeten Läsionen in die Blutbahn, und der Tod durch generalisierte Tuberkulose trat rasch ein.

Offensichtlich musste ein Ende der Behandlung herbeigeführt werden, doch bevor dies wirksam werden konnte, starben bereits zahlreiche Patienten an den Folgen der Tuberkulinbehandlung, und vielen anderen ging es schlechter als zuvor. Wie hoch die Gesamtzahl der Opfer war, lässt sich nicht sagen, aber es besteht kein Zweifel daran, dass sie immens waren.

Dennoch blieb Koch (1891, 1897) von der therapeutischen Wirkung des Tuberkulins überzeugt, wenn diese Substanz dem richtigen Patiententyp in der richtigen Dosierung verabreicht wurde; und er verbrachte viel Zeit damit, das ursprüngliche Produkt zu verbessern.

Es besteht keine Notwendigkeit, diese Versuche oder die darauffolgenden Tuberkulin-Entwicklungen zu beschreiben (siehe Topley und Wilson 1936). Die Tuberkulin-Behandlung wurde noch viele Jahre lang von einer schwindenden Zahl von Klinikern angewendet. Die Dosierung war streng reguliert. Die Behandlung galt als besonders wirksam zur Stimulierung chronischer Fälle, bei denen die Läsionen torpid geworden waren und weder Fortschritte noch Fortschritte in Richtung Genesung zeigten (siehe Burnand *et al.* 1922). Vor dem Zweiten Weltkrieg war die Behandlung fast vollständig aufgegeben worden, und mit der Einführung von Streptomycin, PAS und Isoniazid nach Kriegsende wurde ihr Interesse lediglich historisch.

KOMPLIKATIONEN DES WÜHLBAZILLUS-IMPfstOFFS

Im Vergleich zu BCG wurde der Wühlmausbazillus-Impfstoff nicht so häufig eingesetzt. Seine Anwendung war mit ähnlichen Komplikationen verbunden, die Inzidenz von *Lupus vulgaris* war jedoch deutlich höher. In Schottland beispielsweise stellten Frew, Davidson und Reid (1955), die 280 Kindergarten- und Schulkinder mit dem Wühlmausbazillus-Impfstoff impften, fest, dass sich nach der intradermalen Injektion in allen Fällen tiefe Geschwüre bildeten, begleitet von einer Vergrößerung der Achseldrüsen; 45 Prozent hatten Achselabszesse. Von den durch Mehrfachpunktion Geimpften litten 5 Prozent nach einem Jahr und 15 Prozent nach zwei Jahren an Lupus an der Impfstelle. Auch in der Studie des Medical Research Council, bei der durch Mehrfachdruck geimpft wurde, entwickelten sich bei einigen Kindern Läsionen von *Lupus vulgaris* (Bericht 1956a). Šula (1958) in der Tschechoslowakei verwendete einen speziell abgeschwächten Stamm des Wühlmausbazillus und verabreichte den Impfstoff intradermal. Bei 32.772 geimpften Personen wurden nur 72 Komplikationen, allesamt glandulärer Natur, beobachtet, und kein einziger Fall von Lupus. Es ist fraglich, ob der Wühlmausbazillus-Impfstoff einen echten Vorteil gegenüber dem BCG-Impfstoff bietet, und die Häufigkeit von Lupus-Fällen nach der Anwendung des ursprünglichen Stammes stellt einen gravierenden Nachteil dar.

ABNORMALE EMPFINDLICHKEIT DES PATIENTEN: KOMPLEXE REAKTIONEN NACH ANDERE IMPFSTOFFE

Typhusimpfung: Nach

subkutaner Injektion in die Deltoidregion führt die Typhusimpfung nicht selten zu schweren lokalen und allgemeinen Reaktionen. Dies ist vermutlich auf die Toxizität des Impfstoffs und die Empfindlichkeit des Patienten zurückzuführen. Obwohl solche Reaktionen vorübergehend handlungsunfähig machen können, befasse ich mich hier nicht mit ihnen (siehe S. 15). Ihre Schwere kann durch die intradermale Injektion einer geringeren Dosis gemildert werden, ohne die Immunreaktion zu beeinträchtigen (Siler und Dunham 1939, Miles 1958, Barr *et al.* 1959).

Darüber hinaus können allgemeine Reaktionen anderer Art auftreten. Einige dieser Fälle sind anaphylaktisch, einige enzephalitisch, einige neuritisch und einige provokativ und werden in den entsprechenden Abschnitten behandelt. Andere sind jedoch schwieriger zu klassifizieren. Die folgenden Krankengeschichten stammen aus den Aufzeichnungen des Gesundheitsministeriums aus den Jahren 1943 bis 1946.

Gelbsucht und Leberschäden Sechs

Soldaten, die an chronischer Gonorrhoe litten, wurden mit intravenöser Injektion des TAB-Impfstoffs behandelt. Alle sechs erkrankten innerhalb von zwei Tagen an Gelbsucht. Bei zwei von ihnen ging die Gelbsucht mit Fieber und Erbrechen einher. Fünf der sechs erholten sich innerhalb von fünf Tagen, der sechste verstarb jedoch sechs Tage nach der Injektion. Bei der Autopsie stellte sich heraus, dass die Leber schwer geschädigt war, jedoch ohne echte Nekrose.

In einem anderen Fall, der nach einer prophylaktischen subkutanen Injektion auftrat, erlitt der Patient 16 Stunden später Blutungen aus dem Mund, gefolgt von einem Kollaps und Tod innerhalb von 23 Stunden. Bei der Autopsie wurde eine vergrößerte und blasse Leber festgestellt.

Das Auftreten einer vorübergehenden Gelbsucht nach der TAB-Impfung wurde festgestellt gelegentlich von Robertson und Leonard (1956) bei Rekruten der Royal Air Force.

Herz-Kreislauf-Reaktionen

Acht Fälle fielen in diese Kategorie. Zwei davon verliefen relativ mild; die Patienten litten 1–1,5 Stunden nach einer intramuskulären TAB-Injektion unter Kopfschmerzen, Synkopen und Atemnot; beide erholten sich.

Die übrigen sechs Fälle verliefen alle tödlich. Die Anamnese umfasste Unwohlsein, Erbrechen, Präkordiale Schmerzen und einen Kollaps, beginnend 1,5–5 Stunden nach der Injektion, gefolgt vom Tod 4,7–7 Stunden nach der Injektion. Die Obduktion ergab eine Herzvergrößerung mit zeitweise akuter Dilatation der rechten Seite und ein Lungenödem. Bei drei der Probanden wurde eine persistierende oder vergrößerte Thymusdrüse festgestellt. In allen sechs Fällen schien der Tod auf Herzversagen zurückzuführen zu sein.

Ein ähnlicher Fall ereignete sich bei einem Soldaten, dem eine intravenöse Injektion des TAB-Impfstoffs verabreicht wurde und der am nächsten Tag um 7.30 Uhr tot im Bett aufgefunden wurde. Dieser Mann hatte zwei Tage zuvor eine Injektion erhalten.

vor dem tödlichen, und es ist denkbar, dass dieser Fall ein Beispiel für das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen war (siehe S. 222).

Ein merkwürdiger Fall, über den Meyer (1919) berichtete, war der eines 19-jährigen Rekruten der Bundeswehr, der an einem Samstag die zweite von zwei Typhus-Impfungen in den linken Arm erhielt. Die nächsten zwei Tage blieb er vollkommen gesund. Am Montagabend ging er zu Bett, erwachte aber nach kurzem Schlaf mit den Worten, er fühle sich unwohl und könne nicht atmen.

Er sprang aus dem Bett und fiel bewusstlos zu Boden. Als der Arzt eintraf, war er bereits tot. Die Autopsie ergab ein Ödem der Stimmritze sowie des oberflächlichen und tiefen Zellgewebes des Halses und Mediastinums auf der linken Seite, eine starke Hyperplasie der Zungenfollikel, des Darms und der mesenterialen Lymphknoten, Hyperämie und Ödem des Gehirns sowie eine vergrößerte Thymusdrüse. Der Tod wurde auf einen Status lymphaticus zurückgeführt. Laut Meyer (1919) berichtete Askanazy auf einer Konferenz über den Tod eines 22-jährigen Soldaten an Myokarditis vier Tage nach seiner ersten Typhus-Impfung.

Weitere kardiovaskuläre Reaktionen wie Hautblutungen, Panzytopenie, myeloblastische Reaktionen des Knochenmarks und Tod durch myeloische Insuffizienz wurden von verschiedenen Arbeitern beobachtet (Bericht 1960c).

Arthropathien

Diese wurden von Robertson und Leonard (1956) nicht selten bei Rekruten der Royal Air Force beobachtet, die TABT-Injektionen erhielten. Sie waren oft schwer von Rheuma zu unterscheiden. Manchmal klangen die Gelenksymptome rasch ab, manchmal hielten sie lange an. Bei einigen Patienten trat akutes Rheuma auf. Masko (1916) berichtete in Ungarn neben anderen Reaktionen nach Besredkas Typhusimpfung über neun Fälle von rheumatischer Arthritis, die innerhalb einer Woche abklangen.

Störungen des retikuloendothelialen Systems Robertson

und Leonard (1956) stellten bei ihren RAF-Rekruten (siehe oben) verschiedene Störungen des retikuloendothelialen Systems fest, insbesondere eine Milz- und seltener eine Lebervergrößerung. Zusammen mit Arthropathien betrafen sie etwa 0,25 bis 0,3 Prozent der 200.000 geimpften Rekruten. In Budapest beobachtete Masko (1916) 61 schwere allgemeine Reaktionen unter 3.000 Soldaten, die Besredkas Typhus-Impfstoff erhalten hatten. Von den 61 litten vier an Nephritis, 35 an schwerem Durchfall, 11 an Typhotoxikose und zwei an einer Vergrößerung der Leberdrüsen. Es ist schwer zu sagen, welche dieser Reaktionen auf Störungen des retikuloendothelialen Systems zurückzuführen waren, aber sie lassen sich unter diese allgemeine Überschrift einschließen.

Zusammenfassung der Komplikationen der Typhusimpfung, Raettig (1952)

Laut einer Studie kann die subkutane Injektion des Impfstoffs latente Infektionen mit Tuberkulose, Malaria, Herpes, Poliomyelitis und Polyarthritis auslösen (siehe S. 265) und insbesondere bei älteren Menschen schwere Nerven- und Kreislaufstörungen hervorrufen. Weitere Informationen zu den zahlreichen Folgen der Typhusimpfung finden sich im Artikel von Baerthlein (1931) und in der Monographie von Raettig (1952).

Keuchhusten-Impfstoff

Das Auftreten von Krämpfen und Enzephalitis nach Keuchhustenimpfung wurde bereits beschrieben (S. 195). Abgesehen von diesen besonderen

neurologische Folgeerscheinungen, weitere Reaktionen, einige davon vermutlich nervösen Ursprungs, sind dokumentiert.

Madsen (1933) verzeichnete den plötzlichen Tod eines Frühgeborenen nach der zweiten Dosis Keuchhustenimpfstoff. Sako, Treuting, Witt und Nichamin (1945) berichten zwar hauptsächlich über Abszessbildung nach Keuchhustenimpfung, erwähnen aber auch einen Fall von angioneurotischem Ödem der Augenlider und Lippen in Verbindung mit vorübergehender Anurie sowie zwei Fälle von Erbrechen, Durchfall und Krämpfen. Hopper (1961) berichtete von 40 einer Studie mit 1700 mit Keuchhustenimpfstoff geimpften Säuglingen, die anschließend erkrankten. Einige dieser Säuglinge zeigten lediglich schwere lokale und allgemeine Reaktionen, andere litten jedoch an generalisiertem Ekzem, generalisiertem makulösem Ausschlag, anhaltendem Erbrechen, anhaltendem unkontrollierbarem Schreien oder einem Kollaps. Die Reaktion trat normalerweise innerhalb einer halben Stunde bis vier Stunden nach der Injektion auf, obwohl sich ein Ekzem erst nach einigen Tagen entwickelte.

Unkontrollierbares Schreien, das innerhalb von ein bis zwei Stunden nach dem Injektion und einer Dauer von bis zu 24 Stunden, wird auch von Forrester (1965) beschrieben. Derselbe Autor berichtet, dass in den letzten Jahren mehrere Säuglinge unter seiner Obhut ins Krankenhaus eingeliefert worden seien, die kurz nach der Injektion eines Kombinationsimpfstoffs mit Keuchhustenbazillen zusammengebrochen, blass, schockiert und scheinbar leblos geworden seien. Weitere Reaktionen, vor allem enzephalitischer und Provokationsreaktionen, werden an anderer Stelle besprochen (siehe S. 199 und 270).

Es besteht kein Zweifel, dass der Keuchhusten-Impfstoff zu den giftigsten Impfstoffen gehört, die derzeit allgemein verwendet werden. Diese Aussage stützt sich sowohl auf veröffentlichte als auch auf unveröffentlichte Erkenntnisse. In den Keuchhusten-Impfstoffstudien des Medical Research Council (Bericht 1959c) litten etwa 70 Prozent der Kinder in Liverpool an lokalen, allgemeinen oder lokalen und allgemeinen Reaktionen.

Es liegen zahlreiche Berichte über unerwünschte Reaktionen nach DPT-Impfungen vor. So enthalten die Akten des Gesundheitsministeriums für die Jahre 1963, 1964 und 1965 Briefe von Ärzten und Amtsärzten aus ganz England und Wales, die sich über unerwünschte Reaktionen auf den Dreifach-DPT-Impfstoff oder den Vierfach-DPT-Polioimpfstoff beschwerten. Zu den Reaktionen zählen Appetitlosigkeit, Fieber, Reizbarkeit, anhaltendes Weinen oder Schreien, Erbrechen, Kollaps, Nackensteifheit, Schläfrigkeit und epileptiforme Krämpfe. Zahlreiche weitere Belege deuten auf die Häufigkeit schwerer Reaktionen nach diesen Impfungen hin. Es gibt Grund zu der Annahme, dass die Keuchhustenfraktion das toxische Element in diesem Kombinationsimpfstoff ist.

Ein ungewöhnlicher Todesfall nach einer Keuchhustenimpfung wurde bei **einem** 45-jährigen Mann verzeichnet, der zur Bereitstellung von Antiserum hyperimmunisiert wurde. Er erhielt sieben Injektionen innerhalb von sechs Wochen. Zwei Monate später erhielt er eine achte Injektion. Eine Woche danach litt er an Fieber, Nachtschweiß, Arthralgie und Lymphadenopathie. Später kamen gelegentlich Hämoptysen und krampfartige Bauchschmerzen hinzu. Sein Allgemeinzustand verschlechterte sich, und er verstarb nach etwa drei Monaten. Der Tod schien auf fortschreitendes Nierenversagen infolge einer chronischen diffusen Vaskulitis zurückzuführen zu sein. Bei der Obduktion waren die mittleren und kleinen Arterien sowie die Arteriolen und Venen in Lunge, Herz, Genitaltrakt, Hoden, Nebennieren und Nieren betroffen. Zahlreiche Thromben wurden ante mortem in den intrarenalen Arterien und Venen gefunden. Bishop, Carlton und Sanders (1966), die diesen Fall beschreiben, betrachten ihn als eine Hypersensitivitätsangiitis.

Stock-Impfstoffe

Hektoen und Irons (1929), die einen Fragebogen **an** amerikanische Ärzte über die Verwendung von Stammimpfstoffen für therapeutische Zwecke verschickten, erhielten

1261 Antworten, zusammen mit anderen von einer Gruppe von Tuberkulose-Spezialisten. Die verwendeten Stammimpfstoffe bestanden aus Mischungen von Organismen wie Streptokokken, Grippebazillen oder Typhus- und Paratyphusbazillen.

140 der 1261 Ärzte und 25 der 258 anderen Ärzte berichteten von unerwünschten, schädlichen oder gefährlichen Reaktionen. Die Reaktionen reichten von schweren Allgemeinreaktionen mit hohem Fieber, Tachykardie und Erschöpfung bis hin zu tödlichen Reaktionen mit Kollaps, Synkope und Tod.

Zwölf Todesfälle wurden als Folge der subkutanen Injektion von Stammimpfstoffen prophylaktisch oder therapeutisch gemeldet. Fünf davon waren auf die Aktivierung einer latenten Tuberkulose zurückzuführen (siehe S. 278); von den übrigen sieben starben vier innerhalb weniger Stunden an Kreislaufversagen oder Lungenembolie, drei an einer Infektion.

Darüber hinaus wurden Standardimpfstoffe für 17 Asthmafälle verantwortlich gemacht, von denen einer tödlich verlief.

Nach unveröffentlichten Aufzeichnungen des Gesundheitsministeriums wurden nach der Anwendung anderer Impfstoffe, etwa gegen Ruhr und Scharlach, gelegentlich Kollaps und Todesfälle durch Kreislaufversagen beobachtet.

Gelbfieberimpfung

Sorel (1936) beschreibt in Französisch-Westafrika die Impfung von 5699 Personen in den Jahren 1934 und 1935 mit dem Sellards-Laigret-Impfstoff. Er sagt, dass zwei Arten von übermäßigen Reaktionen beobachtet wurden – vorwiegend viszerale und vorwiegend nervöse. Die nervösen Reaktionen wurden bereits beschrieben (S. 56). Die viszeralen Reaktionen traten ungefähr am sechsten Tag auf und variierten in ihrer Intensität von leicht bis schwer. Die schweren Reaktionen waren gekennzeichnet durch Gliederschmerzen, starke frontoorbitale Kopfschmerzen, Nacken- und Rückenschmerzen, Druckschmerzen im Augapfel, ein seltsames Gefühl im Hals, mehrere Tage anhaltendes Fieber von bis zu 40°C und starke Asthenie, die oft mehrere Wochen anhielt. Laut Macnamara (1953) waren viszerale Reaktionen, die einige Tage nach der Impfung mit Gelbsucht, Erbrechen und Albuminurie auftraten, nach dem französischen Impfstoff selten.

Tollwutimpfung: Phenolschock

Die nervösen Komplikationen nach der Anwendung des Tollwutimpfstoffs haben wurde bereits beschrieben. Neben lokalen Reaktionen ist der Phenolschock eine ungewöhnliche Komplikation. Er entsteht durch die Injektion eines phenolhaltigen Impfstoffs in ein Blutgefäß. Er ist gekennzeichnet durch einen akuten Kreislaufkollaps, begleitet von starkem Schwitzen, starken Kopfschmerzen, Bewusstlosigkeit und einem metallischen Geschmack im Mund. Mit Ruhe, frischer Luft und der oralen Gabe eines Stimulans erholt sich der Patient allmählich (Gildemeister 1965).

ANDERE VERSCHIEDENE REAKTIONEN

Nephropathie

Baylon und Bernard (1966) untersuchen die Literatur zum Auftreten von Nephropathie nach Impfungen und berichten von 35 eigenen Fällen zwischen 1952 und 1964 in der französischen Armee. Die meisten dieser Fälle traten nach der französischen Dreifachimpfung gegen Diphtherie, Tetanus und Typhus-Paratyphus-Bazillen (DTTAB) auf. Sie schätzen die Häufigkeit auf etwa 1 von 1000 Impfungen, weisen aber darauf hin, dass viele Fälle übersehen werden, wenn nicht ein bis zwei Wochen nach der Impfung routinemäßig eine Urinuntersuchung durchgeführt wird.

Es gibt zwei Hauptformen. Die ersten Fälle treten wenige Stunden nach der Impfung auf und sind durch einen plötzlichen Krankheitsbeginn mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und manchmal Kreislaufkollaps gekennzeichnet. Die Nieren

Symptome sind Hämaturie und Proteinurie. Die Heilung erfolgt in der Regel rasch, jedoch können nach weiteren Impfungen Rückfälle auftreten. Spätverläufe beginnen schleichend ein bis zwei Wochen nach der Impfung. Hauptsymptome sind Ödeme, erhöhter Blutdruck und Harnstoff im Blut sowie Proteinurie mit gelegentlich mikroskopischer Hämaturie. Die meisten Fälle entwickeln sich zu einer chronischen Niereninsuffizienz.

Zahlreiche weitere Reaktionen auf verschiedene Impfstoffe können beschrieben werden, wie etwa Augenschäden – Neuroretinitis, Keratitis, Optikusatrophie und Blindheit u. a. –, die nach Pockenimpfungen, TAB- oder DPT-Impfungen auftraten (siehe Bericht 1965b). Dies sind allesamt sehr seltene Folgeerscheinungen. Ihre tatsächliche Häufigkeit ist nicht bekannt und die Rolle des Impfstoffs bei ihrer Entstehung ist oft fraglich.

Hinzu kommt das Vorkommen bösartiger Veränderungen an Pockenimpfnarben, von denen Goncalves (1966) eine beschrieb und in der Literatur Aufzeichnungen über sieben weitere fand.

INDIREKTE WIRKUNGEN: SCHÄDEN AM FÖTUS

Zu den indirekten Auswirkungen der Impfung zählen Schädigungen des Fötus. Unsere Informationen zu diesem Thema sind spärlich und widersprüchlich und, abgesehen von Vaccinia, überwiegend negativ.

Fetale Vaccinia

Das Auftreten von fetaler Vakzine ist gut belegt, ihre Häufigkeit ist jedoch umstritten. Greenberg (1948) kam beispielsweise zu dem Schluss, dass bei den Nachkommen von Müttern, die während der Schwangerschaft geimpft worden waren, angeborene Defekte nicht häufiger auftraten als bei ungeimpften Müttern, selbst wenn die Impfung in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft erfolgte.

Lynch (1932) kam ebenfalls zu dem Schluss, dass Vaccinia den Schwangerschaftsverlauf selten beeinflusst; andererseits konnte er in einer umfassenden Literaturrecherche zahlreiche Fälle sammeln, in denen ein Fötus oder Frühgeborener mit einem generalisierten bullösen Ausschlag geboren wurde. In den meisten dieser Fälle war die Mutter geimpft worden, weil sie Pocken ausgesetzt war, sodass es unmöglich war zu sagen, ob der Ausschlag beim Fötus durch das Variola- oder das Vacciniavirus verursacht wurde. Ein eigener Fall, den er zitierte, war jedoch zweifellos ein Fall von generalisierter Vaccinia.

Angeborene Anomalien: Bellows,

Hyman und Merritt (1949) untersuchten 893 schwangere Frauen, von denen 720 im Laufe der Schwangerschaft geimpft wurden, 173 jedoch nicht. Die Säuglinge wurden bei der Geburt auf angeborene Anomalien und im Alter von sechs und zwölf Monaten auf Anomalien sowie auf ihre körperliche und geistige Entwicklung untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass der Unterschied zwischen der Häufigkeit von Anomalien bei Säuglingen geimpfter und ungeimpfter Frauen unbedeutend war. Die Zahlen waren nicht hoch; und vielleicht sollte man dem Unterschied zwischen 2,3 Prozent in der ungeimpften und 3,1 Prozent in der geimpften Gruppe nicht zu viel Aufmerksamkeit schenken, aber es gibt Hinweise darauf, dass die Häufigkeit von Anomalien bei Säuglingen geimpfter Mütter höher war als bei Säuglingen ungeimpfter Mütter.

TABELLE 10. Angeborene Fehlbildungen bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft geimpft wurden oder nicht. (Bellows, Hyman und Merritt 1949)

| Impfstatus | Gesamtzahl der Schwangerschaften | Anzahl angeborener Anomalien | Prozentsatz angeborener Anomalien |
|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| Geimpft: keine Reaktion | 149 | 7 | 4.7 |
| Geimpft: beschleunigte Reaktion | 210 | 8 | 3.8 |
| Geimpft: primäre nehmen | 361 | 8 | 2.2 |
| Alle geimpft | 720 | 23 | 3.1 |
| Nicht geimpft | 173 | 4 | 2.3 |

Zu weitgehend denselben Schlussfolgerungen gelangten Abramowitz (1957) in Kapstadt sowie Bourke und Whitty (1964) in Dublin.

MacArthur (1952) aus Glasgow hingegen untersuchte 203 Schwangerschaften, bei denen die Mütter unmittelbar vor oder während der Schwangerschaft geimpft worden waren. Er stellte eine hochsignifikante Erhöhung der fetalen Mortalität bei Frauen fest, die in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft geimpft worden waren. Seine Ergebnisse stehen im Widerspruch zu denen von Lynch (1932) und Greenberg (1948).

Die verfügbaren Zahlen zur Häufigkeit angeborener Fehlbildungen beim Fötus sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Abgesehen von Greenbergs Zahlen zeigt sich, dass angeborene Fehlbildungen bei den Nachkommen geimpfter Mütter häufiger auftreten als bei ungeimpften Müttern. Wären nur Zahlen für erfolgreiche Erstimpfungen verfügbar, wäre der Unterschied möglicherweise noch größer.

TABLE 11. Incidence of congenital malformations in the foetus after maternal vaccination during pregnancy

| Author | Cases | Vaccinated | | Not vaccinated | | |
|------------------------------|-------|--------------------------|----------|----------------|--------------------------|----------|
| | | Congenital abnormalities | | Cases | Congenital abnormalities | |
| | | No. | Per cent | | No. | Per cent |
| Greenberg (1948) | 2791 | 11 | 0.39 | 1949 | 15 | 0.77 |
| Bellows <i>et al.</i> (1949) | 720 | 23 | 3.1 | 173 | 4 | 2.3 |
| Abramowitz (1957) | 1121 | 24 | 2.1 | 201 | 3 | 1.5 |
| Bourke and Whitty (1964) | 114 | 3 | 2.6 | 453 | 3 | 0.7 |
| | 4746 | 61 | 1.29 | 2776 | 25 | 0.90 |

Generalisierte Vaccinia des Fötus

Das Auftreten einer generalisierten Vaccinia-Infektion beim Fötus wurde inzwischen von verschiedenen Forschern beschrieben. Tabelle 12 listet 18 Fälle auf.

TABLE 12. Reported cases of generalized vaccinia of the foetus

| Author | Stage of pregnancy vaccinated (weeks) | Interval between vaccination and delivery (weeks) |
|--|---------------------------------------|---|
| Lynch (1932) | 24 | 4 |
| { MacArthur (1952) | 12 | 11-12 |
| { MacDonald and MacArthur 1953† | | |
| Wiersum (1956) | 21-4 | 6 |
| Wielenga <i>et al.</i> (1961) | 18 | 9 |
| Tucker and Sibson (1962) | 13 | 9 |
| Entwistle <i>et al.</i> (1962) | 19 | 4 |
| Kropholler and Voorhoeve-den Hartog (1962) | 15 | 7 |
| Friart (1963) | 22 c. | 8‡ |
| Hood and McKinnon (1963)* | before 13 | ?12 |
| Killpack (1963) | 12 | 9 |
| Lykke <i>et al.</i> (1963) | 23 | 5 |
| Naidoo and Hirsch (1963) | 22 | 8 |
| Tondury (1963, 1964)† | 7-8 | 11-12 |
| Tondury and Foukas (1964) | 6 | 12 |
| Waddington <i>et al.</i> (1964) | { 19 | 4 |
| Waddington <i>et al.</i> (1964) | { 22 c. | 10 c.‡ |
| Green <i>et al.</i> (1966) | { 24 | 6 |
| | { 14 | 4 |

* Die Mutter wurde während der ersten drei Monate der Schwangerschaft geimpft und hatte im Alter von 4,5 bis 5 Monaten eine Abtreibung.

† Die Angaben zum Zeitraum zwischen Impfung und Entbindung – 11 und 12 Wochen – unterscheiden sich in den beiden Berichten zum selben Fall.

‡† Überlebt.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die meisten davon in Die jüngsten Fälle deuten darauf hin, dass viele frühere Fälle nicht gemeldet wurden. Dass dies nicht unwahrscheinlich ist, geht aus dem Bericht von Friart (1963) hervor. Als er seinen eigenen Fall meldete, erfuhr er von Dr. Straetmans, Chef du Service de la Maternite de IMC d'Ixelles in Belgien, dass er etwa 20 Frauen behandelt habe, die im dritten Trimester der Schwangerschaft geimpft worden waren. Zwei von ihnen hätten Säuglinge mit einem Impfausschlag zur Welt gebracht.

Bei den in Tabelle 12 aufgeführten Fällen variierte der Impfzeitpunkt der Mutter zwischen der 6. und 24. Schwangerschaftswoche. Sechs Fälle betrafen die Nachkommen von Müttern, die in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten geimpft worden waren, und zwölf Fälle zwischen dem 3. und 6. Monat. Die Tatsache, dass in nicht weniger als zwölf Fällen die Mütter im zweiten Trimester geimpft worden waren, lässt Zweifel an MacArthurs Schlussfolgerung aufkommen, dass Impfungen in den späteren Schwangerschaftsmonaten nur ein geringes Risiko bergen. Dies wird durch die soeben zitierten Beobachtungen von Straetmans bestätigt, der zwei Fälle von Vaccinia bei Säuglingen von Müttern beobachtete, die im dritten Trimester geimpft worden waren.

In allen Fällen endete die Schwangerschaft vor dem normalen Geburtstermin. Obwohl der Fötus in einigen Fällen lebend geboren wurde, starben fast alle Föten kurz nach der Geburt. Tatsächlich überlebten nur zwei. Die meisten Föten waren bei der Geburt mazeriert.

Dass eine Impfinfektion für die Läsionen des Fötus verantwortlich war, konnte in einigen neueren Fällen zweifelsfrei nachgewiesen werden, in denen das Vacciniavirus aus den Läsionen der Chorioallantoismembran des sich entwickelnden Hühnerembryos gezüchtet oder in der Plazenta durch Immunfluoreszenzfärbung nachgewiesen wurde (Wielenga *et al.* 1961, Entwistle *et al.* 1962, Naidoo und Hirsch 1963, Green *et al.* 1966).

Aufgrund der begrenzten verfügbaren Daten lässt sich wohl davon ausgehen, dass eine Impfung der Mutter zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft nicht ohne Risiko für den Fötus ist und dass bei einer generalisierten Vakzine, die zur Mazeration des Fötus führt, Aborte oder Frühgeburten wahrscheinlich sind. Das Risiko fetaler Komplikationen scheint jedoch auf die Erstimpfung beschränkt zu sein. Sofern sichere Nachweise für eine frühere erfolgreiche Impfung vorliegen, spricht nichts gegen eine Wiederholungsimpfung (siehe Bourke und Whitty 1964).

FÖTALSCHÄDEN DURCH ANDERE IMPFSTOFFE

Obwohl bei bestimmten Krankheiten Schädigungen des Fötus, wie sie sich in Form von Fehlgeburten, Frühgeburten, Totgeburten oder angeborenen Fehlbildungen äußern, nicht selten sind, gibt es, abgesehen von der Vaccinia-Krankheit, nur sehr wenige Hinweise darauf, dass diese durch Impfstoffe verursacht werden.

Laut Bass (1959) kann das Masernvirus die Plazenta durchdringen, den Fötus infizieren und eine Fehlgeburt verursachen, ohne jedoch zu Missbildungen beim Fötus zu führen. Fox, Krumbiegel und Teresi (1948) sind jedoch anderer Meinung. Dies gilt auch für Swan (1951), der feststellte, dass bei 62 kürzlich gemeldeten Fällen von Masern in der Schwangerschaft 47 gesunde Säuglinge, ein Frühgeborenes, drei Fehlgeburten und elf Säuglinge mit angeborenen Defekten auftraten.

Auch die Informationen über *Mumps* sind widersprüchlich. Swan und Tostevin (1946) schreiben der Krankheit die Fähigkeit zu, Defekte beim Fötus zu verursachen, und Froewis (1960) zitiert Zahlen aus der Literatur, die belegen, dass 16 bis 22 Prozent der mütterlichen Infektionen im ersten Trimester zu Schäden beim Fötus führen. Fox, Krumbiegel und Teresi (1948) fanden jedoch keinen Grund zu der Annahme, dass Mumps zu fetalen Missbildungen führt. Swan (1951) analysierte eine Serie von 93 Fällen von

Mumps während der Schwangerschaft und stellte fest, dass es 68 normale Babys, 2 Frühgeborene, 1 Totgeburt, 2 Fehlgeburten, 2 Abtreibungen und 18 Säuglinge mit angeborenen Anomalien gab.

Das *Rötelnvirus* ist das zerstörerischste Virus und führt häufig zum Tod des Fötus oder zu angeborenen Fehlbildungen, insbesondere an Augen, Ohren und Herz. Das *Coxsackie-Virus* kann Myokarditis oder Meningoenzephalitis auslösen. Das *Zytomegalievirus* kann Hepatosplenomegalie, Gelbsucht und verschiedene Blutveränderungen hervorrufen.

Das *Poliomyelitis-Virus* kann in den Fötus eindringen und, laut beiden Fox, Krumbiegel und Teresi (1948) sowie Töndury (1960) können für angeborene Anomalien verantwortlich sein. Gifford und Hullinghorst (1948) analysierten 170 Fälle von Poliomyelitis während der Schwangerschaft. Die Müttersterblichkeit lag bei 19 Prozent und die Fetalsterblichkeit bei 26 Prozent. Es wurden keine Hinweise auf eine intrauterine Übertragung der Infektion auf den Fetus gefunden und fetale Anomalien werden nicht erwähnt. Swan (1951), der 195 Fälle analysierte, berichtete von 141 normalen Säuglingen, 31 Todesfällen kurz vor oder nach der Geburt, 17 Abtreibungen oder Fehlgeburten und 6 Fällen von angeborenen Anomalien beim Fetus. Flamm (1959) sammelte Aufzeichnungen von 30 zweifelsfreien Fällen. In einigen davon starb der Fetus während des dritten oder vierten Schwangerschaftsmonats; Bei den übrigen war die Krankheit bereits bei der Geburt vorhanden oder das Poliovirus wurde vom lebenden oder toten Säugling isoliert. Es bestehen daher kaum Zweifel an der potenziell schädlichen Wirkung einer mütterlichen Poliomyelitis auf die Entwicklung des Fötus.

Laut Bass (1959) ist das Virus der *infektiösen Hepatitis* nicht scheinbar den Fötus zu schädigen, doch die von Froewis (1960) angegebenen Zahlen widersprechen dem. *Varizellen* scheinen harmlos zu sein, doch Swan (1951) nennt 6 Fälle von angeborener Windpocken, die innerhalb von 1 bis 9 Tagen nach der Geburt auftraten.

Die *Grippe* nimmt aufgrund ihrer stark schwankenden Schwere eine besondere Stellung ein. Harris (1919) berichtet, dass während der Pandemie von 1918/19 in 468 von 1211 Fällen Schwangerschaftsabbrüche durch Fehlgeburten oder Frühgeburten stattfanden. Bland (1919) aus Philadelphia analysierte 200 Fälle auf dem Höhepunkt des Ausbruchs im Oktober 1918 und berichtete von nicht weniger als 98 Todesfällen. Es wurden nur 49 Babys geboren, von denen 25 tot geboren wurden oder innerhalb weniger Stunden oder Tage starben. Angeborene Anomalien wurden offenbar nicht beobachtet. Bull (1945) bemerkt, dass Schwangerschaftsabbrüche häufig vorkommen, insbesondere wenn die Grippe in den späteren Monaten auftritt. Diese Befunde unterscheiden sich deutlich von denen der milderen Grippeformen der letzten Jahre. Dennoch legt Töndury (1960) Hinweise darauf vor, dass die Grippe zu einer Fehlgeburt führen kann und dass das Virus für submeningeale und ventrikuläre Blutungen beim Fötus verantwortlich ist.

Von den Bakterien ist *Listeria monocytogenes* wahrscheinlich das schädlichste. Dies kann zu einer Metritis bei der Mutter führen, gefolgt von einer vorzeitigen Ausstoßung oder dem Tod des Fötus und manchmal zu einer allgemeinen Infektion des Fötus. Granulomatosis infantiseptica.

Von den Spirochäten kann *Treponema pallidum* bekanntlich den Fötus infizieren und eine weitverbreitete Krankheit auslösen.

Von den Protozoen kann *Toxoplasma gondii* beim Fötus eine Erkrankung hervorrufen, die beim Säugling zu Krämpfen, Gelbsucht, allgemeiner Lymphadenopathie, Augenlähmungen und Hepatosplenomegalie führt (Bass 1959).

Gegen nur wenige dieser Krankheiten werden jedoch Impfstoffe eingesetzt. Zwei wesentliche Ausnahmen stellen Poliomyelitis und Masern dar. Auch die großflächige Verwendung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen gegen Poliomyelitis hat bisher nicht gezeigt, dass eine Impfung während der Schwangerschaft schädliche Auswirkungen auf die Nachkommen hat.

Zwar verzeichneten Just und Bürgin-Wolff (1963) drei Fehlgeburten und drei Totgeburten bei 29 Frauen, die in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft mit Sabins abgeschwächtem Impfstoff geimpft worden waren. Diese Zahlen sind jedoch zu gering, um aussagekräftig zu sein. Zudem blieben Versuche, das Virus aus der Plazenta zu isolieren, durchweg erfolglos. Die Erfahrung mit dem Lebendimpfstoff gegen Masern ist deutlich geringer, doch scheint auch seine Anwendung während der Schwangerschaft keine Schädigungen des Fötus verursacht zu haben.

Aus allgemeinen Gründen kann es ratsam sein, Frauen nicht zu impfen mit Lebendimpfstoff gegen Poliomyelitis oder Masern während der ersten drei bis vier Monate der Schwangerschaft; und es ist sicherlich ratsam, eine schwangere Frau während der ersten sechs Monate nicht mit Pockenimpfstoff zu impfen, es sei denn, dies ist in ihrem eigenen Interesse dringend erforderlich. Die Erforschung von Infektionen im pränatalen Leben steckt jedoch noch in den Kinderschuhen, und es ist gut möglich, dass weitere Beobachtungen zu einer Änderung unserer Ansichten über die Ratsamkeit oder Unratsamkeit der Impfung schwangerer Frauen führen werden. Weitere Informationen finden sich in der Monographie von Flamm (1959) und dem im Mai 1959 in Wien abgehaltenen Kolloquium, herausgegeben von Bieling und Flamm (1960).

INDIREKTE WIRKUNGEN: PROVOKATIONSKRANKHEIT

Wird ein Impfstoff während der Inkubationszeit einer Krankheit oder im Verlauf einer latenten Infektion in das Gewebe injiziert, kann er einen akuten Krankheitsausbruch auslösen. Das bedeutet, dass die Inkubationszeit verkürzt wird oder eine latente Infektion, die möglicherweise keine manifeste Erkrankung verursacht hätte, in einen klinischen Anfall umgewandelt wird. Die beiden Krankheiten, bei denen dieser sogenannte Provokationseffekt am besten untersucht wurde, sind Typhus und Poliomyelitis. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass er auch bei anderen Krankheiten wie Tuberkulose und Rickettsieninfektionen wirksam sein könnte. Zahlreichen Faktoren, wie Kälte und Nässe, übermäßige Müdigkeit, übermäßige Essgewohnheiten verschiedener Art und bestimmten Chemotherapeutika, wird eine ähnliche Rolle zugeschrieben, indem sie die Resistenz des Wirts gegen das jeweilige Bakterium oder Virus schwächen. Bestimmte Impfstoffe scheinen eine ähnliche, wenn auch wahrscheinlich spezifischere Wirkung zu haben. Die Diskussion ihrer Wirkungsweise wird später fortgesetzt.

Provokation von Typhus Die

meisten Beobachtungen zur Provokation von Typhus durch Impfungen stammen aus Deutschland. Goldscheider und Kroner (1915) berichteten über die Wirkung von Impfungen auf den Typhusausbruch, der die deutsche Armee im Herbst 1914 in Frankreich heimsuchte. Sie erwähnten, dass es nach der ersten und zweiten Injektion im Abstand von acht Tagen eine negative Phase mit schweren Verläufen gab, die nach der dritten Injektion jedoch nicht mehr auftrat. Impfungen während der Inkubationszeit provozierten bei Erst- und Zweitimpfungen manchmal einen plötzlichen und schweren Anfall.

Basten (1915) machte ebenfalls Beobachtungen in der deutschen Armee, stellte fest, dass 28 von 707 Männern, die drei Impfungen erhalten hatten, kurz nach der Injektion an Typhus erkrankten. Bei der Untersuchung der Krankengeschichte von 202 Typhuspatienten stellte er fest, dass 34 innerhalb von drei Tagen nach der Impfung erkrankt waren. Diese Zahl schloss Patienten aus, die sich zum Zeitpunkt der Impfung unwohl fühlten und möglicherweise ohnehin an Typhus erkrankt wären.

Hünermann (1916) untersuchte den Schutz durch Typhusimpfungen und stellte fest, dass ein Krankheitsanfall unmittelbar nach der Impfung bei latent Infizierten auftreten kann. Diese Provokationsmaßnahme wurde in der deutschen Armee angewandt. Es wurde empfohlen, bei Ausbruch von Typhus alle Soldaten, die mit Erkrankten in Kontakt kamen, erneut zu impfen, um das Vorhandensein latenter Infektionen aufzudecken.

Nach dem Ende des Ersten Weltkrieges beschrieb Basten (1920) eine Im Dezember 1918 brach in der kleinen Stadt Euskirchen in der Besatzungszone Typhus aus. Die Infektion wurde teilweise über Wasser und teilweise durch Kontakt übertragen. Die britischen Behörden bestanden darauf, die Zivilbevölkerung mit TAB zu impfen, wobei zwei Dosen im Abstand von zehn Tagen verabreicht wurden. Dies geschah im Januar 1919, als 14.343 Personen im Alter von 6 bis 55 Jahre der Gesamtbevölkerung von 21.248 wurden geimpft. Der Ausbruch war zu dieser Zeit im Rückgang begriffen, doch sofort traten neue Fälle auf. Nach der ersten Dosis erkrankten 16 Personen sofort an Typhus, sechs unmittelbar nach der zweiten Dosis; sieben erkrankten zwischen der ersten und

Zwei weitere Fälle traten zwei Tage nach der zweiten Dosis auf; das heißt, 22 Fälle folgten unmittelbar darauf und neun etwas später. Basten ging davon aus, dass alle diese Fälle in der durch die Impfung verkürzten Inkubationszeit der Krankheit auftraten. Seiner Meinung nach führte dies dazu, dass der Ausbruch schneller beendet wurde, als es sonst der Fall gewesen wäre.

Jürgens (1927) berichtete über den Ausbruch in Hannover im Jahr 1926 und stellte fest, dass viele Fälle unmittelbar nach der Typhusimpfung auftraten. Friedberger (1927) sammelte ebenfalls Beweise dafür, dass Impfungen während eines Ausbruchs latente Infektionen aktivieren und manifestieren können. Er zitierte einen Fall, in dem die Morbidität bei den während eines Ausbruchs Geimpften höher war als bei den Ungeimpften.

Während des durch Wasser übertragenen Ausbruchs in Hannover im Jahr 1926 starben 117.000 Menschen wurden geimpft. Die Gesamtzahl der Typhusfälle betrug 2.200.

Stroebe (1928), der 800 Patienten betreute, war der Ansicht, dass 38 von ihnen Provokationserkrankungen waren – 33 Typhus und 5 Paratyphus. Von den 33 Typhusfällen traten 13 nach der ersten, 17 nach der zweiten und 3 nach der dritten Injektion auf; 14 der 33 Fälle traten am folgenden Tag auf. Bei einigen begann die Krankheit abrupt mit Schüttelfrost; bei anderen ging die Reaktion auf den Impfstoff unmerklich in die Krankheit über.

Die provokative Wirkung des TAB-Impfstoffs wurde von Hench kommentiert (1932) in den USA untersuchte die Reaktionen von etwa 2500 Patienten, denen der Impfstoff zur Behandlung von Arthritis, Gefäßerkrankungen oder anderen Beschwerden verabreicht wurde. Vierzehn der Patienten zeigten eine ungewöhnliche Reaktion, bestehend aus Blinddarmentzündung, Cholezystitis, Enteritis, Pleuritis, Perikarditis, Iritis, Glaukom, Adenitis, Thrombose oder Niereninsuffizienz. Die Reaktion war nicht auf die Proteintherapie selbst zurückzuführen, sondern auf das Erwachen und die Demaskierung einer zugrunde liegenden Krankheit.

In jüngerer Zeit führte Raettig (1950, 1959a, b, c, d, 1964) eine sehr sorgfältige Untersuchung der Provokation von Typhus. Zunächst sammelte er (1950) Zahlen zur großen Typhusepidemie von 1945 bis 1947 in Deutschland und stellte fest, dass die Impfung die Letalitätsrate insgesamt von 19,0 Prozent auf 11,2 Prozent senkte. In Greifswald jedoch traten im August und September 1945, als die Impfung mitten in einem Ausbruch erfolgte, innerhalb weniger Stunden bis Tage nach der Injektion zahlreiche sehr schwere und oft tödliche Fälle auf.

Bei genauerer Analyse der deutschen Zahlen stellte Raettig fest, dass die Letalitätsrate bei Patienten, die innerhalb von 48 Stunden nach der Injektion an Typhus erkrankten, mit etwa 19 Prozent genauso hoch war wie bei Nichtgeimpften, während sie bei Patienten, die 3 bis 21 Tage nach der Injektion erkrankten, nur 10 Prozent betrug. Von den 1702 geimpften Patienten, die innerhalb von 48 Stunden nach der Injektion erkrankten, erkrankten 35,2 Prozent nach der ersten Injektion, 27,8 Prozent nach der zweiten und 14,7 Prozent nach der dritten. Demgegenüber lag der erwartete Anteil von 9,5 Prozent für alle geimpften Fälle bei 9,5 Prozent. Aus diesen Zahlen schlussfolgert Raettig, dass die Impfung mit Typhus-Impfstoff, insbesondere die erste Injektion, die Inkubationszeit verkürzt und die Letalitätsrate erhöht. Ob sie auch die Ansteckungsrate erhöht, ist fraglich.

Raettig (1959a, b, c, d) näherte sich dem Thema anschließend experimentell. Seine allgemeine Methode bestand darin, Mäuse oral mit *Salmonella typhi-murium* zu infizieren und ihnen während der Inkubationszeit der Krankheit eine subkutane Injektion eines abgetöteten *S. typhi-murium*-Impfstoffs zu verabreichen. In seiner ersten Arbeit (1959a) zeigte er, dass unter diesen Umständen eine Reihe geimpfter Mäuse durch Provokation der Infektion vorzeitig an Mäusetyphus starben. In seiner zweiten Arbeit (1959b) beobachtete er denselben Effekt, wenn auch in geringerem Ausmaß, bei Mäusen, die mit einem unspezifischen Impfstoff geimpft wurden.

wie *S. enteritidis* oder *Escherichia coli*. In seiner dritten Arbeit (1959c) legte er Beweise dafür vor, dass die Impfung bei Mäusen mit einer latenten Infektion die gleiche Wirkung hatte wie bei Mäusen, die während der Inkubationszeit geimpft wurden. Darüber hinaus führte er ein Experiment durch, bei dem eine mit *S. typhi-murium* infizierte Maus in einen Käfig mit einer großen Anzahl gesunder Mäuse gesetzt wurde. Die Hälfte davon erhielt einige Tage später einen *S. typhi-murium*-Impfstoff, die andere Hälfte blieb ungeimpft.

Die Ergebnisse zeigten, dass die geimpften Mäuse schneller und in größerer Zahl starben als die Kontrollmäuse. Schließlich zeigte er (1959d), dass der Provokationseffekt nicht auftrat oder sehr viel schwächer war, wenn die Mäuse vor der Infektion immunisiert wurden.

In Frankreich erwähnen Wolfromm und Bernard (1966) den bemerkenswerten Fall von Fünf muslimische Rekruten der Armee, die nach der Impfung mit dem Dreifachimpfstoff (DTTAB) an Typhus erkrankten. Sie waren erst kürzlich aus dem Osten eingetroffen und wahrscheinlich Typhusträger.

DISKUSSION

Brieger und Ehrlich (1893) beschrieben erstmals die dämpfende Wirkung der Injektion eines Antigens auf den zirkulierenden Antikörper. Sie beobachteten, dass bei mit Tetanustoxin immunisierten Ziegen eine weitere Injektion den Antikörpergehalt in der Milch senkte. Ehrlich hatte einige Jahre zuvor eine ähnliche Beobachtung am Anti-Rizin-Gehalt im Kaninchenblut gemacht.

Almroth Wright (1901) stellte beim Menschen fest, dass die bakterizide Wirkung des Blutes nach einer Typhusimpfung oft vorübergehend abnahm, bevor sie wieder anstieg; für dieses Phänomen prägte er den Begriff der *negativen Phase*. Die immunologische Bedeutung dieser Phase wird seit langem diskutiert (Ledingham 1937), und auch heute noch gehen die Meinungen auseinander (siehe Raettig 1964). Die hier vorgelegten und von Topley (1938) ausführlicher untersuchten Belege lassen jedoch wenig Zweifel an der Existenz einer Provokationserkrankung und legen nahe, dass die durch die Impfung verursachte immunologische Störung auf eine tatsächliche Abnahme der Resistenz während der negativen Phase hindeutet.

Eine Provokationskrankheit kann natürlich nur auftreten, wenn eine latente Infektion vorliegt oder sich der Patient in der Inkubationszeit befindet. Diese beiden Zustände treten bei einem Ausbruch der betreffenden Krankheit am wahrscheinlichsten auf. Bei einem explosionsartigen Ausbruch von Typhus, der durch verunreinigtes Wasser, Milch oder Lebensmittel verursacht wird, gibt es zwangsläufig Fälle in der Inkubationszeit, und diese sind am wahrscheinlichsten von einer Typhusimpfung betroffen. In einer endemischen Situation hingegen dürfte es nur wenige Patienten in der Inkubationszeit geben, und die Gefahr einer Provokation ist deutlich geringer. Aus praktischer Sicht ist es daher wahrscheinlich ratsam, während einer Epidemie auf die Impfung der Bevölkerung zu verzichten, die Impfung jedoch denjenigen zu empfehlen, die in einem Endemiegebiet leben, wie etwa Arbeitern in Bergwerken oder auf Plantagen, und der Landbevölkerung im Allgemeinen. Und natürlich auch Personen, die unter guten sanitären Bedingungen leben, durch ein Endemiegebiet reisen oder sich dort niederlassen und der Gefahr einer Infektion ausgesetzt sind.

Raettig und andere haben gezeigt, dass bei Provokationserkrankungen die Inkubationszeit verkürzt und die Schwere der Erkrankung, gemessen an der Komplikationsrate und der Letalitätsrate, erhöht ist. Der Nachweis einer erhöhten Infektionsrate beim Menschen ist jedoch noch unvollständig, obwohl Raettig (1959c) experimentell an Mäusen die Aktivierung latenter Infektionen feststellte. Aus einem Vergleich von

geimpfte und nicht geimpfte Personen während eines Krankheitsausbruchs, da der Anteil derjenigen in der Inkubationszeit in beiden Gruppen ziemlich gleich sein wird. Gäbe es natürlich viele latent infizierte Personen, die sich nicht in der Inkubationszeit befanden, wie es bei dem von Jones (1951) beschriebenen Ausbruch in Oswestry der Fall war, und wäre der Anteil der Patienten, die sich mit der Krankheit infizierten, unter den Geimpften größer als unter den Nicht-Geimpften, dann wäre der Fall bewiesen, aber bisher scheinen keine zufriedenstellenden Beobachtungen dieser Art gemacht worden zu sein. Was erforderlich ist, ist eine Studie über latente Infektionen in einem endemischen Gebiet; aber selbst hier könnte die provozierende Wirkung auf latent infizierte Personen durch die immunisierende Wirkung des Impfstoffs auf noch nicht Infizierte aufgehoben werden. Vorerst müssen wir die Frage unbeantwortet lassen, zumindest was Typhus betrifft.

Provokationspoliomyelitis:

Das Auftreten neurologischer Folgeerscheinungen nach der Injektion von Seren und Impfstoffen wurde bereits diskutiert. Die nun zu betrachtende Erkrankung, die Provokationspoliomyelitis, scheint eine andere Ätiologie zu haben und muss daher gesondert betrachtet werden.

Wilkinson (1937) berichtete über einen sehr auffälligen Fall von motorischer Lähmung aller vier Gliedmaßen und vieler Gesichtsmuskeln, der eine Woche nach der Injektion von APT bei einem einjährigen Säugling auftrat. Obwohl die Diagnose multiple Neuritis lautete, macht das Fehlen von Schmerzen oder anderen sensorischen Störungen eine Poliomyelitis wahrscheinlicher.

Martin (1950) machte in London auf den Zusammenhang zwischen einer Impfung gegen Diphtherie oder Keuchhusten und einem Poliomyelitisanfall aufmerksam, als er fünfzehn Fälle beschrieb, die er zwischen 1944 und 1949 gesehen hatte.

Die Lähmung trat in der Regel 7 bis 21 Tage nach der Injektion auf und betraf den linken Arm, in den üblicherweise gespritzt wird, viermal so häufig wie den rechten. Martin sammelte außerdem Aufzeichnungen über 67 weitere Fälle, die zwischen 1941 und 1949 in England und Wales auftraten. Darunter befanden sich vermutlich einige, wenn nicht alle, der 31 Fälle, die dem Gesundheitsministerium zwischen 1941 und 1946 gemeldet wurden.

Das Interesse an dieser Beziehung wurde durch die Beobachtungen stark angeregt von McCloskey in Australien und von Geffen in London. McCloskey (1950) untersuchte während einer Epidemie in Victoria im Jahr 1949 375 Fälle von Poliomyelitis und fand heraus, dass 31 der Patienten innerhalb der vorangegangenen drei Monate gegen Diphtherie oder Keuchhusten, einzeln oder in einer Kombination, geimpft worden waren, alle bis auf zwei innerhalb der vorangegangenen 5–32 Tage. Lähmungen traten am häufigsten in den geimpften Gliedmaßen auf. Ein Jahr später veröffentlichte McCloskey (1951) einen zweiten Bericht, in dem er seine Fallzahl auf 675 erhöhte. Von diesen hatten 53 Patienten, über die genaue Informationen erhältlich waren, innerhalb von drei Monaten nach Symptombeginn eine Impfspritze erhalten, 40 davon innerhalb von 28 Tagen. Er legte Beweise dafür vor, dass die Impfung den Schweregrad der Lähmung verstärkte und dass der Keuchhustenimpfstoff allein oder in Kombination mit Diphtherie-Toxoid eine stärkere Lähmung hervorrief als Diphtherie-Toxoid allein.

In London stellte Geffen (1950) fest, dass bei der Epidemie von 1949 30 von 182 gelähmten Patienten unter fünf Jahren innerhalb von vier Wochen nach der Poliomyelitis-Infektion gegen Diphtherie, Keuchhusten oder beides geimpft worden waren. In allen Fällen war das zuletzt geimpfte Glied gelähmt; in weiteren sieben Fällen war ein anderes Glied betroffen. In 21 der 30 Fälle wurde eine kombinierte Diphtherie- und Keuchhustenimpfung verwendet, in acht Fällen APT und in einem Fall nur Keuchhustenimpfung. Geffen berechnete, dass der Anteil von

Die Zahl der Kinder, die nach einer Impfung eine Lähmung erlitten, lag in der Größenordnung von 1 zu 1.800. Der Zeitraum zwischen der Injektion und der Entwicklung einer Poliomyelitis betrug normalerweise zwischen 5 und 16 Tagen (Geffen, Paterson und Tracy 1953).

Die aus diesen verschiedenen Berichten gezogenen Schlussfolgerungen wurden durch die statistische Analyse von Hill und Knowelden (1950) erheblich untermauert. Es wurden die Krankenakten von 410 Poliomyelitis-Patienten unter fünf Jahren untersucht, die im Jahr 1949 in 33 Verwaltungsgebieten Englands und Wales auftraten. Bei 164 dieser Patienten stand ein eng zugeordnetes Kontrollkind zur Verfügung.

Analysen ergaben ein Übermaß an Poliomyelitisfällen bei Kindern, die innerhalb der letzten 28 Tage mit APT, einem kombinierten APT- und Keuchhustenimpfstoff oder nur mit Keuchhustenimpfstoff geimpft worden waren. In diesen Fällen waren die Arme genauso häufig betroffen wie die Beine und der linke Arm häufiger als der rechte. Bei Kindern, die innerhalb eines Monats nicht geimpft worden waren, waren die Beine zwei- bis dreimal so häufig betroffen wie die Arme. Bei den frisch geimpften Kindern war das Körperglied, an dem die Injektion verabreicht wurde, viel häufiger gelähmt als das entsprechende Körperglied bei nicht frisch geimpften Kindern. Beim Vergleich der Impfhistorie von Poliomyelitisfällen mit Masern- und „Geburtstags“-Kontrollen stellten Hill und Knowelden ein Übermaß an Poliomyelitisfällen bei Kindern fest, die innerhalb des Vormonats geimpft worden waren. Dies legt nahe, dass die Impfung die Entwicklung einer klinischen Lähmung begünstigte. In den meisten Provokationsfällen trat die Lähmung 8-17 Tage nach der Impfung auf.

Der Einwand, dass die Diagnose Poliomyelitis in diesen Provokationsfällen falsch war, wurde durch die Isolierung des Poliovirus durch MacCallum (1950) aus dem Stuhl von fünf Kindern, die 5-17 Tage nach der Impfung mit APT oder Pertussis-Impfstoff eine Lähmung erlitten hatten, widerlegt.

In den darauffolgenden ein bis zwei Jahren machten zahlreiche andere Forscher in Großbritannien und den USA weitere Beobachtungen. Banks und Beale (1950) stellten beispielsweise am Park Hospital in London fest, dass 14 von 111 Patienten mit paralytischer Poliomyelitis eine Lähmung einer Gliedmaße aufwiesen, nachdem sie innerhalb der letzten zwei Monate, meist innerhalb der letzten 9–14 Tage, eine oder mehrere Immunisierungsimpfungen erhalten hatten. Die betroffenen Impfstoffe waren APT (4 Fälle), Pertussis (1) und eine kombinierte APT- und Pertussis-Impfung (9).

In den USA untersuchten Anderson und Skaar (1951) die Krankengeschichten von Kindern unter sieben Jahren, die während des Ausbruchs der Poliomyelitis im Jahr 1946 in Minnesota an Poliomyelitis erkrankt waren. Von 85 bestätigten Fällen, die innerhalb von sechs Monaten nach einer Impfung auftraten, hatten 33 ihre letzte Impfung mit Diphtherie-, Keuchhusten- oder Tetanusimpfstoff – meist kombiniert – innerhalb des Vormonats erhalten. In 19 (58 %) dieser 33 Fälle war die Gliedmaße, in die die Impfung verabreicht wurde, gelähmt, während von den 52 Fällen, die innerhalb von zwei bis sechs Monaten auftraten, nur in 8 (15 %) eine Lähmung auftrat. Es gab Hinweise darauf, dass die Fälle im ersten Monat schwerer verliefen als spätere, und dass die Impfung bei jüngeren Kindern eher zu Lähmungen führt als bei älteren. Der Zeitraum zwischen der Injektion und dem Ausbruch der Krankheit betrug in den 33 Fällen meist 5 bis 19 Tage.

Greenberg, Abramson, Cooper und Solomon (1952) kamen zu ähnlichen Schlussfolgerungen aus der Untersuchung der Impfgeschichte von 1300 Kindern im Alter von fünf Jahren oder jünger, die 1949 und 1950 in New York City an Poliomyelitis erkrankt waren. Ein signifikant größerer Anteil der Kinder war in der geimpften Extremität gelähmt, wenn die letzte Injektion innerhalb des Vormonats erfolgte, als innerhalb der vorangegangenen 1–12 Monate. Das Verhältnis von Bein- zu Armlähmung veränderte sich von etwa 3:1 auf etwa 1:1 bei denjenigen, die innerhalb des Vormonats geimpft wurden. Die verwendeten Impfstoffe waren

B. gegen Diphtherie, Keuchhusten und Tetanus; es wurde kein Versuch unternommen, zwischen der Wirkung einzelner und kombinierter Impfstoffe zu unterscheiden.

Korns, Albrecht und Locke (1952) untersuchten 1950 die Krankengeschichten von 2137 Poliomyelitis-Patienten im Staat New York sowie von 6055 Mitgliedern ihres Haushalts und 14.170 Kontrollpersonen aus benachbarten Haushalten. Sie fanden heraus, dass Poliomyelitis-Patienten etwa doppelt so häufig angaben, in den letzten zwei Monaten eine Immunisierungsspritze erhalten zu haben wie gleichaltrige Kontrollpersonen. Anders als frühere Beobachter konnten sie in dieser Hinsicht keinen Unterschied zwischen Patienten feststellen, die im Vormonat oder in den letzten zwei Monaten geimpft worden waren. Es bestand ein enger Zusammenhang zwischen der Injektionsstelle und dem Ort der Lähmung. Die Schwere der Lähmung war bei den geimpften Patienten deutlich ausgeprägter als bei den nicht geimpften.

Benjamin und Gore arbeiten an den Zahlen des London County Council (1952) berechneten, dass im Jahr 1949 das Risiko, an Poliomyelitis zu erkranken, bei Kindern im Alter von 9 bis 24 Monaten, die innerhalb der letzten sechs Wochen eine kombinierte Diphtherie- und Keuchhustenimpfung erhalten hatten, fast viermal so hoch war wie bei einer nicht geimpften Kontrollgruppe.

Grant (1953) in Gateshead untersuchte eine kleine Serie von Fällen, die in Eine Studie im Gebiet South Tyneside im Jahr 1952 ergab, dass Lähmungen häufiger bei Kindern auftraten, die vor kurzem mit APT oder PTAP, allein oder in Kombination mit einem Keuchhusten-Impfstoff, geimpft worden waren, als bei Kindern, die nicht vor kurzem geimpft worden waren, und dass Lähmungen am häufigsten in den Gliedmaßen auftraten, in die die Impfung erfolgt war.

Schließlich führte ein Ausschuss des Medical Research Council (Bericht 1956c) eine spezielle Untersuchung durch, um das Risiko für geimpfte Kinder in England und Wales zu ermitteln. Zwischen 1951 und 1953 wurden alle Fälle von paralytischer Poliomyelitis bei Kindern unter 15 Jahren persönlich untersucht, sofern die Patienten innerhalb der vorangegangenen zwölf Wochen eine Diphtherie- oder Keuchhustenimpfung erhalten oder gegen Pocken geimpft worden waren. Von den 355 in diese Kategorie fallenden paralytischen Fällen hatten 222 eine Grundimmunisierung abgeschlossen oder eine Auffrischungsimpfung erhalten. Bei 132 dieser 222 Patienten trat die Lähmung 1–28 Tage nach der Impfung ein, meist innerhalb von 11 bis 17 Tagen.

In bestimmten Teilen des Landes führten die Amtsärzte Buch über die Zahl der in Sozialstationen und Schulambulanzen verabreichten Impfungen. Daraus wurde berechnet, dass etwa 1 von 37.000 Impfungen einen Anfall von paralytischer Poliomyelitis auslöste. Die Ergebnisse zeigten, dass der Provokationseffekt nicht länger als einen Monat anhielt und eine Impfserie keinen kumulativen Effekt hatte. Die Lähmungshäufigkeit war nach einer kombinierten, mit Alaun präzipitierten Diphtherie- und Keuchhustenimpfung am höchsten und nach einer einfachen, formolisierten Diphtherie- (FT) und Diphtherie-Toxoid-Antitoxin-Flocken-Impfung (TAF) am geringsten. Die Pockenimpfung blieb wirkungslos. Genauer gesagt betrug die Inzidenz von paralytischer Poliomyelitis bei Kindern, die innerhalb der letzten vier Wochen geimpft wurden,

| | |
|--|-----------------|
| APT | 3,4 pro 100.000 |
| PTAP | 6,0 pro 100.000 |
| FT und TAF | 1,4 pro 100.000 |
| Pertussis | 1,9 pro 100.000 |
| Kombinierte Diphtherie und Pertussis, mit Alaun gefällt | 8,0 pro 100 000 |
| Kombinierte Diphtherie und Pertussis, ohne Alaun | 6,5 pro 100.000 |

Insgesamt wurde geschätzt, dass in diesen Gebieten etwa 13 Prozent der Lähmungsfälle bei Kindern im Alter von 6 bis 24 Monaten ursächlich mit der Impfung zusammenhängen. Es wurde ein klarer Zusammenhang zwischen der Injektionsstelle und dem Ort der Lähmung nachgewiesen. Es wurde kein Unterschied zwischen der Wirkung der subkutanen und der intramuskulären Injektion festgestellt. Diese Ergebnisse wurden durch eine modifizierte Untersuchung aus den Jahren 1954 und 1955 untermauert. Der Bericht lässt zwar Raum für Spekulationen über die Wirkungsweise, lässt jedoch keinen Zweifel daran, dass die Impfung tatsächlich das Auftreten einer Lähmung begünstigt und nicht nur durch die Bestimmung des Ortes der Lähmung wirkt.

Experimentelle Beobachtungen:

Nachdem das Auftreten einer Provokationspoliomyelitis beim Menschen eindeutig nachgewiesen worden war, versuchten mehrere Forscher, die Krankheit experimentell an Tieren zu reproduzieren. Melnick und Ledinko (1952) blieben dabei erfolglos, doch Bodian (1954) erzielte mit *Cynomolgus*-Affen, denen der invasive Mahoney-Stamm des Poliovirus Typ 1 intrakardial injiziert worden war, erstaunliche Ergebnisse. Bei diesen Affen lag die normale Lähmungsrate bei etwa 50 %, wobei die anfängliche Lähmung meist den Arm betraf. Wurde den Tieren jedoch gleichzeitig ein Gelatine-, Cortison-, Penicillin- oder Alaun-präzipitierter DPT-Impfstoff intramuskulär in das rechte Bein gespritzt, stieg die Lähmungsrate auf 70 bis 90 %, wobei die anfängliche Lähmung meist das rechte Bein betraf. Der provozierende Effekt war auch dann noch zu beobachten, wenn die Virusinjektion um zwei Wochen verzögert wurde, ließ jedoch nach drei Wochen rapide nach.

Dean, Cohen und Dalldorf (1951) erzielten sehr überzeugende Ergebnisse bei der Arbeit mit dem Virus der Mausenzephalomyelitis, das bei Mäusen eine Krankheit hervorruft, die der Poliomyelitis des Menschen sehr ähnelt. Sie injizierten Mäusen das Virus intrazerebral und anschließend im Abstand von einer Woche zwei Impfdosen subkutan in das linke Vorderbein. Als Impfstoffe wurden flüssiger Keuchhusten, mit Alaun gefälltes Diphtherie-Tetanus-Toxoid mit oder ohne Keuchhusten sowie der TAB-Impfstoff verwendet. Nach Keuchhusten-Impfung allein oder in Kombination traten Lähmungen des linken Vorderbeins siebenmal so häufig auf wie bei Kontrolltieren. Gefälltes DT-Toxoid hatte eine geringere Wirkung, TAB keine. Die Wirkung des Impfstoffs bestand darin, die Lähmung auf das injizierte Bein zu beschränken und die Inkubationszeit zu verkürzen; er hatte offenbar keinen Einfluss auf den Anteil gelähmter Mäuse.

Findlay und Howard (1950), die Mäuse intrazerebral infizierten mit Forscher, die den Lansing-Stamm des Poliovirus infizierten und ihnen anschließend eine intravenöse Injektion von TAB, Diphtherie-Toxoid oder einem gemischten Diphtherie-Keuchhusten-Impfstoff verabreichten, stellten fest, dass die auf diese Weise behandelten Mäuse schneller gelähmt wurden und früher starben als infizierte Mäuse, die nicht behandelt wurden.

Auch mit Mäusen, aber mit dem an Mäuse angepassten Stamm MEF 207 Raettig (1959e) stellte fest, dass selbst ein Poliomyelitis-Impfstoff einen Poliomyelitis-Anfall auslösen konnte. Er beobachtete, dass der Salk-Impfstoff, sieben Tage nach intrazerebraler Poliovirus-Injektion injiziert, die Sterblichkeit im Vergleich zu ungeimpften Kontrollmäusen erhöhte. Mäuse, die zuvor mit dem Salk-Impfstoff immunisiert worden waren und während der Inkubationszeit der Krankheit eine vierte Dosis erhielten, zeigten jedoch keinen solchen Effekt; im Gegenteil, ihre Sterblichkeit war niedriger als die der Kontrollgruppe. Dies deutet darauf hin, dass eine Impfung vor einer Provokation von Poliomyelitis schützen kann.

DISKUSSION

Die Realität der Provokationspoliomyelitis wurde von einigen Forschern angezweifelt oder ihr Risiko heruntergespielt (Holt 1959), aber die Beweise dafür sind

stark genug, um die meisten unvoreingenommenen Beobachter zu überzeugen. Obwohl die tatsächliche Zahl der von einem einzelnen Beobachter berichteten Fälle nicht groß ist, stimmen sie in ihrer Geschichte außerordentlich überein. Wie Anderson und Skaar (1951) bemerken: „Der Tatsache der Einheitlichkeit der Ergebnisse in einer Reihe unabhängiger Beobachtungen muss große Aufmerksamkeit gewidmet werden, auch wenn jede einzelne klein sein mag.“

Die Wirkungsweise des injizierten Impfstoffs ist fraglich. Die wahrscheinlichste Erklärung ist, dass er wie ein Fixationsabszess wirkt und es dem im Blut zirkulierenden Virus ermöglicht, sich an der Injektionsstelle festzusetzen und von dort über die Nervenfasern zum Rückenmark zu gelangen. Je stärker die Reizwirkung des Impfstoffs, desto wahrscheinlicher ist dies. Nach den Erfahrungen des Ausschusses des Medical Research Council (Bericht 1956c) waren die wirksamsten Impfstoffe der kombinierte Diphtherie-Pertussis-Impfstoff, mit oder ohne Alaun, und PTAP. Interessanterweise stellten Ben-Efraim und Long (1957) fest, dass diese Impfstoffe bei Meerschweinchen nach intrakutaner Injektion von formolisiertem Diphtherie-Toxoid eine höhere Hautüberempfindlichkeit verursachten als FT oder TAF. Dies deutet auf einen engen Zusammenhang zwischen der Sensibilisierungskraft dieser Impfstoffe bei Meerschweinchen und ihrer Fähigkeit hin, beim Menschen Poliomyelitis auszulösen. Die Verwendung milderer prophylaktischer Mittel scheint ein deutlich geringeres Risiko einer Provokation von Poliomyelitis mit sich zu bringen. Peach und Rhodes (1954) beispielsweise konnten in Kanada keine Hinweise auf das Auftreten dieser Krankheit bei Kindern finden, die mit einem einfachen flüssigen DPT-Impfstoff immunisiert worden waren.

Reizende Substanzen, außer Impfstoffen, können zu Lähmungen führen. So berichteten Rosen und Thooris (1953), dass in Französisch-Ozeanien zur Zeit einer Poliomyelitis-Epidemie die Infektionsrate bei Kindern unter 15 Jahren, denen wöchentlich intramuskuläre Injektionen einer Mischung aus Arsen, Wismut und Quecksilber zur Behandlung von Treponematose verabreicht wurden, über zehnmal höher war als bei unbehandelten Kindern. Eine ähnlich provozierende Wirkung stellten Townsend-Coles und Findlay (1953) für Chinin fest.

Bodian (1954) ist der Ansicht, dass die Impfstoffinjektion nicht dadurch wirkt, dass das Virus in die verletzten peripheren Nervenfasern eindringt, sondern durch eine Veränderung der Blutgefäße des entsprechenden Rückenmarksabschnitts, die diese für das Virus durchlässiger macht. Was auch immer die Erklärung sein mag, es scheint klar, dass der auslösende Effekt nur dann eintritt, wenn sich der Patient in der Inkubationszeit der Krankheit befindet oder an einer latenten Infektion leidet. In beiden Fällen liegt vermutlich eine vorübergehende Virämie von mehr oder weniger langer Dauer vor. Dass dies bei Poliomyelitis häufig vorkommt, besteht heute kein Zweifel mehr.

Ob der Impfstoff die Lähmung lediglich auf die betroffene Gliedmaße beschränkt oder tatsächlich zu einem Anstieg der Lähmungsfälle führt, ist eine offene Frage. Dean, Cohen und Dalldorf (1951) fanden in Experimenten an mit dem Enzephalomyelitis-Virus infizierten Mäusen keine Hinweise darauf, dass die Injektion eines Impfstoffs die Häufigkeit von Lähmungen insgesamt erhöhte. Hill und Knowelden (1950) sowie das Komitee des Medical Research Council (1956c) interpretierten ihre Ergebnisse hingegen dahingehend, dass die Impfung das Auftreten von Lähmungen begünstigte und so ansonsten nicht gelähmte Fälle in Lähmungen umwandelte.

Provokationspoliomyelitis ist eine Erkrankung, die zwangsläufig auf Länder beschränkt ist, in denen das Poliovirus aktiv ist. In Regionen, in denen die Poliomyelitis durch Impfungen praktisch ausgerottet wurde, tritt sie nicht mehr auf. Wo Poliomyelitis noch weit verbreitet ist, ist es ratsam, auf die elektive Impfung gegen Diphtherie oder Keuchhusten während der Hochphase der

Poliomyelitis-Saison und die Verwendung eines einfachen Flüssigimpfstoffs anstelle eines mit Alaun oder Aluminiumphosphat gefällten Impfstoffs.

Es gibt keinen Grund zu der Annahme, dass eine orale Impfung mit den abgeschwächten Poliomyelitis-Stämmen von Sabin eine provokative Wirkung hat, wie sie Raettig (1959e) bei Mäusen für den parenteral verabreichten inaktivierten Salk-Impfstoff feststellte. Der Sabin-Impfstoff kann daher zu jeder Jahreszeit und sogar während einer Poliomyelitis-Epidemie verabreicht werden. Raettigs Befunden zufolge ist es unwahrscheinlich, dass gegen Poliomyelitis geimpfte Personen nach der Injektion von Diphtherie- oder Keuchhusten-Impfstoffen an einer Provokationspoliomyelitis erkranken. Daher ist es in einem Land, in dem Poliomyelitis endemisch ist, am besten, alle Säuglinge, vorzugsweise im zweiten Lebenshalbjahr, mit dem oralen Poliomyelitis-Impfstoff zu immunisieren und sie anschließend am Ende des ersten und zu Beginn des zweiten Lebensjahres gegen Diphtherie, Keuchhusten und Tetanus zu impfen.

Andere Provokationskrankheiten

Die Provokationskrankheit ist ein Beispiel für das, was Remlinger (1933) als *Biotropismus bezeichnet*. Damit meint er die Steigerung der Virulenz eines Organismus unter dem Einfluss eines verabreichten Medikaments.

Alternativ wäre es zutreffender, von einer Senkung der Geweberesistenz zu sprechen, da das Medikament eher auf den Wirt als auf den Parasiten wirkt.

Remlinger selbst beobachtete, dass bei Patienten, die mit einem Tollwutimpfstoff behandelt wurden, häufige Rückfälle der *Malaria* und weniger häufige Rückfälle der *Tuberkulose* auftraten.

Die Aktivierung der *Tuberkulose* durch intravenös verabreichten Typhus-Impfstoff bei einem an Spondylitis leidenden Patienten wurde von Cecil (1935) beschrieben; und ich selbst habe eine ähnliche Aktivierung von Tuberkulose nach einem Anfall von Wellenfieber beobachtet. Ein Fall von Miliartuberkulose, der innerhalb von zwei Wochen nach der ersten TAB-Gabe auftrat und innerhalb von zwei Monaten tödlich verlief, wurde dem Gesundheitsministerium 1941 gemeldet. Als Ergebnis einer Umfrage, die Hektoen und Irons (1929) an amerikanische Ärzte verteilten, wurden fünf Todesfälle durch Tuberkulose nach Verwendung von Stammmischimpfstoffen und sieben Todesfälle nach unüberlegtem Einsatz von Tuberkulin gemeldet. In all diesen Fällen war eine latente oder leichte Tuberkulose durch prophylaktische oder therapeutische Impfbehandlung ausgelöst worden.

Verschiedene Forscher haben bei Tuberkulosepatienten, denen Diphtherie-Toxoid injiziert wurde, eine Verschlimmerung der Krankheit festgestellt. Dieser Impfstoff wurde auch für die Reaktivierung von Rheuma und den Beginn eines Anfalls einer serofibrinösen Pleuritis verantwortlich gemacht (siehe van Ramshorst und Ehrengut 1965).

Dem Gesundheitsministerium liegt ein unveröffentlichter Bericht über einen Patienten vor, bei dem nach einer Pockenimpfung eine miliare BCG-Verbreitung erfolgte.

Bei Mäusen, die seit mehreren Monaten an einer latenten Infektion mit *Mycobacterium fortuitum* litten, stellten Schaedler und Dubos (1957) fest, dass die intraperitoneale Injektion von abgetötetem BCG oder Keuchhustenimpfstoff das Gleichgewicht störte und eine latente oder chronische Infektion in eine akute und manchmal tödliche Erkrankung verwandelte. Eine der häufigsten Manifestationen dieser Veränderung war das Auftreten einer großen mikrobiellen Population in der Leber, obwohl *M. fortuitum* bei normalen Mäusen schnell aus der Leber eliminiert wird.

Bei einigen *Rickettsien-Erkrankungen* bleibt der Parasit monate- oder jahrelang latent im Gewebe und wird dann aus irgendeinem Grund zur Aktivität angeregt, was zu einer klinischen Erkrankung führt. Es ist wahrscheinlich, dass die Brill-Krankheit durch einen Störfaktor verursacht wird, der dem latenten Typhusvirus eine erneute aktive Vermehrung ermöglicht. Bei der eng verwandten Krankheit, dem *Schützengrabenfieber*,

Kostrzewski (1949) berichtete, dass in Weigls Labor in Warschau, wo Freiwillige mit gesunden Läusen gefüttert wurden, unmittelbar nach der Verabreichung von Antityphus-Injektionen die Zahl der Träger von *R. quintana*, also der Personen, bei denen dieser Organismus im Blut zirkulierte, zunahm. Er berichtete auch von einem Fall, bei dem eine Frau, die fünf Jahre zuvor an Schützengrabenfieber gelitten hatte, wenige Tage nach einer Antityphus-Injektion einen Rückfall erlitt.

Es scheint klar, dass jede latente Infektion, insbesondere wenn sie mit einer vorübergehenden Bakteriämie oder Virämie einhergeht, durch die störende Wirkung verschiedener Faktoren, insbesondere Impfstoffe und bestimmter Medikamente, auf die Geweberesistenz aktiviert werden kann. Idealerweise sollte jeder Impfung gegen jede Krankheit eine Erhebung der Krankengeschichte des Patienten und eine einfache körperliche Untersuchung vorausgehen, um offensichtliche Anzeichen einer Infektion festzustellen. Massenimpfungen, bei denen dies nicht möglich ist, sind zwangsläufig ein riskantes Verfahren und können mit unerwünschten Folgen der einen oder anderen Art verbunden sein.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Wie ich bereits zu Beginn erwähnte, besteht mein Ziel nicht darin, den Gesamtnutzen oder -schaden der Verwendung verschiedener Impfstoffe und Antiseren abzuschätzen, sondern auf die potenziellen Gefahren aller Impfverfahren aufmerksam zu machen und sie in die richtige Perspektive zu rücken.

Routineimpfung

Die allmähliche Bekämpfung der Infektionskrankheiten, zu deren Bekämpfung Immunisierungen einen nicht unerheblichen Beitrag geleistet haben, wirft die Frage auf, wie wir ihr Wiederauftreten in Zukunft verhindern können. Sollen wir weiterhin gegen Krankheiten impfen, die nicht mehr endemisch sind, wie Thomson (1966) in seinen jüngsten Milroy-Vorlesungen vorschlug, oder gehen wir das Risiko ein, dass sie im Laufe der Zeit mit voller epidemischer Wucht zurückkehren?

Die Krankheiten, die ich besonders in Großbritannien im Sinn habe, sind Diphtherie, Poliomyelitis und Pocken. Bei richtiger Zubereitung und Anwendung bergen die Impfstoffe gegen Diphtherie und Poliomyelitis wenig Gefahr, dies gilt jedoch nicht für den Pockenimpfstoff. Die Argumente für und gegen den Einsatz dieses Impfstoffs in einem Land, in dem die Krankheit zwar nicht mehr endemisch ist, aber ständig dem Risiko einer Wiedereinschleppung ausgesetzt ist, sind sehr ausgewogen; und gerade hier hilft die Kenntnis der verschiedenen Komplikationen, die mit seinem Einsatz einhergehen können, bei der Entscheidung, inwieweit er in ein Routineimpfprogramm einbezogen werden sollte.

Ähnliches gilt für den Keuchhusten-Impfstoff und in geringerem Maße für BCG. Die Sterblichkeitsrate bei Keuchhusten ist mittlerweile so niedrig, dass die Zweckmäßigkeit einer weiteren Impfung gegen diese Krankheit ernsthaft in Frage gestellt werden muss, insbesondere da Grund zu der Annahme besteht, dass die Impfung, gemessen am vergleichenden Mortalitätsindex vor und nach 1951, kaum zum Rückgang der Krankheit beigetragen hat. Über den Schutzwert von BCG müssen wir noch viel lernen, aber es scheint klar, dass wir bei der Abwägung der Argumente für und gegen seinen routinemäßigen Einsatz seiner Gefährlichkeit wenig Beachtung schenken müssen, solange es nicht zur parenteralen Impfung von Kleinkindern oder Tuberkulin-positiven Personen verwendet wird.

Masern sind ein interessantes Beispiel für eine Krankheit, bei der die Mortalität im Verhältnis zur Morbidität in Großbritannien extrem niedrig ist, Atemwegs- und neurologische Komplikationen mit bleibenden Schäden jedoch nicht selten sind. Über die möglichen Gefahren von Masernimpfungen ist bisher wenig bekannt. Sobald wir jedoch mehr darüber erfahren, können wir besser beurteilen, in welchem Umfang Impfungen in der Praxis angewendet werden sollten.

Tetanus ist natürlich keine ansteckende Krankheit und fällt daher in eine andere Kategorie. Soweit wir wissen, wird es Tetanus immer geben, und eine Impfung dagegen wird immer erforderlich sein. Die Häufigkeit von Komplikationen nach der passiven Immunisierung mit Antiserum und deren nahezu vollständiges Ausbleiben nach der aktiven Immunisierung mit Toxoid sprechen deutlich dafür, dass ein aktiver Schutz der Bevölkerung vor dieser Krankheit wünschenswert ist.

Die inhärente Gefahr aller Impfverfahren sollte vor ihrer unnötigen oder ungerechtfertigten Anwendung abschrecken. Impfungen sind viel zu

Diese Methode wird häufig eingesetzt, insbesondere in Entwicklungsländern, um den langwierigen, mühseligen und manchmal kostspieligen Prozess der Verbesserung der persönlichen und Umwelthygiene zu vermeiden. Zwar gibt es einige Krankheiten, bei denen Impfungen die einzige wirksame Methode zur Bekämpfung sind, dennoch sollte eine routinemäßige Impfung nicht eingeführt werden, ohne ausreichende Sicherheiten zu gewährleisten, dass sie unter Bedingungen durchgeführt werden kann, die ihre Wirksamkeit mehr oder weniger gewährleisten.

Die Krankheiten, bei denen Impfungen maßgeblich zur Senkung der Sterblichkeit beigetragen haben, sind Diphtherie, Tetanus, Poliomyelitis, Pocken und Gelbfieber – Krankheiten, die durch die Einwirkung eines bakteriellen Exotoxins oder einer Virusinfektion verursacht werden. Für die Übertragung keiner dieser Krankheiten, mit Ausnahme der Poliomyelitis, kann hauptsächlich ein mangelnder Hygienestandard verantwortlich gemacht werden. Ganz anders verhält es sich jedoch bei Tuberkulose und Darminfektionen. Zum Schutz vor diesen Krankheiten sollte die Impfung stets nur als Ergänzung zu den radikalen Maßnahmen zur Kontrolle der Infektionsquelle und der Übertragungswege durch strenge Beachtung der persönlichen und Umwelthygiene im weitesten Sinne betrachtet werden. Wie ich hoffentlich deutlich gemacht habe, ist die Impfung, wie die Chemoprophylaxe, nicht ungefährlich und sollte nicht als Entschuldigung für Untätigkeit bei der Anwendung der bewährten Standardmethoden zur Vorbeugung von Infektionskrankheiten dienen.

Massenimmunisierung

Am wichtigsten ist es, sich die potenziellen Gefahren einer Massenimpfung bewusst zu machen. Bei einer solchen Maßnahme reicht die Zeit nicht aus, um die Impfeignung jedes einzelnen Probanden zu prüfen. Allergien, wie z. B. eine Überempfindlichkeit gegen Hühnereiweiß, Pferdehaare, Pferdeserum oder Penicillin; Ekzeme bei der zu impfenden Person oder einem Familienmitglied; Asthma jeglicher Ursache; Schwangerschaft im jeweiligen Stadium; bestimmte Blutdyskrasien; eine laufende Behandlung mit Kortikosteroiden, Bestrahlung oder Alkylanzien; die kürzlich erfolgte Verabreichung anderer Impfstoffe und Seren sowie Alter, allgemeiner Gesundheitszustand und Ernährungszustand – all dies sollte berücksichtigt werden, bevor eine Person beispielsweise mit einem Pockenimpfstoff geimpft wird. Unter den Bedingungen einer Massenimpfung ist dies jedoch nicht möglich. Idealerweise sollte die Routineimpfung von Kindern in jedem Land so gut organisiert sein, dass Massenimpfungen selten oder nie erforderlich wären. Dies ist vielleicht ein perfekter Ratschlag, aber es ist die einzige Möglichkeit, die mit Massenimpfungen unvermeidlichen Gefahren zu umgehen.

Die Vermeidung von Massenimpfungen setzt die Existenz einer Ein umfassendes Impfprogramm für Kinder. Hier könnten wir uns am Beispiel unserer russischen Kollegen orientieren. In der Sowjetunion wird jedes Kind bis zum Alter von sieben Jahren einmal jährlich zur allgemeinen Untersuchung sowie zur Impfung und Nachimpfung in die Klinik gebracht. Die Vorteile eines solchen Systems, das es ermöglicht, die körperliche und geistige Gesundheit des Kindes in seinen entscheidenden Entwicklungsjahren zu überwachen und durch ein durchdachtes Impfprogramm den größtmöglichen Schutz vor Infektionskrankheiten zu gewährleisten, müssen nicht besonders betont werden.

In England und Wales hingegen haben wir noch einen langen Weg vor uns, gehen. Die Betreuung während des ersten Lebensjahres wird in den Kinderbetreuungscentren recht zufriedenstellend durchgeführt, danach gibt es jedoch eine Lücke bis zum Schuleintritt, in der das Kind keine routinemäßige Reihe von

von Untersuchungen. Wenn Gesundheitsbeamten geraten wird, Impfungen bis zum zweiten Lebensjahr aufzuschieben oder mit 18 Monaten eine Auffrischungsimpfung gegen eine Infektionskrankheit zu verabreichen, beklagen sie, dass es ihnen schwerfällt, die Kinder in diesem Alter zu erreichen. Das ist völlig richtig; die richtige Antwort wäre jedoch sicherlich, das Verwaltungsverfahren so anzupassen, dass jedes Kind während der gesamten Vorschulzeit jährlich untersucht wird und die Möglichkeit zur Impfung und Nachimpfung besteht. Würde eine solche Politik wirksam umgesetzt, wären Massenimpfungen mit ihren damit verbundenen Gefahren seltener notwendig.

Neue Impfstoffe

Die Einführung eines neuen Impfstoffs ist ein sehr schwieriges Problem. Es ist bemerkenswert, dass die meisten größeren Unfälle in der Geschichte der angewandten Immunologie neue Produkte oder neue Methoden zur Herstellung alter Produkte betrafen. Einige der möglichen Risiken wurden in dieser Übersicht nur am Rande behandelt. Für eine Beschreibung anderer Risiken, wie der Kontamination mit fremden Viren – insbesondere solchen der Gruppe der tumor erzeugenden Viren –

Es sei auf den Bericht der Weltgesundheitsorganisation (Bericht 1966) verwiesen. Tierversuche liefern wenig Aufschluss über die Toxizität, Infektiosität oder Schutzwirkung eines Impfstoffs für den Menschen. Die Reaktion von Tieren kann sogar irreführend sein, wie das Verhalten der Maus auf Felix' alkoholisierten Typhus-Impfstoff oder den intranasalen Test zur Schutzwirkung des Keuchhusten-Impfstoffs zeigt. Natürlich muss jeder Test, der Aufschluss über die Reaktionsfähigkeit des Menschen geben kann, an Tieren durchgeführt werden; der entscheidende Test ist jedoch die Reaktion des Menschen selbst; dessen Ergebnis zu genau vorherzusagen, ist unklug.

Zunächst sollte der Impfstoff an einer kleinen Anzahl von Ausgewählte Personen, vorzugsweise unterschiedlichen Alters, die mindestens einige Wochen lang unter ständiger Beobachtung gehalten werden können. Es ist zu bedenken, dass einige Krankheiten, wie Tollwut und Serumhepatitis beim Menschen sowie Scrapie bei Schafen, eine sehr lange Inkubationszeit haben können. Bei Lebendimpfstoffen kann man sich ihrer Unschädlichkeit erst sicher sein, wenn die geimpften Personen mindestens ein Jahr lang beobachtet wurden. Sollte der Impfstoff ungefährlich erscheinen, sollte ein zweiter Sicherheitstest an einer größeren Gruppe von Probanden durchgeführt werden, für den Fall, dass es zu wenigen Komplikationen nach der Impfung kommt, um diese bei nur einer kleinen Anzahl von Personen festzustellen. Sobald die Sicherheit des Impfstoffs einigermaßen gewährleistet ist, sollten kontrollierte Studien durchgeführt werden, um das Ausmaß seiner Schutzwirkung zu bestimmen. Diese Impfungen sollten in verschiedenen Regionen des Landes und für verschiedene sozioökonomische Gruppen durchgeführt werden, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Grundimmunität oder Reaktivität aller Gruppen gleich ist. Erst wenn diese Informationen vorliegen und weitere Faktoren berücksichtigt werden, kann eine ausgewogene Beurteilung darüber getroffen werden, ob eine routinemäßige Impfung der Kinderbevölkerung oder ausgewählter Bevölkerungsgruppen sinnvoll ist.

Abgesehen von den Unannehmlichkeiten für Eltern und Kinder, die durch die zusätzliche Belastung der Routineimpfungen entstehen, und den negativen Auswirkungen auf das Impfprogramm insgesamt, die die Einführung eines neuen Impfstoffs haben kann, sollte man bedenken, dass Präzedenzfälle in Großbritannien sehr stark sind. Wie ich bereits an anderer Stelle (Wilson 1947) ausgeführt habe, ist es weitaus einfacher, eine neue Maßnahme in die öffentliche Gesundheitspraxis einzuführen, als sie wieder abzuschaffen, sobald sie sich etabliert hat.

Die Folge ist, dass viele Praktiken mit der Zeit anachronistisch werden und die Gründe für ihre Einführung in Vergessenheit geraten. Dies gilt insbesondere für immunologische Verfahren. Die Verbreitung verschiedener Organismen oder Organismenarten, die Umweltbedingungen, unter denen sie wirken, die natürliche oder erworbene Resistenz der Bevölkerung und andere Faktoren führen zu einem ständigen Wandel des epidemiologischen Milieus. Deshalb sollten immunologische Programme ständig überprüft werden, damit nicht unnötige Praktiken fortgeführt werden. Ein neuer Impfstoff sollte nur dann routinemäßig eingeführt werden, wenn der voraussichtliche Nutzen die Nachteile deutlich überwiegt.

Übrigens sollten uns die Erfahrungen der Vergangenheit lehren, wie unklug es ist, einen neuen Impfstoff einzuführen, ohne zuvor seine Schutzwirkung beim Menschen zu bestimmen. Ist ein Impfstoff erst einmal eingeführt und hat er scheinbar gute Ergebnisse erzielt, ist es äußerst schwierig, seinen tatsächlichen Nutzen zu ermitteln. Moralische Einwände können zu stark sein, um einen ordnungsgemäß kontrollierten Versuch zu ermöglichen. Solange Grund zu der Annahme besteht, dass der Impfstoff von Nutzen ist, gilt es als ungerechtfertigt, in einem Feldversuch nur einen Teil der Kinder zu schützen und die anderen dem Krankheitsrisiko auszusetzen.

Dieser Einwand lässt sich möglicherweise entkräften, sofern es eine wirksame Behandlungsmethode für ungeimpfte Personen gibt, die das Pech haben, sich anzustecken. Die Typhus-Impfung ist in gewisser Weise ein typisches Beispiel. Seit ihrer Einführung Ende des letzten Jahrhunderts bis vor wenigen Jahren gab es keine genauen Erkenntnisse über den Nutzen dieser Maßnahme. Die Krankheit war mit einer zu hohen Sterblichkeitsrate verbunden, um das Risiko eines ordnungsgemäß kontrollierten Feldversuchs zu rechtfertigen; und erst als die spezifische Wirkung von Chloramphenicol in der Behandlung erkannt wurde, wurden ordnungsgemäß durchgeführte Feldversuche mit dem Impfstoff möglich. Zwar wurden zwischen 1905 und 1909 umfangreiche und bewundernswerte Beobachtungen zur Häufigkeit und Sterblichkeit von Typhus unter britischen Truppen im Auslandseinsatz durchgeführt (Leishman 1909), aber die Bedingungen, unter denen diese Beobachtungen durchgeführt wurden, genügten keiner kritischen Prüfung (Cockburn 1955). Erst die sorgfältig kontrollierten Versuche in Jugoslawien und Britisch-Guayana konnten den Wert dieses Impfstoffes zweifelsfrei beweisen (Bericht 1962d, 1964a, b).

Anders verhält es sich mit der Tollwutimpfung. Sie wird seit ihrer Einführung durch Pasteur im Jahr 1885 eingesetzt; ihre Schutzwirkung ist jedoch noch immer nicht genau messbar, da bisher keine Feldversuche durchgeführt wurden. Tollwut verläuft beim Menschen in der Regel tödlich. Es gibt kein Heilmittel dagegen. Selbst wenn wir die Tollwutimpfung für wertlos hielten, könnten wir daher keinen Versuch durchführen, um ihre Wirksamkeit oder Nutzlosigkeit zu klären. Wir müssen sie so lange anwenden, bis eine andere Methode zur Vorbeugung der Krankheit gefunden ist oder wir wissen, wie wir sie heilen können, sobald sie ausgebrochen ist.

Um Probleme nach Impfungen zu vermeiden, muss ich wohl kaum auf die Notwendigkeit einer ordnungsgemäßen Kontrolle von Produktion, Transport, Lagerung und Verwendung der verschiedenen Reagenzien hinweisen. Die zahlreichen Unfälle, die ich in diesen Vorträgen geschildert habe, sollten als Warnung vor den Gefahren dienen, die mit Nachlässigkeit in dieser Hinsicht einhergehen. Besondere Vorsicht ist beim Umgang mit neuen Produkten geboten. Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Mischungen und die Salk-Poliomyelitis-Impfstoffe sind zwei Beispiele dafür. Die Gefahren der Dissoziation einer Toxin-Antitoxin-Mischung waren bei der Einführung von TAM noch nicht vollständig erkannt, ja nicht alle bekannt. Erst die Unfälle in Concord und Bridgewater offenbarten die schädlichen Auswirkungen des Einfrierens auf die Stabilität der Mischung. Darüber hinaus ist die Notwendigkeit der Vorbereitung der

Manchmal wurde übersehen, dass die ursprüngliche Mischung so eingestellt wurde, dass das Danysz-Phänomen vermieden wurde, mit der Folge, dass im Endprodukt freies Toxin vorhanden war, wie dies wahrscheinlich 1919 in Dallas (Texas) der Fall war.

Unkenntnis der Grenzen der Desinfektionskraft von Formaldehyd in Gegenwart organischer Stoffe, insbesondere seine schlechte Durchdringungsfähigkeit in proteinhaltige Partikel, führte 1955 zum Cutter-Vorfall mit dem Poliomyelitis-Impfstoff. Diese Einschränkungen waren Bakteriologen seit Jahren bekannt, doch leider nutzten die Hersteller des Produkts dieses Wissen nicht voll aus.

Die Katastrophe von Lübeck war weitaus unentschuldbarer. Hier ging es um eine Angelegenheit, die nicht Dies liegt nicht an der mangelnden Wertschätzung oder Anwendung wissenschaftlicher Erkenntnisse, sondern an der schieren Dummheit, virulente und abgeschwächte Kulturen im selben Brutkasten zu halten. Derselbe Mangel an gesundem Menschenverstand war für die Katastrophe von Baden im Jahr 1924 verantwortlich, die dadurch verursacht wurde, dass Flaschen mit ungiftigem und neutralisiertem Gift nebeneinander im selben Kühlschrank aufbewahrt wurden.

Es bedurfte der Tragödien von Mulkowal und Bundaberg, um Hersteller weisen auf die Gefahr hin, Impfstoffen oder Seren, die vor der Anwendung wahrscheinlich atmosphärischen Temperaturen ausgesetzt werden, kein Antiseptikum beizufügen. Ob das Risiko einer Provokationserkrankung oder sogar einer Anaphylaxie bereits vollständig erkannt ist, ist fraglich, sollte aber stets im Hinterkopf behalten werden.

Erfahrung in der Kontrolle von Wasser, Milch, Eiscreme und bestimmten Lebensmitteln Die Forschung an immunologischen Produkten hat gezeigt, dass große Unternehmen im Durchschnitt eine deutlich höhere Qualität erreichen als kleine. Große Unternehmen haben viele Vorteile. Sie verfügen über mehr Kapital, wodurch sie die besten Anlagen und Ausrüstungen bereitstellen, besser ausgebildete Führungskräfte und Vorarbeiter beschäftigen und sich Kontroll- und Inspektionsmethoden leisten können, die für kleine Unternehmen viel zu teuer wären. Daher spricht vieles dafür, die Lizenzen für die Herstellung immunologischer Produkte auf wenige große Hersteller zu beschränken. Dies hat den zusätzlichen Vorteil, dass die Qualitätskontrolle der vertriebenen Produkte und die Rückverfolgung von Fehlerquellen und -ursachen erleichtert werden.

Überwachung

Ein weiterer Punkt: Wir brauchen ein wirklich wirksames Überwachungssystem, um mögliche Impfunfälle zu erkennen und die häufigsten Komplikationen zu dokumentieren. Ein gut organisiertes öffentliches Gesundheitssystem sollte alle im Land auftretenden Krankheiten genau beobachten und dabei besonders auf ungewöhnliche Erkrankungen und ungewöhnliche Häufungen von Krankheitsfällen achten. Folgen, die sich erst nach Wochen oder Monaten zeigen, werden wahrscheinlich vernachlässigt, wenn man nicht gezielt nach ihnen sucht.

Die Überwachung muss auch die langfristigen Auswirkungen von Impfverfahren berücksichtigen, die durch herkömmliche Feldversuche nicht ermittelt werden können. Die BCG-Impfung ist ein Beispiel für unsere Unkenntnis ihrer Auswirkungen auf die Gesamtprävalenz von Tuberkulose. Dass sie einen hohen Schutz vor den klinischen Manifestationen der primären Tuberkulose bietet, ist hinlänglich belegt; wir haben jedoch nur wenige Informationen über ihre Auswirkungen auf die Inzidenz der Krankheitsformen im Erwachsenen- oder Spätstadium, die in England und Wales für etwa 98 Prozent aller Tuberkulose-Todesfälle verantwortlich sind. Auch die potenzielle Gefahr der Impfung tuberkulinpositiver Personen ist uns nicht vollständig bewusst. Dies sind Themen für ein nationales Überwachungssystem. Die vergleichende Wirkung der Impfung von Bevölkerungsgruppen mit unterschiedlichem Grad an

Auch die genetische Immunität sowie die persönliche Hygiene und Umwelthygiene sind eine Untersuchung wert, eignen sich jedoch besser für ein internationales Gremium, das mehrere Länder in seinen Zuständigkeitsbereich einbeziehen kann.

Die Organisation eines Überwachungssystems muss selbstverständlich an die Struktur der Gesundheitskontrolle im jeweiligen Land angepasst werden. In England und Wales sollte die Verantwortung bei den Amtsärzten und dem Public Health Laboratory Service unter der allgemeinen Aufsicht des Gesundheitsministeriums liegen. Ein reines Bürosystem ist nicht zufriedenstellend. Zahlreiche Fälle von Infektionskrankheiten und kleine Ausbrüche werden zuerst im Labor erkannt; viele davon können ohne die Hilfe eines Feldepidemiologen, der vorzugsweise dem Labor zugeordnet sein sollte, nicht ausreichend untersucht werden. Der Amtsarzt erhält seinerseits Meldungen und Aufzeichnungen, die möglicherweise Probleme aufwerfen, die eine Untersuchung erfordern. Im Rahmen des Überwachungsprogramms sollten die Amtsärzte die ihnen anvertraute Bevölkerung nach Alter, Geschlecht, Schwangerschaft, Beruf, Impfverlauf und anderen Variablen in Gruppen unterteilen, um ungewöhnliche Krankheitshäufigkeiten in den verschiedenen Gruppen erkennen zu können. Auf diese Weise kann die Aufmerksamkeit auf sporadische Fälle gelenkt werden, deren Bedeutung sonst möglicherweise übersehen würde.

Abschließend möchte ich ganz klarstellen, dass ich kein Impfgegner bin. Das muss man vielleicht nicht unbedingt sagen, aber ich sage es, weil es leicht zu Fehlinterpretationen kommen kann. In den USA wurde ich letztes Jahr in einer der auflagenstärksten medizinischen Fachzeitschriften Amerikas als Vivisektionsgegner bezeichnet, weil ich vor einem Unterausschuss des Senats zu den Einschränkungen aussagte, die der Tierquälerei-Gesetz (Cruelty to Animals Act) Wissenschaftlern in Großbritannien auferlegt. Ich äußerte die Meinung, dass es ein gewisses Maß an Schmerz gibt, das kein Wissenschaftler einem Tier zufügen darf, ganz gleich, welchen Wissenszuwachs er sich durch das Experiment erhofft.

Impfstoffe haben der Menschheit in vielerlei Hinsicht enorme Vorteile gebracht, bergen aber, wie Flugzeuge und Autos, auch Gefahren. Ich wollte über diese Gefahren informieren, da ich davon überzeugt bin, dass der Schutz vor ihnen, sofern sie nicht bekannt und erkannt sind, immer wieder zu unerwarteten und möglicherweise katastrophalen Misserfolgen führen kann. Hersteller, die mit der Herstellung immunologischer Produkte betraut sind, müssen besonders wachsam sein. Schon ein einziger Fehler kann verheerende Folgen haben.

Übermäßiges Selbstvertrauen muss unbedingt vermieden werden. Der heilige Paulus warnte davor: „Wer meint, er stehe, der sehe zu, dass er nicht falle.“ Und Shakespeare drückte denselben Gedanken noch deutlicher aus:

Und Sie alle wissen, dass die
Sicherheit der größte Feind der Sterblichen ist.

Es liegt an uns und denen, die nach uns kommen, dafür zu sorgen, dass das Schwert, das uns durch Impfstoffe und Antiseren in die Hände gegeben wurde, niemals durch Selbstüberschätzung, Nachlässigkeit, Leichtsinns oder mangelnde Weitsicht unsererseits beschmutzt wird.