



## Differentialdiagnostische Abklärung von möglichen neurologischen Nebenwirkungen von Impfungen im Kindes- und Jugendalter

### Stellungnahme der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ

Öffentlich empfohlene Impfungen sind ein wesentlicher Bestandteil der Gesundheitsvorsorge. In der Regel sind die heutigen Impfstoffe gut verträglich. Seit dem 1.1.2001 besteht nach dem Infektionsschutzgesetz die Meldepflicht jedes Verdachts einer „über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung“. Führt eine öffentlich empfohlene Impfung zu einer vorübergehenden oder bleibenden neurologischen Schädigung besteht ein Versorgungsanspruch der betroffenen Person gegenüber den staatlichen Versorgungsämtern. Die vorliegende Stellungnahme gibt Empfehlungen zum Vorgehen beim Auftreten möglicher neurologischer Nebenwirkungen von Impfungen. Sie aktualisiert eine Stellungnahme der Kommission für Infektionen und Impfungen der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, die 1994 publiziert wurde [Stehr et al. 1994].

Neurologische Symptome, die nach Impfungen auftreten können, sind u.a. Bewusstseinsstörung, verstärkte Unruhe und Schreien, muskuläre Hypo- und Hypertonie, gespannte Fontanelle, Meningismus, auffälliges Bewegungsmuster, Paresen und cerebrale Krampfanfälle. Ein plausibler zeitlicher Zusammenhang zwischen Impfung und Auftreten der neurologischen Symptomatik ist anzunehmen, wenn sich neurologische Symptome, in Abhängigkeit des Impfstoffs und der Symptomatik – in einem Zeitraum von innerhalb einer Stunde bis zu einem Monat nach der Impfung manifestieren. Bei immunsupprimierten Patienten sind auch längere Zeiträume möglich. Symptome einer Encephalopathie können sich bei Totimpfstoffen mit biologischer Plausibilität innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung manifestieren [Griffin et al. 1990], zerebrale Krampfanfälle bei Lebendimpfstoffen zwischen 8 und 14 Tagen nach der Impfung [Barlow et al. 2001]. Beim Auftreten einer Neuritis N. brachialis nach Tetanus-Impfung kann der Zeitraum 2 bis 30 Tage betragen [„National Childhood Vaccine Injury Act“ der American Academy of Pediatrics 2003].

Beim Auftreten einer neurologischen Symptomatik nach einer Impfung ist zu unterscheiden zwischen:

1. zufälliger Koinzidenz von neurologischer Symptomatik und Impfung,
2. neurologischen Symptomen als Folge einer Allgemeinreaktion auf die Impfung
3. möglicher Triggerfunktion der Impfung für die Manifestation einer vorbestehenden neurologischen Erkrankung und
4. einer direkt pathogenen Wirkung des Impfstoffes oder eines Zusatzstoffes auf das zentrale oder periphere Nervensystem oder die Muskulatur [Piyasirisilp & Hemachudha 2002].

Diese theoretische Unterscheidung ist in der Praxis oft schwierig durchzuführen. Sie verpflichtet daher zu einer sehr sorgfältigen Anamnese und gründlichen Untersuchung des Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der neurologischen Symptomatik und im weiteren Verlauf. Treten bei einem Kind oder Jugendlichen nach einer Impfung neurologische Symptome auf, erfolgt die Erstdiagnostik in der Regel durch den impfenden Arzt oder die nächstgelegene Kinderklinik. **Von besonderer Bedeutung ist eine exakte und ausführliche Dokumentation in einem präzisen Zeitraster.**

**Das folgende Vorgehen wird vorgeschlagen (Abb. 1) :**

### **1. Anamnese**

Die Anamnese ist insbesondere bezüglich Hinweisen auf neurologische Erkrankungen (z.B. cerebrale Krampfanfälle) oder Stoffwechselerkrankungen beim Patienten und in der Familie zu erheben. Hier ist ein Stammbaum über 3 Generationen unter Einschluss totgeborener und verstorbener Familienmitgliedern zu erstellen.

### **2. Untersuchung**

Es ist eine ausführliche körperliche Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung des neurologischen Status durchzuführen. Lassen sich bei der Untersuchung neurologische Symptome nachweisen, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung auftraten, sollte der Untersucher eine weiterführende Untersuchung durch einen Neuropädiater veranlassen.

### **3. Labordiagnostik**

Laboruntersuchungen aus Blut und Urin erfolgen in Abhängigkeit der klinischen Symptomatik. Eine Liquoruntersuchung sollte bei komplizierten Fieberkrämpfen, bei einer Bewusstseinsstörung, bei klinischem V.a. eine Encephalitis oder Meningitis, ein Guillain-Barré-Syndrom oder eine Neuritis durchgeführt werden. Die Liquordiagnostik sollte die Untersuchung von Zellzahl, Gesamteiweiß, Liquorzucker/Blutzucker-Quotient, Laktat, intrathekaler Immunglobulinsynthese und oligoklonalem IgG umfassen. Nach Impfungen mit Lebendimpfstoffen sollte zusätzlich eine PCR-Untersuchung des Liquors auf das Impfvirus in Absprache mit dem jeweiligen nationalen Referenzzentrum des Robert Koch-Instituts ([www.rki.de](http://www.rki.de)) veranlasst werden.

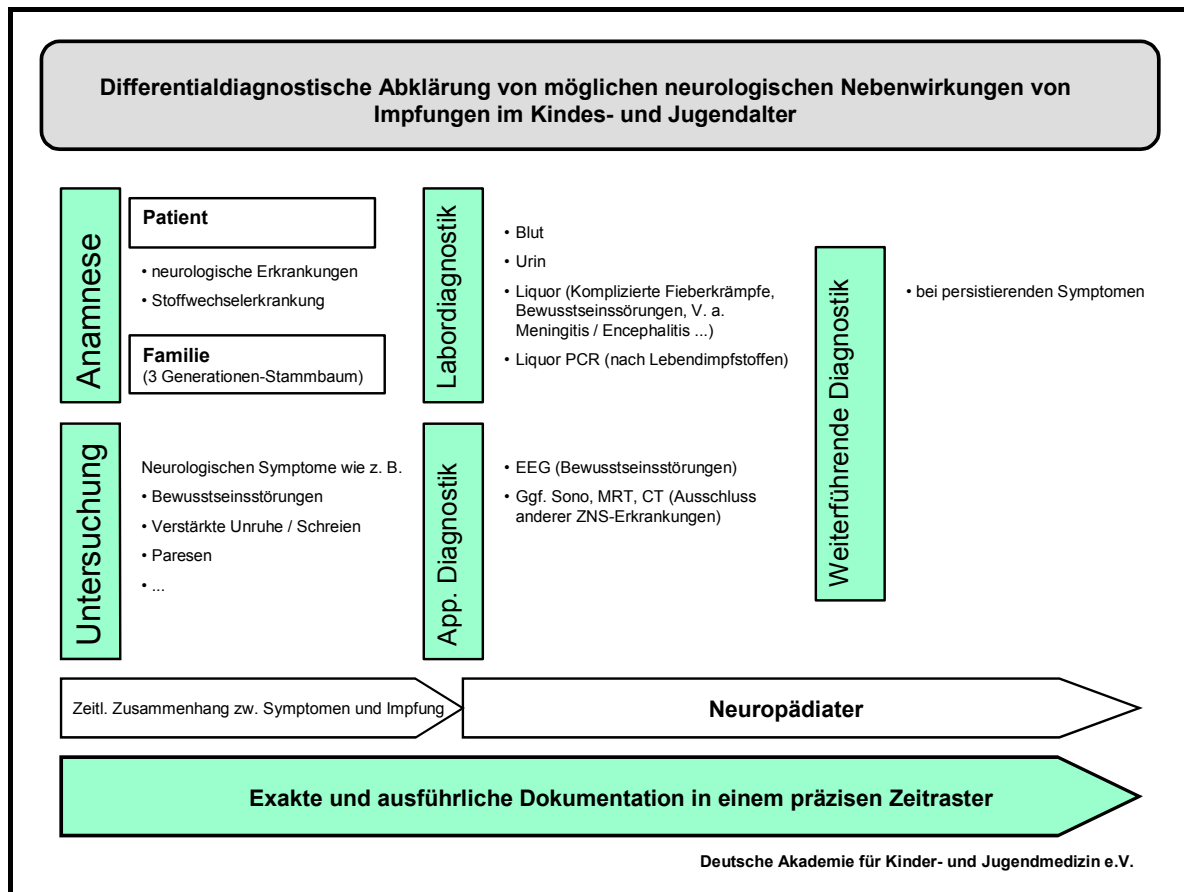
**Bei Verdacht auf eine neurologische Symptomatik als Impfnebenwirkung sind Serum-, Liquor- und Urinproben bei -20°C für eventuelle spätere Untersuchungen tief zu frieren.** Besteht der klinische Verdacht auf das Vorliegen einer Stoffwechselerkrankung sollten bei der Erstuntersuchung des Patienten Serum- und EDTA-Plasmaproben zur Stoffwechselfeldiagnostik (selektives Screening auf angeborene Stoffwechselerkrankungen) gewonnen werden, da z.B. Organoazidurien und Fettsäureoxidationsstörungen am besten zum Zeitpunkt der klinischen Symptomatik nachweisbar sind. Intervall-Untersuchungen können unauffällig sein.

### **4. Apparative Diagnostik**

Bei allen Patienten mit Bewusstseinsstörung ist die Ableitung eines **EEG** mit der Frage nach Hinweisen auf Encephalitis, einen bioelektrischen Status oder postkonvulsive Veränderungen indiziert. In Abhängigkeit der klinischen Symptomatik ist zum Ausschluss anderer ZNS-Erkrankungen ggf. eine **cerebrale Bildgebung** (Sonographie, MRT ggf. mit Angiosequenz, CT) durchzuführen. Bei V.a. eine Neuritis oder eine neuromuskuläre Erkrankung ist die Nervenleitgeschwindigkeit zu bestimmen.

### **5. Weiterführende Diagnostik**

Bei persistierenden neurologischen Symptomen sollte eine erweiterte neuropädiatrische Abklärung durchgeführt werden. Tabelle 1 fasst mögliche Differentialdiagnosen zugrunde liegender neurologischer Erkrankungen und die zur Abklärung durchzuführende Diagnostik zusammen.



**Abb. 1: Vorgehensweise zur differentialdiagnostischen Abklärung von möglichen neurol. Nebenwirkungen von Impfungen im Kindes- u. Jugendalter**

**Tabelle 1: Differentialdiagnose und -diagnostik möglicher neurologischer Impfnebenwirkungen**

Erkrankung	Diagnostik
<b>Cerebrale Fehlbildungen z.B. Gyrationstörungen</b>	
	Schädelsonographie; cerebrales MRT; EEG
<b>Phakomatosen z.B. Tuberöse Sklerose</b>	
	Hautinspektion (Wood-Licht); cerebrales MRT; Herz-, Nieren-Sonographie; Augenarzt
<b>Metabolische Erkrankungen</b>	
	Urin: selektives Urinscreening auf angeborene Stoffwechselerkrankungen (Organische Säuren, Aminosäuren, Orotsäure, Oligo- und Mukopolysaccharide); Blut: Glukose, Blutgasanalyse, Ammoniak, Laktat, Aminosäuren, Tandem-Massenspektrometrie-Acylcarnitin-Differenzierung; Liquor: Zellen, Eiweiß, Glukose, Laktat, Aminosäuren, Neurotransmitter; Muskelbiopsie: Licht-, Elektronenmikroskopie, Biochemie
<b>Neurodegenerative Erkrankungen</b>	
	BB mit vakuolisierten Lymphozyten, ggf. lysosomale Enzyme; cerebrales MRT; ggf. CT; Augenhintergrund; Sono-Abdomen (→ metabolische Erkrankungen)
Neuronale Ceroidlipofuscinose	EEG mit 3/1s-Einzelblitzen, visuell evozierte Potentiale; Elektroretinogramm; Enzymdiagnostik
<b>Hereditäre Neuropathien</b>	
	Nervenleitgeschwindigkeit
<b>Genetische Syndrome</b>	
	Chromosomen, ggf. Subteleomer-Diagnostik
Rett-Syndrom	MECP2-Molekulargenetik
Angelman-Syndrom	Molekulargenetik
Prader-Willi-Syndrom	Molekulargenetik
Fragiles X-Syndrom	FRAX-Molekulargenetik
<b>Epilepsien</b>	
	EEG; Schlaf-EEG; Langzeit-EEG; cerebrales MRT; Familienanamnese; bei einzelnen Epilepsien Molekulargenetik
<b>Pränatale Infektionen</b>	
	STORCH-Serologie (ggf. PCR aus Neugeborenen-Screening-Guthrie-Karte); HIV-Serologie; Liquor; Schädelsonographie; cerebrales MRT; EEG
<b>Residualsyndrome (prä-,peripartal) = Infantile Cerebralpareesen</b>	
	Schwangerschafts- und Geburtsanamnese; Schädelsonographie; cerebrales MRT; EEG
<b>Entzündliche ZNS-Erkrankungen</b>	
Meningoencephalitis (viral, bakteriell)	Liquor: Zellen, Eiweiß, Glukose, Laktat, Kultur, neurotrope Viren, Herpes-PCR, Borrelien-Antikörper, intrathekale Immunglobulin-Synthese, oligoklonales IgG
Encephalitis disseminata	Liquor: Zellen, Eiweiß, intrathekale Immunglobulin-Synthese, oligoklonales IgG
Guillain-Barré-Syndrom	Liquor: Zellen, Eiweiß, Glukose, intrathekale Immunglobulin-Synthese, oligoklonales IgG, Borrelien-Antikörper; Nervenleitgeschwindigkeit
<b>Opsoklonus-Myoklonus-Ataxie Syndrom</b>	
	Spontanurin: Homovanilinsäure / Vanillin-Mandelsäure
<b>ZNS-Tumoren</b>	
	cerebrales, spinales MRT
<b>Blutungen, Vaskulopathien</b>	
	Gerinnungsdiagnostik; cerebrales CT; MRT mit Angiosequenz
<b>Intoxikationen</b>	
	Urinscreening Toxikologie
<b>Hereditäre Neuropathien</b>	
	Nervenleitgeschwindigkeit
<b>Myopathie/Myositis</b>	
	Creatinkinase-Aktivität; virologische Untersuchungen z.B. Influenza, Enteroviren; Muskelsonographie/-MRT; ggf. Muskelbiopsie

Abkürzungen : CT = Computertomographie, EEG = Elektroencephalogramm, MRT = Magnetresonanztomographie

## **Literatur :**

1. Stehr K, Heininger U, Beer E, Wenzel D (1994) Rehabilitation der Pertussisimpfung. Postvaksinale Dauerschäden: ein Mythos! Pädiatr Prax 47:175-183
2. Griffin MR, Ray WS, Mortimer EA, Fenichel GM, Schaffner W (1990) Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. JAMA 263:1641-1645
3. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, Black SB, Shinefield HR, Ward JI, Marcy SM, DeStefano F, Chen RT, Immanuel V, Pearson JA, Vadheim CM, Rebolledo V, Christakis D, Benson PJ, Lewis N (2001) Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Working Group. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. N Engl J Med 345:656-61
4. American Academy of Pediatrics (2003) National Childhood Vaccine Injury Act. Reporting and Compensation Table. In: Pichering LK, ed. Red Book: 2003 Report of the committee on infectious diseases. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 802-808
5. Piyasirisilp S, Hemachudha T (2002) Neurological adverse effects associated with vaccination. Curr Opin Neurol 15:333-8

## **Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ:**

Prof. Dr. Dr. med. P. Bartmann (Bonn), Prof. Dr. med. U. Heininger (Basel, Vorsitzender), Prof. Dr. med. H.-I. Huppertz (Bremen), Dr. med. M. Kinet (Rendsburg), Prof. Dr. med. G. Ch. Korenke (Oldenburg), Dr. med. K. H. Schick (Stuttgart)

## **Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.**

Prof. Dr. med. Dietrich Niethammer, Generalsekretär

Eichendorffstr. 13, 10155 Berlin | Tel.: 030.4000588-0 | Fax: 030.4000588-88 | e-Mail: kontakt@dakj.de | Internet: www.dakj.de