

## Über *Vaccinia fetalis*

**Zusammenfassung:** Unter Berücksichtigung der immunologischen Besonderheiten der Schwangerschaft sowie der immunologischen Wechselbeziehungen zwischen Mutter und Kind wird am Modell der *Vaccinia fetalis* die Problematik der Schutzimpfungen in der Schwangerschaft erörtert. In der gesamten Weltliteratur wurde bislang nur über 18 Fälle einer *Vaccinia fetalis* beim Menschen berichtet. Es wird herausgestellt, daß die *Vaccinia fetalis* eine Komplikation der Pocken-Erstimpfung ist. Experimentelle Ergebnisse unterstreichen, daß eine Suppression der zellulären Immunität bei der Mutter zu einer verlängerten Virämiephase führt und somit die intrauterine Infektion des Feten ermöglicht. Die Schwangerschaft stellt eine absolute Kontraindikation für eine Pockenschutz-Erstimpfung dar.

**Summary:** *Fetal Vaccinia.* The problems of vaccination in pregnancy are discussed with regard to the specific immunological circumstances of pregnancy and the immunological relationship between the mother and the fetus. In the whole medical literature only 18 cases of fetal vaccinia are described. The author emphasizes that fetal vaccinia is a complication of primovaccination of a pregnant woman. Experiments on rabbits disclosed that the suppression of cellular immunity in the mother may cause prolonged viraemia and thus favour intrauterine infection. Pregnancy is an absolute contraindication for primovaccination against smallpox.

Die Impfung einer Schwangeren mit Lebendimpfstoffen birgt die Gefahr einer konnatalen Virusinfektion, vor allem im 1. Trimenon. So wird bei dem heutigen internationalen Reiseverkehr immer wieder die Frage an den Impfarzt gerichtet, ob eine Pockenschutzimpfung in der

### 1. Immunologische Besonderheiten der Schwangerschaft

Die schwangere Frau weist eine erhöhte Empfänglichkeit für Viruskrankheiten auf. Dies mag einerseits an der erhöhten Stoffwechselaktivität ihrer Zellen liegen, ande-

Tabelle 1: *Vaccinia fetalis*: Zusammenstellung aus der Weltliteratur

Nr.	Autoren	Jahr	Vakzination der Mutter post conceptionem (Wochen)	Intervall Vakzination—Geburt (Wochen)	Zustand des Fetus
1	Lynch	1932	24	4	lebend → Ex.
2	McDonald u. McArthur	1953	12	11	lebend → Ex.
3	Wiersum	1956	21—24	6	tot
4	Wielenga u. Mitarbeiter	1961	18	9	lebend → Ex.
5	Tucker u. Sibson	1962	13	9	Zwillinge, tot
6	Entwistle u. Mitarbeiter	1962	19	4	tot
7	Kropholler u. Voorhoeve	1962	15	7	tot
8	Friart	1963	6. Monat	8 (?)	lebend → Ex.
9	Hood u. McKinnon	1963	6—8	12	tot
10	Killpack	1963	11	9	tot
11	Lycke u. Mitarbeiter	1963	23	5	lebend → Ex.
12	Naidoo u. Hirsch	1963	22	8	lebend → Ex.
13	Töndury u. Foukas	1964	6	12	tot
14	Töndury	1964	3	9	tot
15	Töndury*	1965	3	8	tot
16	Green u. Mitarbeiter	1966	24	6	tot
17	Green u. Mitarbeiter	1966	14	4	tot
18	Kistler u. Gertsch	1970	10	5	tot

\* unveröffentlicht, zitiert nach Kistler u. Gertsch (1970).

Schwangerschaft gefahrlos vorgenommen werden kann. Da die Schwangerschaft eine immunologische Ausnahmesituation darstellt, werden zunächst die immunologischen Besonderheiten erörtert. Anschließend wird die Problematik der *Vaccinia fetalis* im Rahmen der Virusinfektionen in graviditate dargelegt und die daraus folgenden Konsequenzen für ein Vorgehen in der Praxis gezogen. — Eine Zusammenstellung über *Vaccinia fetalis* aus der Weltliteratur zeigt Tabelle 1.

erseits ist während der Schwangerschaft der Cortisol-Spiegel aufgrund einer erhöhten NNR-Tätigkeit erhöht, der wiederum den Thymus antagonistisch dämpft (5, 20, 21, 39, 40). Neuerliche Untersuchungen haben gezeigt,

Erhalten: 2. Mai 1975

Dr. K.-H. Ricken, Innere Abteilung des Städtischen Krankenhauses Saarlouis, D-6630 Saarlouis, Vaubanstr. 25.

daß insbesondere die zelluläre Immunität während der Schwangerschaft reduziert ist, wohingegen nach der Geburt wieder normale Abwehrreaktionen vorhanden sind (26, 47).

## 2. Immunologische Beziehungen zwischen Mutter und Kind

Die verminderte zelluläre Abwehrreaktion der Schwangeren schützt den Feten einerseits vor der Abstoßung (20, 22, 41), die nach den Gesetzen der Transplantationsimmunologie zu erwarten wäre, da der Fetus ein Produkt mütterlicher und väterlicher Gene ist, andererseits ist dadurch die Mutter anfälliger gegenüber Infektionen. Die kindliche Frucht ist im 2. und 3. Trimenon in der Lage, auf eine pränatale Infektion „immunologisch“ zu antworten. Die Lymphozyten des Thymus sind von der 12. Schwangerschaftswoche an imstande, nach Stimulation mit Phytohämagglutinin (PHA) mit Mitosebildung und Blastbildung zu reagieren (41, 44).

Oehme (43) wies bei 20 unreifen Neugeborenen und Frühgeborenen im PHA-Stimulationstest eine Blastentransformation von 90 % nach, die der des Erwachsenen entspricht.

Eine Streuung von Keimen im fetalen Organismus kann der Fet allerdings nicht verhindern, weil die gesamten infektiösen Abwehrmechanismen noch nicht voll ausgebildet sind. Somit stellt das Gewebe des rasch wachsenden Feten einen guten Nährboden für Viren und andere Erreger dar.

Die Plazentarform beim Menschen (*Placenta haemochorialis*) erlaubt den Antikörperübertritt in großer Menge von der Mutter auf die Frucht. (14). Bis zum Geburtstermin findet ferner ein Abbau einer Reihe von Zellschichten der Plazenta statt (4); die Ursachen hierfür sind im einzelnen nicht bekannt. Möglicherweise wird dadurch die Permeabilität der Plazenta für mütterliche Antikörper erhöht, andererseits könnten auch Viren die Plazenta dann leichter passieren.

## 3. Virusinfektionen während der Gravidität

### a) Konnatale Virusinfektionen

Viren können unter bestimmten Voraussetzungen die Plazenta passieren. Je früher die Virusinfektion erfolgt, desto mehr Organe werden befallen und können erkranken. Hauptangriffspunkt ist das sog. „utero-feto-plazentare System“ (29), d. h. die Gebärmutter, die Plazenta und letztlich die Frucht selbst. Die Schädigung der Frucht ist abhängig von (32):

1. der Virulenz des Erregers
  2. der Immunitätslage der Mutter
  3. der pränatalen Inkubationszeit (= Zeit zwischen mütterlicher und embryonaler bzw. fetaler Virämie (48)).
- Pathogenetisch steht die Virämie der Mutter an erster Stelle, dann erfolgt die Infektion der Plazenta mit Vermehrung der Viren in den Zellschichten der Plazenta und nach Überschreiten der Plazentaschranke eine In-

fektion des Feten (36). Viren können auch mittels Perfusion bei Mikroläsionen die Plazenta passieren.

Die Pockenschutzimpfung stellt eine „künstliche Infektion“ dar. Herrlich (25) räumte ein, daß bei der Erstimpfung in der Phase der Virämie der Erreger die Plazentabarriere überqueren und den Embryo während der organogenetischen Phase treffen könnte, was eine Embryopathie zur Folge hätte. Bei Impfung in der späten Schwangerschaft wäre auch an die Möglichkeit einer Fetopathie zu denken.

Da bei Wiederimpfungen höchstens in 10 % aller Fälle eine Virämie auftritt, ist diese Gefahr hier geringer einzuschätzen (25).

### b) Pockenschutzimpfung in graviditate

Obwohl theoretisch eine Fruchtschädigung bei Impfung während der Schwangerschaft in der virämischen Phase möglich ist (25), konnte eine Anhäufung von Mißbildungen und Frühgeburten nach Pockenschutzimpfung während der Schwangerschaft nicht festgestellt werden (1, 3, 7, 19, 56).

Ehregut (12) empfiehlt, eine Erstimpfung in der Schwangerschaft nicht durchzuführen, bei Wiederimpfungen sah er ab dem 4. und 5. Graviditätsmonat keine Zwischenfälle, da die Organogenese der Frucht bis zum Ende des 3. Schwangerschaftsmonats im wesentlichen abgeschlossen ist (8, 9). Die Auffassung von Höring (27), die Pockenimpfung einer Graviden sei ein Kunstfehler und deshalb generell abzulehnen, ist unzutreffend.

Ist die Impfung während der Schwangerschaft unbedingt erforderlich (direkter Pockenkontakt, Epidemiezeiten, Reisen in endemische Pockenländer), dann sollte sie unter dem Schutz von Vakzineantigen (Vorimmunisierung mit 1 ml Vakzinia-Antigen 14 Tage vor der Wiederimpfung) oder unter Gammaglobulin- bzw. Hyperimmunglobulin-Schutz durchgeführt werden (9, 12, 25, 56).

### c) *Vaccinia fetalis*

Eine *Vaccinia fetalis* als Komplikation einer Pockenschutzimpfung in der Schwangerschaft ist bislang nur in 18 Fällen in der gesamten Weltliteratur (siehe Zusammenstellung) berichtet worden. Es handelte sich in allen Fällen um eine Erstimpfung in der Schwangerschaft. Ehregut (10, 11) konnte nachweisen, daß es sich bei den 3 in der Literatur als Wiederimpfungen bezeichneten Fällen von Hood u. McKinnon (28), Killpack (30) sowie Töndury u. Foukas (51) nicht um Wiederimpflinge, sondern um in der Kindheit erfolglos geimpfte Erstimpflinge handelte. Somit dürfen wir feststellen:

*Die Vaccinia fetalis ist eine Komplikation der Pockenschutz-Erstimpfung.*

Bei der *Vaccinia fetalis* zeigen die Keimlinge eine generalisierte Vakzine der Haut und Schleimhäute, oft kombiniert mit Nekroseherden in verschiedenen inneren Organen und regelmäßig begleitet von diffus verbreiteten Krankheitsherden in der Plazenta. Mißbildungen wurden in keinem Fall beobachtet (50). Bei Überprüfung

der Fälle aus der Literatur ist ersichtlich, daß der Intervall zwischen dem Termin der Impfung und dem Abort der Frucht um so länger war, je früher geimpft wurde. In den meisten Fällen wurde das Vaccinia-Virus aus der Plazenta und aus fetalen Organen isoliert (50).

#### 4. Experimentelle Befunde und eigene Ergebnisse

Kreshover u. Mitarb. (33, 34) haben 42 trächtige Kaninchen i. v. mit Vakzine-Virus infiziert. Es fanden sich lediglich Zahnanomalien der Muttertiere, wie sie nach Parathyreoidektomie, Hypophysektomie und Magnesium-Mangel zu finden sind. Ein Hinweis für eine transplazentare Infektion ergab sich nicht.

Gallagher u. Woolpert (17) untersuchten die Propagation des Vaccinia-Virus im Kaninchen-Fetus, wobei sie die Feten in utero mit Hilfe einer Nadel infizierten. Daraufhin fand eine Virusgeneralisation statt, wobei das Vakzine-Virus in Leber, Lunge, Gehirn, Haut, Niere und Plazenta nachgewiesen wurde.

Ricken u. Ehrengut (45) konnten bei trächtigen Kaninchen durch Infektion des Muttertieres mit Vaccinia-Virus (Stamm „Elstree“) eine Vaccinia fetalis erzeugen. Dies wurde bei einer Gesamtwurfbzahl von 130 Feten dreimal (= 2,3 %) beobachtet; wurde zusätzlich zur Infektion das Immunsuppressivum L-Asparaginase am 8. und 9. Schwangerschaftstag appliziert, so erhöhte sich die Rate an Vaccinia fetalis auf 10,7 % (12 Fälle bei einer Gesamtwurfbzahl von 112 Feten). Immunologische Untersuchungen zeigten, daß die Bildung hämagglutinationshemmender Antikörper gegen das Vakzine-Virus bei den Muttertieren durch die Asparaginase-Behandlung nicht beeinträchtigt wurde, wohingegen eine Hemmung der Allergie vom verzögerten Typ nachweisbar war, wodurch die Virämiephase beim Muttertier verlängert wurde und somit eine fetale Infektion erst ermöglicht wurde.

#### Diskussion

Die angeborene Vacciniainfektion des Neugeborenen kann auftreten, wenn die Mutter in der Gravidität eine Pockenschutz-Erstimpfung erhält. Es handelt sich um eine seltene Komplikation, in der gesamten Weltliteratur finden sich bislang nur 18 Fälle. Sie ist wohl deshalb eine seltene Komplikation der Pockenschutzimpfung geblieben, weil sich schon früh die Erkenntnis durchgesetzt hat, mit Lebendimpfstoffen während der Schwangerschaft zurückhaltend zu verfahren.

Als extrem seltene Ursache einer Vaccinia fetalis kommt auch eine Vaccinia translata in Frage, wenn durch ein geimpftes Kind das Vaccinia-Virus auf die schwangere Mutter übertragen wird und die Mutter „Erstimpfling“ ist (46).

Ferner wäre denkbar, daß es im 1. Trimenon der Schwangerschaft zu gehäuftem Fruchtsorptionen bzw. Fruchtabgängen kommt (46).

Die Immunitätslage des Impflings muß bei der Vaccinia-

Infektion unter verschiedenen Gesichtspunkten beachtet werden. Nach dem Güntherschen Stufenschema der Immunität (23) treten nach Infektionen mit Vakzine-Virus Immunreaktionen der Stufen 1 und 2 auf, d. h. die Fähigkeit zur Spätreaktion und die Antikörperproduktion der Klassen IgM und IgG. Dabei liegt der Schwerpunkt der Immunabwehr auf der zellulären Abwehr (23, 24). Auch kommt dem Interferon eine wichtige Rolle in der Abwehr von Virusinfektionen zu (53), wie von Friedman u. Baron (16) an vakzinierten Meerschweinchen belegt wurde. Möglicherweise spielt auch der Transferfaktor, den man aus Lymphozytenextrakt gewinnen kann, eine entscheidende Rolle. So heilte z. B. eine Vaccinia gangraenosa nach Applikation des Transferfaktors ab (23). Über eine erfolgreiche Anwendung von Interferon bzw. Transfer-Faktor nach Vakzination in der Schwangerschaft mit zu erwartender Vaccinia fetalis liegen noch keine Ergebnisse vor.

Eigene tierexperimentelle Ergebnisse (45) haben gezeigt, daß sich nach zusätzlicher Applikation eines Immunsuppressivums die Rate von fetaler Vakzine von 2,3 % (lediglich geimpfte Tiere) auf 10,7 % erhöhte. Somit dürfen wir annehmen, daß bei der Mutter, deren zelluläre Immunität durch die Schwangerschaft selbst supprimiert ist, zusätzlich immunologische Abwehrschwächen vorhanden sein müssen, damit eine intrauterine Infektion stattfinden kann.

Die Fähigkeit der Frucht, eigene Antikörper zu bilden und damit in einem postnatalen Sinne zu reagieren, ist im 2. und 3. Trimenon gering ausgebildet, reicht aber bei weitem nicht aus, um eine intrauterine Infektion zu beherrschen.

Nach den vorangegangenen Ausführungen müssen wir den Schluß ziehen, daß die Schwangerschaft eine echte Kontraindikation für die erstmalige Impfung gegen Pocken darstellt. Nutzen und Schaden einer Impfung müssen bei bestehender Schwangerschaft insbesondere unter dem Gesichtspunkt der möglichen Fruchtschädigung abgewogen werden. Die Forderung des „Primum nil nocere“ muß auch hier oberstes Gebot bleiben.

#### Literatur

1. Abramowitz, L. J.: Vaccination and virus diseases during pregnancy. South Afr. Med. J. 31 (1957) 1.
2. McArthur, P.: Congenital Vaccinia and vaccinia gravidarum. Lancet (1952/II) 1104.
3. Bellows, M. T., Hyman, M. E., Merrit, K. K.: Effect of smallpox vaccination on the outcome of pregnancy. Publ. Hlth. Rep. (Wash.) 64 (1949) 319.
4. Berger, E.: Der congenitale Transmissionsmechanismus bei der Übertragung von Viren und Antikörpern auf das Kind. In: Probleme der Verhütung von Viruserkrankungen (Hrsg.: J. Ströder und W. Henle), S. 198. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1967.
5. Brent, L.: Transplantationsimmunität als potentielles Graviditätsphänomen. Mschr. Kinderheilk. 115 (1967) 139.
6. McDonald, A. M., McArthur, P.: Foetal vaccinia. Arch. Dis. Childh. 28 (1953) 311.

7. Editorials and Comments: Smallpox vaccination and pregnancy. J. Amer. med. Ass. 140 (1949) 229.
8. Ehrengut, W.: Kontraindikationen der Revakzination. Münch. med. Wschr. 99 (1957) 1499.
9. Ehrengut, W.- Impffibel, S. 141. Schattauer, Stuttgart 1966.
10. Ehrengut, W.: Pockenschutzimpfung eines Kindes bei Schwangerschaft der Mutter. Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 1144.
11. Ehrengut, W.: Ist die Pockenimpfung eines Kindes während einer neuerlichen Schwangerschaft der Mutter erlaubt? Pädiat. prax. 10 (1971) 175.
12. Ehrengut, W.: Schutzimpfungen in der Schwangerschaft. Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 1307.
13. Entwistle, D. M., Bray, P. T., Laurence, K. M.: Prenatal infection with vaccinia virus. Brit. med. J. (1962/II) 238.
14. Flamm, H.: Die pränatalen Infektionen des Menschen, S. 94. Thieme, Stuttgart 1954.
15. Friart, G. M.: Vaccination antivariolique in utero. Arch. belges Derm. 19 (1963) 191.
16. Friedman, R. M., Baron, S.: The role of antibody in recovery from infection with vaccinia virus. J. Immunol. 87 (1961) 379.
17. Gallagher, F. W., Woolpert, O. C.: Propagation of vaccinia virus in the rabbit fetus. J. Exp. Med. 72 (1940) 99.
18. Green, D. M., Reid, S. M., Rhaney, K.: Generalized vaccinia in the human foetus. Lancet (1966/I) 1296.
19. Greenberg, M., Yankauer jr., A., Krugman, S., Osborn, J. J., Ward, R. S., Dancis, J.: The effect of smallpox vaccination during pregnancy on the incidence of congenital malformations. Pediatrics 3 (1949) 456.
20. Günther, O.: Schutzimpfung in der Gravidität. Therapie-woche 19 (1969) 2296.
21. Günther, O.: Schutzimpfungen in der Schwangerschaft. Gynäkologe 3 (1970) 83.
22. Günther, O.: Einführung in die Immunbiologie, S. 108. Hippokrates, Stuttgart 1971.
23. Günther, O.: Die Entwicklung der Immunität gegen Infektionskrankheiten. In: Beiträge zur Immunologie und zur Serum- und Impfstoffprüfung 1970—71 (Hrsg. G. Heymann), S. 1. Fischer, Stuttgart 1972.
24. Günther, O.: Schutzimpfungen in der Schwangerschaft. Med. Klin. 69 (1974) 313.
25. Herrlich, A.: Impfung und Schwangerschaft. Münch. med. Wschr. 103 (1961) 2266.
26. Hill, C. A., Finn, R., Denye, V.: Depression of cellular immunity in pregnancy due to a serum factor. Brit. med. J. (1973/3) 513.
27. Höring, F. O.: Impfungen im internationalen Reiseverkehr, ihre Durchführung und ihre Schwierigkeiten. Dtsch. med. J. 16 (1965) 609.
28. Hood, C. K., McKinnon, G. E.: Prenatal vaccinia. Amer. J. Obstet. Gynec. 85 (1963) 238.
29. Hüter, J., Lammers, G., Schuster, G.: Umweltbedingte und pharmakotherapeutische Einflüsse auf die Frucht im Mutterleib. Med. Klin. 69 (1974) 213.
30. Killpack, W. S.: Prenatal vaccinia. Lancet (1963/I) 388.
31. Kistler, G., Gertsch, R.: Pockenschutzimpfung und Gravidität. Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 1254.
32. Kleinebrecht, J.: Virus-Infektion und Impfung in der Schwangerschaft. Dtsch. Ärztebl. 71 (1974) 1239.
33. Kreshover, S. J., Clough, O. W., Hancock, J. A.: Vaccinia infection in pregnant rabbits and its effect on maternal and fetal dental tissues. J. Amer. Dental Ass. 49 (1954) 549.
34. Kreshover, S. J., Hancock, J. A.: The pathogenesis of abnormal enamel formation in rabbits inoculated with vaccinia. J. dental Res. 35 (1956), 685.
35. Kropholler, D. R. W., Voorhoeve-Den Hartog, D. J.: Vruchtdood door vaccinia generalisata van de foetus. Ned. T. Geneesk. 106 (1962), 2276.
36. Kuwert, E.: Kongenitale Virusinfektionen. Klinikarzt 1 (1974) 7.
37. Lycke, E., Ahrén, C., Stenborg, R., Bernler, G., Spetz, S.: A case of intrauterine vaccinia. Acta path. microbiol. scand. 57 (1963) 287.
38. Lynch, F. W.: Dermatologic conditions of the foetus: case believed to be fetal pemphigoid vaccinia. Arch. Derm. Syph. (Chic.) 26 (1932) 997.
39. Lyon, E.: Schwangerschaft, eine Gegenanzeige der Pockenwiederimpfung? Med. Klin. 56 (1961) 1205.
40. Moayer, M.: Medikamente, Hormone und Impfungen in der Schwangerschaft. Münch. med. Wschr. 114 (1972) 748.
41. Muralt, G. von: Die klinische Bedeutung der immunologischen Wechselbeziehungen zwischen Mutter und Kind. Pädiatr. Fortbild. K. Praxis, vol. 35, p. 24. Karger, Basel 1972.
42. Naidoo, P., Hirsch, H.: Prenatal vaccinia. Lancet (1963/I) 196.
43. Oehme, J.: The in vitro transformation of lymphocytes of premature and mature infants. Bayer Symposium I (1969) 146.
44. Papiernik, M.: Correlation of lymphocyte transformation and morphology in the human fetal thymus. Blood 36 (1970) 470.
45. Ricken, K.-H., Ehrengut, W.: Über Vaccinia foetalis beim Kaninchen. Immunität und Infektion 2 (1974) 254.
46. Stickl, H., Schmid, F.: Impfprobleme — Problemimpfungen, S. 146. Deutscher Ärzte Verlag, Köln 1975.
47. Thong, Y. H., Steele, R. W., Vincent, M. M., Hensen, S. A., Bellanti, J. A.: Impaired in vitro cellmediated immunity to rubella virus during pregnancy. N. Engl. J. Med. 289 (1973) 604.
48. Thalhammer, O.: Prenatal Incubation Period. In: Prenatal Infections (Hrsg. O. Thalhammer), p. 70. Thieme, Stuttgart 1971.
49. Töndury, G.: Über den Infektionsweg und die Pathogenese von Virusschädigungen beim menschlichen Keimling. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 20 (1964) 379.
50. Töndury, G.: Die Gefährdung des menschlichen Keimlings durch Viren. Geburtsh. u. Frauenheilk. 25 (1965) 997.
51. Töndury, G., Foukas, M.: Die Gefährdung des menschlichen Keimlings durch Pockenschutzimpfung in graviditate. Path. Microbiol. 27 (1964) 602.
52. Tucker, S. M., Sibson, D. E.: Foetal complication of vaccination in pregnancy. Brit. med. J. (1962/II) 237.
53. Vilček, J.: Interferon, S. 96. Springer, Wien—New York 1969.
54. Wielenga, G., van Tongeren, H. A. E., Ferguson, A. H., van Rijssel, T. G.: Prenatal infection with vaccinia virus. Lancet (1961/I) 258.
55. Wiersum, A. K.: Variolois bij een foetus. Ned. T. Geneesk. 100 (1956) 971.
56. Zellweger, H.: Smallpox vaccination and pregnancy. Helv. paediat. Acta 12 (1957) 563.