



Seltene Enzephalitis nach Impfung gegen SARS-CoV-2

Frédéric Zuhorn¹ · Tilmann Graf¹ · Randolph Klingebiel² · Wolf-Rüdiger Schäbitz¹ ·
 Andreas Rogalewski¹

¹ Universitätsklinik für Neurologie, Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinikum OWL der
 Universität Bielefeld, Campus Bielefeld-Bethel, Bielefeld, Deutschland

² Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Evangelisches Klinikum Bethel,
 Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Campus Bielefeld-Bethel, Bielefeld, Deutschland

Hintergrund

Die globale SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“)-Pandemie hat weltweit zu mehr als 222 Mio. bestätigten Infektionen und knapp 4,6 Mio. Todesfällen beigetragen [11]. Es bestehen infolge COVID-19 („corona virus disease 2019“) relevante direkte und indirekte Auswirkungen auf die Behandlung neurologischer Erkrankungen. Eine SARS-CoV-2-Infektion geht mit einer erhöhten Inzidenz neurologischer Manifestationen wie Enzephalopathie und Enzephalomyelitis, ischämischen Schlaganfall und intrazerebralen Blutungen, Anosmie und neuromuskulären Erkrankungen einher [1, 7]. Jede neurologische Manifestation ist mit einem erhöhten Risiko für einen längeren Krankenhausaufenthalt und einer höheren Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne neurologische Manifestationen verbunden [7].

Die Schwere der Pandemie hat zu einer beispiellosen Anstrengung geführt, mehrere wirksame Impfstoffe zu entwickeln. Aufgrund hervorragender Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aus klinischen Versuchen wurden mittlerweile mehrere Impfstoffe zugelassen und weltweit knapp 5,6 Mio. Impfdosen appliziert [11]. Neben lokalen und systemischen Nebenwirkungen des ChAdOx1 nCoV-19-Impfstoffs (AZD1222) des Pharmaunternehmens AstraZeneca ohne größere klinische Relevanz erregten in jüngster Zeit immer mehr Berichte über autoimmuninduzierte Thrombozytopenien mit anschließender Thrombose Besorgnis [3, 5, 9]. Kürzlich wurden die ersten drei Fälle postvakzi-

naler Enzephalitiden beschrieben [10], die im engen zeitlichen Zusammenhang mit einer ChAdOx1 nCoV-19-Impfung auftraten.

Fallbeschreibung

Die Patienten (2 Frauen, 1 Mann) im Alter von 21 bis 63 Jahren zeigten das klinische Bild einer Enzephalitis mit Aufmerksamkeits-/Konzentrationsstörungen, Vigilanzstörung, epileptischem Anfall, Aphasie sowie einem Myoklonus-Opsoклонus-Syndrom. Im Liquor zeigte sich eine lymphozytäre Pleozytose und die MR-Tomographien des Neurokraniums zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie bei 3-monatiger Verlaufskontrolle ergaben einen Normalbefund. Eine Übersicht der einzelnen Fälle ist in **Tab. 1** dargestellt.

Die Diagnosestellung wurde gestützt durch: 1. den zeitlichen Zusammenhang zwischen Impfung und Symptombeginn, 2. die charakteristischen Symptome, 3. den Ausschluss anderer Ätiologien und 4. das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden.

Nach Ausschluss einer erregerinduzierten Enzephalitis durch umfangreiche Laboruntersuchungen wurden zwei Patienten immunsuppressiv behandelt mit rascher klinischer Besserung. Der dritte Patient lehnte eine immunsuppressive Behandlung ab und besserte sich spontan. Alle Fälle waren charakterisiert durch insgesamt gutartige Verläufe ohne Folgererscheinungen.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Überblick der berichteten Patienten mit Enzephalitis entsprechend der Publikation nach Zuhorn et al. [10]			
	Fall 1	Fall 2	Fall 3
Alter	21 Jahre	63 Jahre	63 Jahre
Geschlecht	Weiblich	Weiblich	Männlich
Symptome	Fieber, Kopfschmerzen, Konzentrations-/Aufmerksamkeitsstörungen, und epileptischer Anfall	Progrediente Gangunsicherheit, Vigilanzstörung, Myoklonus-Opsoklonus-Syndrom	Fieber und isolierte Aphasie
Symptombeginn (Tage nach Impfung)	5	6	8
MRT Befund bei Aufnahme	Keine Enzephalitis, keine Infarkte und keine Blutung, intrakranielle Gefäße ohne eine relevante Läsion, altersentsprechendes cMRT	Kein Hinweis auf eine entzündliche ZNS-Erkrankung, keine intrakraniellen Metastasen, kein Hinweis auf eine Meningeosis carcinomatosa, bandförmiges Enhancement im linken Thalamus, korrespondierende Suszeptibilitätsartefakte, z. B. im Rahmen einer kapillären Teleangiektasie	Altersgerechtes MRT des Neurokraniums ohne sicheres Bildkorrelat für die aktuelle Klinik, zumal keine Enzephalitis
EEG-Befund	Allgemeinveränderungen mit Theta-Wellen, keine epilepsietypischen Potenziale	Allgemeinveränderungen mit Theta- und Delta-Wellen, keine epilepsietypischen Potenziale	Normales EEG
Liquorbefund	Leukozyten 46/µl mit lymphozytärem Zellbild, Erythrozyten 300/µl, Glukose im Liquor 50 mg/dl (2,8 mmol/l) (64 % L/S-Quotient), Laktat im Liquor 1,36 mmol/l, Gesamteiweiß im Liquor 233 mg/l, Albuminquotient L/S 3,9. Positive oligoklonale Banden im Serum und Liquor, systemische Synthese	Leukozyten 115/µl mit lymphozytärem Zellbild, Erythrozyten 100/µl, Glukose im Liquor 69 mg/dl (3,8 mmol/l) (42 % L/S-Quotient), Laktat im Liquor 2,56 mmol/l, Gesamteiweiß im Liquor 470 mg/l, Albuminquotient L/S 7,2, oligoklonale Banden im Liquor und zusätzlich identische oligoklonale Banden in Liquor und Serum, intrathekale Synthese	Leukozyten 7/µl mit lymphozytärem Zellbild, Erythrozyten 100/µl, Glukose im Liquor 67 mg/dl (3,7 mmol/l), (65 % L/S-Quotient), Laktat im Liquor 1,68 mmol/l, Gesamteiweiß im Liquor 560 mg/l, Albuminquotient L/S 10,9, negative oligoklonale Banden im Serum und Liquor
Standardisierte Blutuntersuchungen	Differenzialblutbild, Nieren- und Leberwerte, Schilddrüsenwerte einschl. Schilddrüsenantikörpern, Serumeiweißelektrophorese, HIV-Antikörper, Tuberkulose(TB)-QuantiferON Test, Vaskulitis screen (ANA, Ena-Screen, ANCA-Screen, RF, anti-ds-DNA, C3c, C4, IgG, IgA, IgM)		
Standardisierte virologische Untersuchungen	DNA-PCR für Herpes-Simplex-Virus, Varizella-Zoster-Virus, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virus. Masern-IgG, Röteln-IgG, Herpes-Simplex-Virus-1/2-IgG, Varizella-Zoster-Virus-IgG		
Antineuronale Antikörper	GAD65, NMDA- und GABA-B-Rezeptor, IgLON5, AMPA-R Subtyp 2, DPPX, LGI1, CASPR2, Glycinerezeptor, mGluR5, mGluR1, Amphiphysin, CV2/CRMP5, Ma2/Ta, Hu, Ri, Yo, Zic4, Recoverin, Sox1, Titin, DNER/Tr		
Therapie	Dexamethason	Methylprednisolon	Spontane Remission

Tab. 2 Überblick über gemeldete Enzephalitiden als Nebenwirkung nach COVID-19-Impfung aus öffentlich zugänglichen Datenbanken und Schätzung der Häufigkeit				
Institution	Zeitraum	Anzahl an Impfdosen	Berichtete Anzahl an Enzephalitiden	Referenz
Gov.uk	04.01.2021 bis 04.08.2021	ChAdOx1 nCoV-19: 24,8 Mio. 1. Dosis 23,8 Mio. 2. Dosis	40 Enzephalitiden 1 Bickerstaff-Enzephalitis 2 autoimmune Enzephalitiden 1 limbische Enzephalitis 7 nichtinfektiöse Enzephalitiden	https://www.gov.uk/
	09.12.2020 bis 04.08.2021	Pfizer-BioNTech mRNA-Vakzin (Comirnaty): 20,8 Mio. 1. Dosis 14,7 Mio. 2. Dosis	15 Enzephalitiden 1 autoimmune Enzephalitis 1 limbische Enzephalitis 4 nichtinfektiöse Enzephalitiden	
European Medicines Agency (EMA)	29.01.2021 bis 10.06.2021	ChAdOx1 nCoV-19: ca. 46 Mio. Dosen	33 Enzephalitiden 10 ADEM	https://www.ema.europa.eu
Paul-Ehrlich-Institut	27.12.2020 bis 30.06.2021	ChAdOx1 nCoV-19: 11,6 Mio. Dosen	18 Enzephalitiden	https://www.pei.de
		Pfizer-BioNTech mRNA-Vakzin (Comirnaty): 54,9 Mio. Dosen	11 Enzephalitiden	
		COVID-19-Vakzin Moderna (Spikevax): 6,5 Mio. Dosen	Keine Fälle gemeldet	
ChAdOx1 nCoV-19: insgesamt 102 Fälle bei 106,2 Mio. Dosen, was einer Inzidenz von ca. 0,10 pro 100.000 entspricht Pfizer-BioNTech mRNA-Vakzin (Comirnaty): insgesamt 32 Fälle bei 90,4 Mio. Dosen, was einer Inzidenz von ca. 0,04 pro 100.000 entspricht				

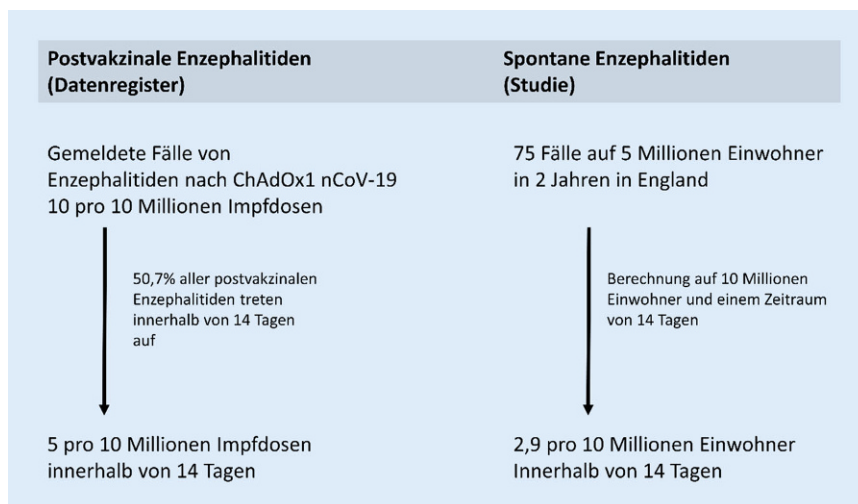


Abb. 1 ▲ Gegenüberstellung der Inzidenzberechnung postvakzinaler Enzephalitiden aus den öffentlich zugänglichen Datenregistern (Paul-Ehrlich-Institut, EMA, UK.gov) mit den zu erwartenden spontanen Enzephalitiden ungeklärter Ätiologie in Anlehnung an eine britische Erhebung [4]

Diskussion

Die Fallserie ist durch das Auftreten von Enzephalitisymptomen innerhalb von 7 bis 11 Tagen nach Impfung gegen SARS-CoV-2 mit dem Vakzin ChAdOx1 nCoV-19 gekennzeichnet. Postvakzinale Enzephalitiden stellen eine bekannte Entität dar. In einem Erhebungszeitraum von 20 Jahren wurden in den Vereinigten Staaten 1396 Fälle postvakzinaler Enzephalitis nach Impfungen gegen Hepatitis B (354 Fälle), Influenza (208 Fälle), Masern, Mumps und Röteln (208 Fälle) und Haemophilus influenzae Typ B (120 Fälle) berichtet [8]. Bei 708 Patienten (50,7%) trat die Enzephalitis innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung auf. Als Ursache der postvakzinalen Neuroinflammation wird die starke Expression proinflammatorischer Zytokine sowie eine T-Zell-Reaktion vermutet. Dies wurde auch für den Impfstoff ChAdOx1 nCoV-19 nachgewiesen [2]. Nach der Impfung werden Antigene als potenzielle Krankheitserreger erkannt. Induktion und Transkription zahlreicher Zielgene führt zur Synthese und Freisetzung pyrogener Zytokine in den Blutkreislauf. Diese imitieren die Reaktion einer natürlichen Infektion. Nach Stimulation setzt das Immunsystem eine komplexe Kaskade des genuine Immunsystems in Gang. Entzündungsmediatoren und -metabolite im Blutkreislauf können andere Körpersysteme beeinträchtigen und systemische Nebenwirkungen

hervorrufen. Schließlich wird durch Aktivierung der Mikroglia eine Neuroinflammation verursacht [6].

Über das Auftreten von Enzephalitiden nach einer Impfung mit ChAdOx1 nCoV-19 wird in mehreren öffentlich zugänglichen Datenregistern berichtet (Tab. 2). Insgesamt wurden bisher 102 Enzephalitisfälle bei 106,2 Mio. Impfdosen ChAdOx1 nCoV-19 gemeldet. Anhand der gemeldeten Ereignisse und der in diesem Zeitraum verabreichten Impfungen kann die Inzidenz auf etwa 10 pro 10 Mio. Impfdosen geschätzt werden.

Eine vergleichbare Analyse des mRNA-Impfstoffs des Pharmaunternehmens Pfizer-BioNTech (Comirnaty) ergab nur 32 gemeldete Enzephalitisfälle bei 90,4 Mio. verabreichten Impfdosen. Die geschätzte Inzidenz liegt damit bei etwa 4 von 10 Mio. Impfdosen, signifikant niedriger im Vergleich zu ChAdOx1 nCoV-19 (ChAdOx1 nCoV-19 vs. Comirnaty; Pearson's $\chi^2 = 26,4$; $p < 0,001$).

Es erfolgte eine Gegenüberstellung der Inzidenzen der möglichen postvakzinalen Enzephalitiden mit spontan auftretenden Enzephalitiden ungeklärter Ätiologie. Dafür war die Definition einer vergleichbaren Zeitspanne erforderlich. In den gemeldeten Impfdaten wurde durch das Robert-Koch-Institut ein Auftreten innerhalb von maximal 91 Tagen nach Impfung berichtet, während die EMA und die englischen Registerdaten keine Zeitspan-

ne benannten. Entsprechend der US-Erhebung von 1396 Enzephalitisfällen mit 50,7% aller aufgetretenen Fälle innerhalb von 14 Tagen [8] definierten wir dieses Intervall als relevanten Zeitraum nach erfolgter Impfung. Dies entsprach für die in den öffentlich zugänglichen Datenregistern gemeldeten Fälle nach Impfung mit ChAdOx1 nCoV-19 einer Inzidenz der möglichen postvakzinalen Enzephalitis von 5 pro 10 Mio. Impfdosen.

Dieser Anzahl wurde die zu erwartende Anzahl spontan auftretender Enzephalitiden ungeklärter Ätiologie entsprechend der britischen Studie mit 75 Fällen pro 5 Mio. Einwohner in einem Zeitraum von 2 Jahren gegenübergestellt [4]. Berechnet auf ein Zeitintervall von 14 Tagen und 10 Mio. Personen wäre somit eine Rate spontan auftretender ungeklärter Enzephalitisfälle von 2,9 pro 10 Mio. Personen zu erwarten.

Ein Vergleich zwischen erhobenen Fällen öffentlich zugänglicher Impfdaten mit den Daten einer Studie zu spontan auftretenden Fällen einer Enzephalitis ungeklärter Ätiologie kann als Schätzung der Fälle angesehen werden (Abb. 1). Diese stellt aufgrund der Methodik allerdings keine genaue Analyse dar, was als Limitation dieser Analyse anzusehen ist.

Anzunehmen ist aber, dass nicht alle Fälle gemeldet wurden und daher die tatsächliche Inzidenz der postvakzinalen Enzephalitis höher ist. Eine systematische Erhebung und Meldung mutmaßlicher postvakzinaler Enzephalitiden wäre für eine belastbarere Datenanalyse wünschenswert.

Fazit

Die Komplikation einer Enzephalitis nach einer ChAdOx1 nCoV-19-Impfung ist auf der Basis vorliegender Daten sehr selten. Es finden sich Hinweise, dass das Risiko, eine postvakzinale Enzephalitis zu entwickeln, nach einer Impfung mit ChAdOx1 nCoV-19 leicht erhöht ist. Auch wenn bisher nur der zeitliche Zusammenhang zwischen Impfung und Enzephalitis dargelegt werden kann, sind das gehäufte Auftreten einer Enzephalitis sowie eine unterschiedliche Inzidenz in Abhängigkeit des verwendeten Impfstoffs erkennbar. Eine systematische Erhebung und Meldung auftretender Fälle einer mutmaßlich postvakzinalen Enze-

phalitis wäre für eine belastbarere Datenanalyse wünschenswert. Der Nutzen der Impfung überwiegt eindeutig die Risiken.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Frédéric Zuhorn

Universitätsklinik für Neurologie, Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Campus Bielefeld-Bethel Burgsteig 13, 33617 Bielefeld, Deutschland frederic.zuhorn@evkb.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Zuhorn, T. Graf, R. Klingebiel, W.-R. Schäbitz und A. Rogalewski geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Von allen drei Patienten erhielten wir die schriftliche Einverständniserklärung, dass die Beschreibungen der Erkrankung und die Abbildungen anonym veröffentlicht werden dürfen.

Literatur

1. Berlit P, Bösel J, Gahn G et al (2020) "Neurological manifestations of COVID-19"—guideline of the German society of neurology. *Neurol Res Pract* 21(2):1–14. <https://doi.org/10.1186/S42466-020-00097-7>
2. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S et al (2021) T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med* 27:270–278. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01194-5>
3. Graf T, Thiele T, Klingebiel R et al (2021) Immediate high-dose intravenous immunoglobulins followed by direct thrombin-inhibitor treatment is crucial for survival in Sars-Covid-19-adenoviral vector vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia VITT with cerebral sinus venous and portal vein thrombosis. *J Neurol*. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10599-2>
4. Granerod J, Ambrose H, Davies N et al (2010) Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 10:835–844. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70222-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70222-X)
5. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al (2021) Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2104840>
6. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G et al (2019) The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines* 4:39. <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0132-6>
7. Leven Y, Bösel J (2021) Neurological manifestations of COVID-19—an approach to categories of pathology. *Neurol Res Pract* 3(1):39. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00138-9>
8. Al Qudah Z, Abukwaik W, Patel H, Souayah N (2012) Encephalitis after vaccination in United States. A report from the CDC/FDA vaccine adverse event reporting system. [1990–2010]. *Neurology* 78:P03.151
9. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE et al (2021) Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2104882>
10. Zuhorn F, Graf T, Klingebiel R et al (2021) Postvaccinal encephalitis after ChAdOx1 nCov-19. *Ann Neurol*. <https://doi.org/10.1002/ANA.26182>
11. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center (2021) COVID-19 map. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Zugegriffen: 9. Sept. 2021

Hier steht eine Anzeige.