



Teilnehmen und Punkte sammeln unter: [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME)

© Andreas Arnold / dpa pool / dpa / picture alliance

Pandemie

Neurologische Nebenwirkungen der COVID-19-Impfung

Hans-Christoph Diener – Essen, Peter Berlit – Berlin, Christian Gerloff – Hamburg, Dagny Holle-Lee – Essen, Tobias Kurth – Berlin, Jörg Schulz – Aachen

Nach einer Impfung gegen COVID-19 kann es in extrem seltenen Fällen zu neurologischen Komplikationen kommen. Ein ursächlicher Zusammenhang ist belegt zwischen der Anwendung von Vektorimpfstoffen und der Auslösung einer immuninduzierten thrombotischen Thrombozytopenie mit Sinus- und Hirnvenenthrombosen. Weitere mögliche neurologische Komplikationen nach COVID-19-Impfung mit Vektorimpfstoffen sind ischämische Hirninfarkte und Hirnblutungen, das Guillain-Barré-Syndrom, Fazialisparesen und Enzephalomyelitiden. Nach mRNA-Impfstoffen kann es in seltenen Fällen zu einer Myokarditis, einer Perikarditis oder zu Fazialisparesen kommen.

Impfungen gegen COVID-19 sind eine zentrale Maßnahme, der COVID-19-Pandemie Einhalt zu gebieten. Die rasche Entwicklung der Impfstoffe und ihre Wirksamkeit sind ein großartiger biomedizinischer Erfolg. Bisher sind mehrere 100 Millionen Impfdosen weltweit verabreicht worden und die Impfstoffe haben sich nicht nur in Studien, sondern auch in der täglichen Praxis als effektiv und äußerst sicher erwiesen. Wie bei anderen Impfstoffen auch, werden seltene Impfreaktionen beobachtet. Dazu zählen das Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Schädi-

gungen des Plexus brachialis oder lumbosacralis, Hirnnervenläsionen (unter anderem periphere Fazialisparesen), Enzephalitiden, Myelitiden und Myositiden. Diese wurden allerdings nicht gehäuft nach Impfungen mit mRNA-Impfstoffen beobachtet [1]. Bald nach Beginn der Vakzinierung wurde über ein erhöhtes Auftreten von Sinus- und Hirnvenenthrombosen (SHVT) berichtet. Klinische und laborchemische Untersuchungen haben gezeigt, dass eine erhöhte Inzidenz nur nach den Vektorimpfstoffen Vaxzevria (ChAdOx1 nCoV-19) von AstraZeneca

und dem COVID-19-Impfstoff Janssen (Ad26.COV2.S) von Johnson & Johnson auftritt. Verantwortlich dafür ist ein neuer pathophysiologischer Mechanismus, die vakzininduzierte immunologische thrombotische Thrombozytopenie, bei der es zu einer Aktivierung von Thrombozyten durch induzierte Plättchenfaktor 4 (PF4)-Antikörper-Bildung mit nachfolgender Thrombozytopenie kommt. Zur Diagnose führen für eine SHVT typische klinische Symptome zwei bis 30 Tage nach Impfung, erhöhte D-Dimere, der CT- oder MR-angiografische Nachweis einer SHVT, der Nachweis einer Thrombozytopenie, positive PF4-Antikörper und ein pathologischer Thrombozytenfunktionstest.

SHVT nach COVID-19-Impfung

Im August 2021 waren in der europäischen Union (EU) vier Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 zugelassen: zwei basierend auf mRNA-Technologie, Comirnaty (BNT162b2) von BioNTech und Spikevax (mRNA-1273) von Moderna Biotech, und zwei basierend auf Adenovirus-Vektor-Technologie, ChAdOx1 nCoV-19 und Ad26.COV2.S. Ab Anfang 2021 wurden die ersten Fälle von SHVT nach Impfungen mit den beiden Vektorimpfstoffen berichtet.

Die Inzidenz von Venenthrombosen nach COVID-19-Impfung wird derzeit mit 1:125.000 bis 1:1 Millionen geimpften Fällen geschätzt. Dabei gibt es eine Häufung von zerebralen Sinusvenenthrombosen und abdominalen venösen Thrombosen. Anfang April 2021 wurden 79 Berichte über Thrombosen mit einer Thrombozytopenie, davon 44 SHVT und 35 Thrombosen anderer großer Venen bei insgesamt 20,2 Millionen Dosen des COVID-19-Impfstoffs ChAdOx1 nCoV-19 in Großbritannien (UK) von der Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency registriert (<https://go.sn.pub/F8oCZ6>). Dies entspricht einer Inzidenz von 1:250.000. Fünf Thromboseverdachtsfälle bei 400.000 Injektionen und 23 Fälle bei 2,7 Millionen Injektionen wurden jeweils in den Niederlanden und in Frankreich registriert. In Dänemark und Norwegen wurden bis Ende März 2021 sieben SHVT bei 281.264 mit ChAdOx1 nCoV-19 geimpften Personen gemeldet [2]. Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA erfasste bis April 2021 222 Fälle einer SHVT bei geschätzt 34 Millionen mit ChAdOx1 nCoV-19 geimpften Personen. Dies entspricht einer Inzidenz von 1:150.000 (<https://go.sn.pub/I9qUy8>). In Norwegen traten nach Impfung mit ChAdOx1 nCoV-19 bei Angestellten im Gesundheitswesen fünf Fälle einer SHVT auf. Alle Patienten hatten eine Thrombozytopenie und hohe Titer von Antikörpern gegen PF4 [3]. In den USA wurde bei zwölf Patienten eine SHVT nach einer Impfung mit Ad26.COV2.S beobachtet [4].

Bis zum 1. August 2021 wurden laut Angaben des Robert-Koch-Instituts in Deutschland 92.376.787 Impfungen durchgeführt, davon 68.962.481 Impfungen mit BNT162b2, 8.506.260 Impfungen mit

mRNA-1273, 12.491.937 Impfungen mit ChAdOx1 nCoV-19 und 2.416.109 Impfungen mit Ad26.COV2.S (<https://go.sn.pub/cLwr1g>). Zu diesem Zeitpunkt wurden dem Paul-Ehrlich-Institut für ChAdOx1 nCoV-19 insgesamt 175 Fälle einer Thrombose mit Thrombozytopenie berichtet. Dabei handelte es sich um 102 Frauen und 72 Männer. Nach Impfung mit Ad26.COV2.S wurden 13 Fälle gemeldet, davon drei Frauen und neun Männer. Eine Befragung aller Kliniken für Neurologie in Deutschland identifizierte bis Mitte April 2021 45 Fälle von SHVT nach COVID-19-Impfung [5]. Von den SHVT-Patienten waren 35 (77,8 %) weiblich, und 36 (80,0 %) unter 60 Jahre alt. 53 Ereignisse wurden nach der Impfung mit ChAdOx1 nCoV-19 (85,5 %), neun nach der BNT162b2-Impfung (14,5 %) und keines nach der mRNA-1273-Impfung beobachtet. Nach 7.126.434 ersten Impfstoffdosen betrug die Inzidenzrate von SHVT innerhalb eines Monats nach Verabreichung der ersten Dosis 0,55 (95 %-Konfidenzintervall [KI], 0,38–0,78) pro 100.000 Personenmonate (was einem Risiko für SHVT innerhalb der ersten 31 Tage von 0,55 pro 100.000 Personen entspricht) für alle Impfstoffe und 1,52 (1,00–2,21) für ChAdOx1 nCoV-19 (nach 2.320.535 ChAdOx1 nCoV-19-Erstdosen). Das bereinigte Inzidenzratenverhältnis betrug 9,68 (3,46–34,98) für ChAdOx1 nCoV-19 im Vergleich zu mRNA-basierten Impfstoffen und 3,14 (1,22–10,65) für Frauen im Vergleich zu Männern. Bei 26/45 Patienten mit SHVT (57,8 %) wurde eine vakzininduzierte immunologische thrombotische Thrombozytopenie (VITT) als hochwahrscheinlich eingestuft. Eine signifikant unterschiedliche Altersabhängigkeit bestand nicht, eine VITT trat auch bei Geimpften über 60 Jahren auf.

Die Inzidenzen einer SHVT nach COVID-19-Impfung müssen in Relation gesehen werden zur Rate von spontanen SHVT und dem Risiko einer SHVT bei COVID-19. Spontane SHVT traten in den USA im Jahr 2018 in einer Häufigkeit von 2,4 pro 1 Millionen auf [6]. Das geschätzte Risiko einer impfungsinduzierten SHVT liegt zwischen 1:150.000 und 1:470.000 [7]. Das Risiko einer SHVT nach einer COVID-19-Erkrankung wird bei 537.913 betroffenen Patienten mit 1:25.000 angegeben [8] und das Risiko nach COVID-19-Impfung mit Vektorimpfstoffen mit 1:250.000. Nach einer Influenzaimpfung besteht kein erhöhtes Risiko [9].

Zusammengefasst gibt es einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Impfung mit einem Vektorimpfstoff und der Entwicklung von zerebralen Sinusvenenthrombosen. Das absolute Risiko ist allerdings sehr gering. Das Risiko ist bei Frauen höher als bei Männern. Hier muss auch berücksichtigt werden dass das Risiko eine Sinusvenenthrombose zu erleiden, bei Patienten die sich mit COVID-19 infizieren, um den Faktor 10 erhöht ist gegenüber der Spontanerkrankungsrate [10].

Das klinische Bild der zerebralen Sinusvenenthrombosen nach COVID-19-Impfung unterschei-

Eine Befragung aller Kliniken für Neurologie in Deutschland identifizierte bis Mitte April 2021 45 Fälle von SHVT nach COVID-19-Impfung. Bei 57,8 % von ihnen wurde eine vakzininduzierte immunologische thrombotische Thrombozytopenie (VITT) als hochwahrscheinlich eingestuft.

Das Risiko einer CSVT nach einer COVID-19-Erkrankung wird bei 537.913 betroffenen Patienten mit 1:25.000 angegeben, das Risiko nach COVID-19-Impfung mit Vektorimpfstoffen mit 1:250.000.

Es gibt einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Impfung mit einem Vektorimpfstoff und der Entwicklung von SHVT. Das absolute Risiko ist allerdings sehr gering.

Wenn bei Patienten nach einer COVID-19-Impfung mit einem Vektorimpfstoff zunehmende Kopfschmerzen auftreten, sollte die Zahl der Thrombozyten untersucht werden. Bei einer Thrombozytopenie muss gezielt nach PF4-Antikörpern gesucht werden, und bei Verdacht auf eine SHVT eine MRT erfolgen.

det sich nicht von dem spontaner SHVT [11]. Im Mittel vergehen neun Tage zwischen der Impfung und dem Beginn der Symptomatik. Leitsymptom sind zunehmende Kopfschmerzen gefolgt von fokalen neurologischen Ausfällen und epileptischen Anfällen. Bei der Hälfte der Patienten kommt es im Rahmen der Sinusthrombose zu intrazerebralen Blutungen. Wichtige Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang sind petechiale Hautblutungen, venöse Thrombosen in anderen Stromgebieten und eine Thrombozytopenie.

Eine Literaturrecherche (Stand Juli 2021) fand zwölf Publikationen, die die klinischen Merkmale von 36 Patienten mit SHVT und VITT nach der ChAdOx1 nCoV-19 Impfung beschrieben. Darüber hinaus wurden zwei Artikel gefunden, in denen 13 Patienten mit SHVT und VITT nach Impfung mit Ad26.COV2.S beschrieben wurden [12]. Die meisten der Patienten waren weiblich. Die Symptome traten innerhalb einer Woche nach der ersten Impfdosis auf (Spanne 4–19 Tage). Persistierende Kopfschmerzen waren das häufigste Symptom. Intrazerebrale Blutungen und/oder Subarachnoidalblutungen (SAH) fanden sich bei 49 % der Patienten. Die Thrombozytenzahl der Patienten lag zwischen 5 und 127 Zellen pro nl, der PF4-IgG-Assay war in der Mehrzahl der gemeldeten Fälle positiv. Von den 49 Patienten mit SHVT starben 19 Patienten (39 %) aufgrund von Komplikationen der SHVT und VITT.

Eine Studie aus UK beschrieb 95 Patienten mit einer SHVT nach COVID-19-Impfung, davon hatten 70 eine VITT und 25 nicht [13]. Tod oder Pflegebedürftigkeit traten bei Patienten mit VITT-assoziiert zerebraler Venenthrombose häufiger auf (33/70 = 47 %) als bei der Kontrollgruppe ohne VITT (4/25 = 16 %; $p=0,0061$). Diese Komplikation trat bei Patienten mit VITT, die intravenöses Immunglobulin erhielten (22/55 = 40 %) seltener auf, als bei Patienten, die kein Immunglobulin erhielten (11/15 = 73 %; $p=0,022$).

Als Ursache der SHVT nach ChAdOx1 nCoV-19- (und vermutlich auch Ad26.COV2.S-) Impfung wurde durch die Greifswalder Arbeitsgruppe um Andreas Greinacher ein neuer Pathomechanismus entdeckt [14]. Durch die Impfung kommt es im Rahmen einer entzündlichen Reaktion und Immunstimulation zu einer Antikörperbildung gegen Plättchenantigene. Diese Antikörper induzieren dann unabhängig von Heparin über den Fc-Rezeptor eine massive Thrombozytenaktivierung in Analogie zu, aber nicht identisch mit der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT). In dieser ersten Arbeit waren von den elf untersuchten Patienten neun Frauen, mit einem medianen Alter von 36 Jahren. In einem Zeitraum von fünf bis 16 Tagen nach der Impfung traten bei den Patientinnen ein oder mehrere thrombotische Ereignisse auf. Neun Patienten hatten eine SHVT. Alle Patienten, die positiv auf Antikörper gegen PF4 testeten, waren positiv im Thrombozyten-Aktivierungs-Assay in der Anwesenheit von PF4 und unab-

hängig von Heparin. Die Thrombozytenaktivierung wurde gehemmt durch Heparin, Fc-Rezeptor-blockierende monoklonale Antikörper und Immunglobuline. Es muss angemerkt werden, dass nicht alle Schnelltests zur Detektion von PF4-Antikörpern, die für die Diagnose einer HIT entwickelt wurden, die vakzininduzierten Antikörper nachweisen, sondern sensitive ELISA verwendet werden müssen. Ähnliche Befunde wurden von einer Arbeitsgruppe aus Norwegen bei fünf Patienten [3] und aus Großbritannien an 23 Patienten beschrieben [15]. Diese Form der Gerinnungsstörung wird VITT genannt [16, 17].

Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie

Wenn bei Patienten nach COVID-19-Impfung mit einem Vektorimpfstoff zunehmende Kopfschmerzen auftreten, sollte nach einer neurologischen Untersuchung zunächst die Zahl der Thrombozyten untersucht werden. Wenn eine Thrombozytopenie vorliegt, muss unmittelbar ein CT mit CT-Angiografie oder ein MRT mit MR-Venografie zum Ausschluss einer Sinusvenenthrombose durchgeführt werden. Parallel dazu müssen die entsprechenden Laboruntersuchungen veranlasst werden: Gerinnungstests mit Quick, PTT, Fibrinogen und D-Dimeren sowie die Bestimmung von Antikörpern gegen PF4 mittels ELISA und möglichst auch mit einem funktionellen Plättchenaktivierungstest, der die höchste Spezifität für eine VITT hat.

Die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung hat Empfehlungen zum Management der VITT publiziert (<https://gth-online.org/stabsstelleleitlinien/>). Darüber hinaus gibt es auch Empfehlungen anderer Fachgesellschaften [18, 19]. Bis zum Ausschluss einer VITT sollte auf eine Antikoagulation mit Heparinen verzichtet und auf alternative, HIT-kompatible Präparate ausgewichen werden. Hier kommen Argatroban, Bivalirudin, Fondaparinux oder direkte orale Antikoagulantien (DOAK) in Betracht (►Tab. 1). Bei Patienten mit gesicherter VITT SHVT kann der prothrombotische Pathomechanismus sehr wahrscheinlich durch die Gabe von hoch dosierten intravenösen Immunglobulinen (IVIg), zum Beispiel in einer Dosierung von 1 g/kg Körpergewicht (KG) pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, oder 0,4 g/kg KG pro Tag für fünf Tage unterbrochen werden [20, 21]. Zusätzlich werden Glukokortikoide empfohlen. Bei Patienten, bei denen Immunglobuline nicht oder nicht ausreichend wirksam sind, kann auch eine Plasmapherese durchgeführt werden [22].

Wenn Antikoagulation und IVIg-Gabe rechtzeitig erfolgen, können die thrombotischen Komplikationen sogar verhindert werden. An der Charité in Berlin stellten sich elf Patienten fünf bis 18 Tage nach der ChAdOx1 nCoV-19-Impfung mit starken Kopfschmerzen vor, ohne dass eine SHVT vorlag [23]. Alle Patienten wiesen aber eine Thrombozytopenie, hohe D-Dimer-Werte und hohe Werte von Anti-

PF4-Heparin-IgG-Antikörpern auf. Während der Nachbeobachtung traten bei drei erst mit Verzögerung therapierten Patienten intrakranielle Blutungen auf, die radiologisch durch eine neu aufgetretene SHVT zu erklären waren. Bei allen anderen konnte durch die sofort eingeleitete Behandlung Thrombosen verhindert werden. Wenn bei Patienten, die sich mit starken Kopfschmerzen vorstellen, die Blutuntersuchungen eine Thrombozytopenie und den Nachweis von Anti-PF4-Heparin-IgG-Antikörpern ergeben, sollte sofort die gezielte Diagnostik und Therapie erfolgen. Eine VITT wird durch mRNA-Impfstoffe nicht induziert. Die Inzidenz einer SHVT ist im ersten Monat nach ChAdOx1 nCoV-19-Impfung zirka zehnfach höher als nach Impfung mit einem mRNA-Impfstoff. Die Sicherheit der Impfstoffe muss allerdings abgewogen werden gegenüber dem Auftreten einer SVHT während einer COVID-19-Erkrankung. Insgesamt beträgt die Inzidenz einer SVHT nach Impfung circa 5:1 Millionen Impfdosen. Demgegenüber tritt eine SVHT in circa 40:1 Millionen an COVID-19 Erkrankten auf.

Ischämische Schlaganfälle und primäre intrazerebrale Blutungen

Nach über sieben Millionen ersten Impfstoffdosen (alle Impfstoffe) wurden in einer Befragung aller deutschen neurologischen Kliniken neun primäre ischämische Schlaganfälle und vier primäre intrazerebrale Blutungen (ICB) berichtet, davon ein ischämischer Infarkt nach Impfung mit BNT162b, alle anderen Ereignisse nach Impfung mit ChAdOx1 nCoV-19 [25]. Schulz et al. entwickelten ein Klassifizierungssystem, dass die folgenden Kriterien verwendet, um jedes Ereignis nach der Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs mit der COVID-19-Impfung zu bewerten [25]:

1. Zeitspanne seit der letzten Verabreichung der Impfung zwischen einem und 16 Tagen,
 2. Thrombozytopenie (< 150/nl) oder relative Thrombozytopenie (Rückgang der Thrombozyten um mindestens 50%),
 3. Positiver Enzym-Immunoassay zum Nachweis von PF4-Polyanion-Antikörpern,
 4. Positive modifizierte (PF4-verstärkter) Thrombozyten-Aktivierungs-Assay (VITT-Funktionstest).
- Jedes Kriterium wurde mit einem Punkt bewertet. Alle Fälle wurden von vier Mitgliedern der Task Force eingehend bewertet. Fälle, die die Kriterien 1 und 2 erfüllten, bei denen aber keine Testergebnisse für die Kriterien 3 und 4 vorlagen, wurden mit der Note 2+ bewertet. Eine Punktzahl von 2+ und höher wurde als hochgradig wahrscheinliche VITT bewertet.

Fünf der Patienten mit ischämischen Schlaganfällen wurden als „embolisch“ klassifiziert und hatten einen VITT-Score > 2 (alle nach ChAdOx1 nCoV-19), vier dieser Patienten erfüllten alle vier Kriterien für die Diagnose einer VITT. Auch zwei der Patienten mit ICB hatten einen VITT-Score > 2, einer davon erfüllte alle Kriterien für die Diagnose VITT. In bei-

T1 Antikoagulation bei SVHT nach COVID-19 Impfung (mod. nach [18, 23])

Medikament	Dosis	Monitoring	Dauer
Argatroban	0,5–2 µg/kg/min i.v.	aPTT	Maximal 14 Tage
Bivalirudin	Bolus 0,75 mg/kg/ dann 1,75 mg/kg/ Stunde i.v.	aPTT	Bis zur Umstellung auf orale Medikation
Fondaparinux	5–10 mg/24 Stunden	Thrombozyten	Maximal drei Monate
Rivaroxaban	15 mg alle 12 Stunden	Thrombozyten	Nach drei Wochen auf 20 mg erhöhen
Apixaban	10 mg alle 12 Stunden	Thrombozyten	Nach Tag 8,5 mg alle 12 Stunden

den Gruppen war in der Schnittbildgebung keine begleitende (oder auslösende) Thrombose zerebraler Venen oder Sinus nachweisbar.

Aus Norwegen wurde eine raumfordernde intrazerebrale Blutung eine Woche nach ChAdOx1 nCoV-19-Impfung bei einer etwa 30-jährigen Frau berichtet. Der Verlauf war fatal, in der Autopsie wurden dann aber doch kleine Thromben im Sinus transversus gefunden, PF4-Antikörper waren ebenfalls nachweisbar, sodass es sich hierbei um eine VITT mit sekundärer Einblutung gehandelt haben dürfte [26]. Die (Mikro)-Thromben im Sinus waren bei der norwegischen Patientin erst bei einem „second look“ autopsisch festgestellt worden; es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass auch bei den in Deutschland per CT oder MRT festgestellten ICB Mikrothromben vorlagen, die im In-vivo-Imaging auflösungsbedingt nicht nachweisbar waren.

Eindeutiger scheint ein ischämischer Schlaganfall durch Verschluss der linken A. cerebri media (NIHSS 20), der aus Slowenien bei einer 51-jährigen Patientin sieben Tage nach Impfung mit ChAdOx1 nCoV-19 berichtet wurde, da sowohl eine Thrombozytopenie als auch PF4-Antikörper nachweisbar waren. Die Patientin wurde aufgrund der Thrombozytopenie nicht lysiert, sondern direkt mechanisch thrombektomiert, offensichtlich mit exzellentem Ergebnis im Follow-Up nach drei Monaten (NIHSS 1, mRS 1) [27]. Weitere Fallberichte gehen in dieselbe Richtung [28, 29, 30]; intrazerebrale arterielle Thrombembolien im Kontext einer VITT müssen in die differenzialdiagnostischen Überlegungen mit einbezogen werden.

Zusammengefasst gibt es also vereinzelte Hinweise, dass eine VITT auch Thrombosen in arteriellen hirnersorgenden Arterien verursachen kann. Vor dem Hintergrund der viel höheren spontanen Inzidenzen von ischämischen Schlaganfällen und VITT-unabhängigen primären ICB [31] kann aber eine vakzinationsassoziierte Häufung dieser Erkrankungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht belegt werden. Im Melderegister des Paul-Ehrlich-Instituts (Stand 20.9.2021) sind < 0,1 % ischämischen Schlaganfälle (ohne genauere Spezifikation) dokumentiert, also auch kein Hinweis auf eine auffällige Häufung. Dennoch erscheint es aufgrund der verfügbaren thera-

Es gibt vereinzelte Hinweise, dass eine VITT auch Thrombosen in arteriellen hirnersorgenden Arterien verursachen kann. Vor dem Hintergrund der viel höheren spontanen Inzidenzen ischämischer Schlaganfälle und VITT-unabhängiger primären ICB kann aber eine vakzinationsassoziierte Häufung dieser Erkrankungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht belegt werden.

peutischen Optionen bei VITT sinnvoll, darauf zu achten, ob bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder ICB in zeitlicher Nähe zu einer Vektorbasierten COVID-Impfung eine Thrombozytopenie vorliegt, um dann gegebenenfalls weitergehende Diagnostik in Richtung VITT einzuleiten.

Guillain-Barré-Syndrom

Zu den anerkannten Vakzin-assoziierten neurologischen Syndromen zählen das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) nach Schweine-Influenza (A/New Jersey/76)-Vakzine in 1976–1977 und nach Influenza A-(H1N1)-Impfung 2009. Als Mechanismus wird molekulare Mimikry in Bezug auf kreuzreagierende Antikörper gegen Ganglioside angenommen [32, 33, 34].

In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurde gezeigt, dass das Risiko eines GBS in Verbindung mit der Influenza-Impfung allgemein nicht erhöht war. Im Gegenteil nahm die Wahrscheinlichkeit des Krankheitsbildes durch die Impfungen insgesamt um 88 % ab, weil es zu weniger Infektionen der oberen Luftwege gekommen ist [35].

Hintergrundinzidenzen

Mit dem Ziel, mögliche Komplikationen nach COVID-19-Impfung besser einordnen zu können, hat ein internationales Team von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern die Hintergrundinzidenzen für 15 verschiedene Erkrankungen ermittelt, die bei der Impfung gegen SARS-CoV-2 als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) gelten [36]. Dazu werteten sie 13 Datenbanken aus acht Ländern auf vier Kontinenten aus. Je nach Datenbasis, aber auch alters- und geschlechtsabhängig, variierten die Inzidenzen teilweise stark. Dabei wurden im Rahmen der Pharmakovigilanz nach COVID-19-Impfung folgende neurologische AESI ermittelt: Schlaganfall, Fazialisparese, Narkolepsie, GBS, transverse Myelitis und Enzephalomyelitis einschließlich der akuten disseminierten Enzephalomyelitis. Auf Basis elektronischer Gesundheitsakten und gesundheitsbezogener Verwaltungsdaten, unter anderem auch aus Deutschland, wurden historische Datensätze von über 126 Millionen Menschen aus den Jahren 2016–2018 ausgewertet. Voraussetzung war, dass Beobachtungsdaten über jeweils 365 Tage vorlagen. Auffällig war eine große Variabilität der Inzidenzen abhängig vom Alter und Geschlecht, was verdeutlicht, wie wichtig es ist, danach zu stratifizieren. So nahmen etwa die Inzidenzen von kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie erwartungsgemäß mit dem Alter zu. Ähnlich war es beim GBS und bei der Fazialisparese, während eine Narkolepsie eher bei jüngeren Menschen beobachtet wurden. Gleichzeitig zeigten sich aber teils erhebliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Datenbasen. Fazialis paresen bei Menschen über 65 Jahren hatten nach Daten aus Italien eine Inzidenz von 4,6 pro 100.000 Personenjah-

re, nach US-Daten aber eine von 174 pro 100.000 Personenjahre. Bei Narkolepsien waren es in der Altersgruppe von 25–64 Jahren 31–38 pro 100.000 Personenjahre nach US-Daten, aber nur 0,2–2,5 pro 100.000 Personenjahre bei Menschen gleichen Alters nach europäischen Daten. Da diese Heterogenität zu systematischen Fehlern führen kann, sollten für die Einordnung von Impfnebenwirkungs- und Hintergrundraten möglichst die jeweils gleichen Datenbasen verwendet werden. Die spezifischen Schätzungen aus der Studie sind als interaktive Web-Applikation frei zugänglich und können dort nach Geschlecht, Alter und Datenbasis gefiltert werden.

Beurteilung von Kausalzusammenhängen

Für die Beurteilung eines möglichen Kausalzusammenhangs zwischen Impfung und GBS müssen die Hintergrundinzidenzen bedacht werden [37]: In Deutschland beträgt die Inzidenz des GBS 1,6–1,9 pro 100.000 Einwohner. Bei 83 Millionen Einwohnern treten in Deutschland jährlich 1.300–1.570 GBS-Fälle auf. Wenn in sechs Monaten 50 % der Bevölkerung geimpft werden, sind in dieser Population rein statistisch 325–392 GBS-Fälle zu erwarten.

Beschriebene Fälle

Ein GBS wurde im aktiven Arm des ENSEMBLE-Trials (NCT045505722) beschrieben, zehn Tage nach der Erstimpfung mit der Ad26.COV2.S [38].

In einem Zeitraum von vier Wochen zwischen Mitte März und Mitte April 2021 wurde in drei Distrikten des indischen Bundesstaats Kerala bei sieben Menschen binnen zwei Wochen nach Erstimpfung mit ChAdOx1-S ein GBS beobachtet [39]. Die Inzidenz war mit 5,8 pro Millionen Menschen in dieser Gruppe etwa 1,4- bis 10-mal so hoch wie es in diesem Zeitraum sonst zu erwarten gewesen wäre. Die Patienten befanden sich in ihrer fünften bis siebten Lebensdekade, sechs waren Frauen. Alle hatten ein GBS mit beidseitiger Fazialisparese, eine Symptomatik, die sonst bei weniger als 20 % der GBS-Erkrankungen vorkommt. 57 % hatten auch andere Hirnnervenbeteiligungen, was in Indien bislang bei weniger als 5 % der GBS-Fälle beobachtet worden war. Alle sieben Betroffenen entwickelten eine Areflexie und Tetraparese, sechs mussten maschinell beatmet werden.

In UK wurden vier Männer im Alter zwischen 20 und 57 Jahren beobachtet, die eine beidseitige Fazialisparese und Parästhesien 11–22 Tage nach der ersten Impfdosis der vektorbasierten Vakzine ChAdOx1 nCoV-19 entwickelten [40]. Die Symptome besserten sich bei zwei Betroffenen unter der Therapie mit 60 mg/Tag Prednisolon über fünf Tage, bei einem nach Gabe von intravenösen Immunglobulinen und bei einem spontan. Weder in der PCR aus dem Nasopharynx-Abstrich noch aus serologischen Antikörpertests, dem Röntgenbild des Thorax oder der Anamnese ergaben sich Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Infektion. Serologische und Liquoruntersuchungen auf andere mögliche infektiöse Auslöser der

Bislang lässt sich ein Kausalzusammenhang zwischen COVID-19-Impfstoffen und GBS nicht belegen.

Fazialisparenen fielen negativ aus. Auch in den USA wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer COVID-19-Impfung mit dem vektorbasierten Impfstoff Ad26.COV2.S beschrieben [41].

Bislang lässt sich ein Kausalzusammenhang zwischen COVID-19-Impfstoffen und GBS nicht belegen. Interessant ist die häufiger beschriebene Manifestation mit bilateraler Fazialisparese als möglicher GBS-Variante in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung.

Enzephalomyelitis

Als mögliche Impfnebenwirkung der COVID-19-Impfungen werden die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), die transverse Myelitis und die Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankung (NMOSD) diskutiert. Eine Myelitis trat acht Tage nach der ersten Dosis der vektorbasierten Vakzine ChAdOx1 nCoV-19 auf [42, 43]. Während der ChAdOx1 nCoV-19-Zulassungsstudie trat eine transverse Myelitis zweimal auf: zehn Tage nach ChAdOx1 nCoV-19-Erstimpfung und 14 Tage nach der Zweitimpfung. Im ersten Fall handelte es sich allerdings vermutlich um die Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose (MS) [44].

Multiple Sklerose

In einer Kasuistik wird über eine möglicherweise vakzinassozierte MS-Erstmanifestation nach mRNA-Impfung (BNT162b2) berichtet [45]. Eine 28-jährige Frau entwickelte sechs Tage nach der zunächst gut vertragenen Impfung neuropathische Schmerzen und sensible Störungen (unterhalb Th 6) sowie eine Parese des linken Beines. Im MRT zeigten sich eine Läsion auf der Höhe Th 6, entsprechend einer Myelitis, sowie multiple disseminierte zerebrale Läsionen. Im Liquor bestand eine milde Pleozytose, oligoklonale Banden wurden nachgewiesen. Nach zwei Hochdosis-Glukokortikoid-Zyklen wurde wegen unvollständiger Remission eine Plasmaaustauschtherapie begonnen, was zur weiteren Besserung führte. Im vorliegenden Fall sei es praktisch unmöglich, zu unterscheiden, so die Autoren, ob die Impfung an der MS-Erstmanifestation beteiligt war oder es sich um eine reine zeitliche Koinzidenz gehandelt hat. Bei einer positiven MS-Familienanamnese (Cousin) halten die Autoren eine vorbestehende, subklinische inflammatorische Erkrankung des ZNS für wahrscheinlich.

NMOSD

In China wurde erstmals das Auftreten einer NMOSD im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe einer inaktivierten SARS-CoV-2-Vakzine, die bislang in der EU noch nicht zugelassen ist, beschrieben [46]. Bei der zuvor gesunden Frau traten drei Tage nach der ersten Impfung leichtes Fieber, Erbrechen, Diarrhoen und Husten auf. Unter symptomatischer Behandlung entwickelten sich über zwei Monate zunehmend Übelkeit, Schwindel und Gang-

unsicherheit. Die neurologische Untersuchung ergab einen abgeschwächten Rachenreflex und eine Tetraparese. Im zerebralen MRT zeigten sich Läsionen in der Area postrema sowie bilateral im Hypothalamus. Antikörper-Untersuchungen im Serum waren positiv für Aquaporin-4, ANA, SSA, SSB, Ro-52 und p-ANCA. Die Einordnung des Krankheitsbildes erfolgte als Aquaporin-4-Antikörper-positive NMOSD mit systemischer Autoimmunitätsreaktion. Nach einer Kortikoid-Stoßtherapie bildeten sich die Symptome weitgehend zurück.

Eine 40-jährige deutsche Patientin, die seit 21 Jahren an einer schubförmig remittierenden MS (RRMS) litt, entwickelte zwei Wochen nach Impfung mit ChAdOx1 nCoV-19 ein der NMOSD ähnliches Bild, das nach Ansicht der Autoren mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die Impfung ausgelöst wurde [47]. Die Patientin wurde bei stabilem Krankheitsverlauf acht Tage nach Gabe von Natalizumab mit dem vektorbasierten Impfstoff ChAdOx1 nCoV-19 geimpft. Zwei Wochen nach der Vakzinierung kam es zu Sehstörungen, 48 Stunden später zu einem beidseitigen Visusverlust. Zwei Tage nach Erblindung kamen Rückenschmerzen, Lähmungen und Taubheitsgefühl in den Beinen hinzu. Am Tag drei nach Symptombeginn war die Patientin vollständig erblindet und die Parese hatte sich zu einer Paraplegie entwickelt. MR-tomografisch wurden eine longitudinale thorakale Myelitis und eine Affektion des Chiasmata nachgewiesen.

Zur Therapie wurden Kortikoide, Immunadsorption und Plasmapherese eingesetzt, was die Visusminderung etwas verbesserte, eine vollständige Querschnittlähmung ab Th 5 blieb jedoch bestehen. Es gab keinen Hinweis auf eine vorbestehende, unerkannte NMOSD. Natalizumab als Auslöser ist in diesem Fall unwahrscheinlich, da die Patientin bereits über zehn Jahre problemlos mit dem Antikörper behandelt worden war. Die Autoren spekulieren, dass die intendierte B-Zellantwort auf den vektorbasierten Impfstoff womöglich den Krankheitsprozess angestoßen haben könnte.

MS-Schubrisiko

Ein erhöhtes Schubrisiko wurde bei MS-Patienten nach Gabe der BNT162b2-Vakzine über einen medianen Follow-up von 20 bis 38 Tagen weder nach der Erstdosis noch nach der Zweitgabe gesehen [48]. Häufiger sind hingegen Berichte über die Auslösung von MS-Schüben durch die COVID-19-Infektion selbst [49, 50].

Fazialisparese

Es liegen mehrere Fallberichte zu uni- und bilateralen Fazialisparenen in zeitlichem Zusammenhang mit einer COVID-19-Impfung vor. Auch in den präklinischen Studien sowohl für BNT162b2 als auch für mRNA-1273 wurden Fälle von Fazialisparenen im Verum-, nicht aber im Kontrollarm berichtet (4 vs. 0 bei BNT162b2; 3 vs. 0 bei mRNA-1273) [51].

Letztlich ist für die Fazialisparese ein kausaler Zusammenhang mit einer COVID-19-Impfung vor dem Hintergrund der nicht geringen spontanen, impfungsunabhängigen Inzidenz, schwer zu beweisen.

Letztlich ist für die Fazialisparese ein kausaler Zusammenhang mit einer COVID-19-Impfung vor dem Hintergrund der nicht geringen spontanen, impfungsunabhängigen Inzidenz, schwer zu beweisen.

In seltenen Fällen kann es nach einer COVID-19 Impfung zu „new daily persistent headache“ kommen.

Starke Kopfschmerzen, die sich einige Tage nach der COVID-19-Impfung einstellen, sollten als ein nicht zu unterschätztes Warnsyndrom einer VITT gelten.

Eine impfungsassoziierte Fazialisparese wurde in der Vergangenheit auch für andere Impfstoffe konstatiert (Influenza, Meningokokken) [52, 53, 54] und ist nicht unplausibel, da bereits milde autoimmun oder durch Vakzinierung bedingte Entzündungen des N. facialis durch die besonderen anatomischen Gegebenheiten zu funktionell relevanten Defiziten im Sinne einer Fazialisparese führen können.

Im aktuellen Register des Paul-Ehrlich-Instituts sind 402 Fälle von Fazialisparesen für BNT162b2, 41 Fälle nach mRNA-1273, 90 Fälle nach ChAdOx1 und 19 Fälle nach Ad26.COV2.S notiert. Bei einer dort angenommenen Hintergrund-Inzidenz von 25,2 pro 100.000 Personenjahre (KI 21,7–28,7) und insgesamt knapp 102 Millionen verabreichten Impfdosen werden diese Befunde nicht als Signal für ein erhöhtes Risiko von Fazialisparesen nach COVID-19-Vakzination eingestuft.

Eine internationale Registeranalyse, beruhend auf Berichten der FDA, kommt hingegen zu dem Schluss, dass das Risiko einer Fazialisparese nach Impfung mit einer mRNA-Vakzine etwa zweifach erhöht ist, also ähnlich wie nach einer Influenza-Impfung [55]. Die mediane Zeit von der Impfung bis zur Symptombildung war drei bis vier Tage (IQR 1–14 Tage).

Letztlich ist für die Fazialisparese ein kausaler Zusammenhang vor dem Hintergrund der nicht geringen spontanen, impfungsunabhängigen Inzidenz, schwer zu beweisen. Gerade aus diesem Grund ist es wichtig, bei einer Fazialisparese, die in zeitlicher Nähe zu einer COVID-19-Impfung auftritt, nicht primär den Kausalzusammenhang mit der Impfung herzustellen, sondern an alternative, kausal behandelbare Ursachen (vor allem Borreliose, Varizella-Zoster-Virus, VZV) zu denken und die notwendigen Diagnoseschritte einzuleiten.

Kopfschmerzen

Kopfschmerzen, die meist weniger als einen Tag anhalten [56] berichten 40–70% aller Menschen die gegen COVID-19 geimpft wurden [57]. Kopfschmerzen sind häufiger bei Menschen mit vorbestehender Migräne. Einige Patienten berichten nach der COVID-19-Impfung eine teilweise auch anhaltende Zunahme ihres primären Kopfschmerzes zumeist ihrer Migräne. Bei einigen Patienten stellt sich auch ein dauerhaft vorhandener täglicher Kopfschmerz ein, der die ICHD-III-Kriterien eines „New daily persistent headache“ erfüllt, und die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen kann. Bislang liegen zu diesem Phänomen keine wissenschaftlichen Veröffentlichungen vor. Aus persönlicher Korrespondenz ist jedoch zu erfahren, dass sich in allen großen Kopfschmerzzentren Patienten mit dieser impfassozierten Kopfschmerzexazerbation in Behandlung befinden. Inwieweit es sich hierbei um einen SARS-CoV2-spezifisches Problem handelt, welche pathophysiologischen Vorgänge hierfür verantwortlich sind und was die besten Therapiemöglichkeiten sind, ist bislang vollkommen ungeklärt.

Starke Kopfschmerzen, die sich einige Tage nach der Impfung einstellen, sollten aber als ein nicht zu unterschätztes Warnsyndrom einer VITT gelten. Bei dem „Prä-VITT-Syndrom“ kann bei starken Kopfschmerzen fünf bis 18 Tage nach einer ChAdOx1 nCoV-19-Impfung und den Laborbefunden einer Thrombozytopenie, hoher D-Dimer-Werte und hoher Werte von Anti-PF4-Heparin-IgG-Antikörpern durch eine sofortige Antikoagulation und IVIg-Gabe das Auftreten von Thrombosen verhindert werden [23].

Sonstige Impfkomplicationen

In Israel, wo in großem Umfang BNT162b2 an Personen ab 16 Jahren verimpft wurde, wurden nach Angaben des Gesundheitsministeriums zwischen Dezember 2020 und Mai 2021 275 Fälle einer Myokarditis berichtet, 148 davon in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung [58]. Dies kam überwiegend nach der zweiten Dosis vor und wurde vor allem bei jungen Männern im Alter von 16–19 Jahren beobachtet. Wenngleich die meisten für bis zu vier Tage im Krankenhaus behandelt wurden, verliefen 95% dieser Myokarditiden mild. Nach Ansicht der Autoren überwiegt auch für jüngere Menschen, die im Allgemeinen nicht so schwer an COVID-19 erkranken, der Nutzen der Impfung weiter das Risiko.

Anhand einer Auswertung von Gesundheitsdaten aus 40 US-amerikanischen Kliniken wurde die Häufigkeit von Myokarditiden und Perikarditiden in der Phase vor und nach Einführung der COVID-19-Impfungen ermittelt [59]. Demnach wurden in der Prävakzine-Phase von Januar 2019 bis Januar 2021 jeden Monat durchschnittlich 16,9 Myokarditiden und 49,1 Perikarditiden ohne Myokarditis beobachtet. Zwischen Februar 2021 und Mai 2021, als bereits geimpft wurde, waren es mehr: 27,3 und 78,8. Zwischen Februar und Mai 2021 erhielten 2.000.287 Menschen mindestens eine, 76,5% davon zwei Impfdosen. Hiervon bekamen 52,6% den Impfstoff BNT162b2, 44,1% den mRNA-1273 und 3,1% die Vektor-Vakzine Ad26.COV2.S. 58,9% der Geimpften waren Frauen. Das mittlere Alter betrug 57 Jahre. Nach der Impfung entwickelten 20 Geimpfte eine Myokarditis und 37 eine isolierte Perikarditis. Dies ergibt Inzidenzen von 1,0 und 1,8 pro 100.000.

Myokarditiden traten in 75% der Fälle bei Männern im Alter von 26–48 Jahren auf (im Median 36 Jahre). Die Manifestation erfolgte in 20% nach der ersten und in 80% der Fälle nach der zweiten Impfung, wobei 55% den BNT162b2- und 45% den mRNA-1273-Impfstoff erhalten hatten. Im Median manifestierte sich die Herzmuskelentzündung 3,5 Tage nach der Impfung. Zwar wurden 95% der Betroffenen ins Krankenhaus aufgenommen, sie konnten aber im Median nach zwei Tagen wieder entlassen werden. Niemand starb oder musste erneut aufgenommen werden. Bei der bislang letzten Nachuntersuchung, im Median 23,5 Tage nach Symptombeginn, waren 65% beschwerdefrei und 35% ging es

besser. Zwei Patienten erhielten nach Auftreten einer Myokarditis problemlos eine zweite Impfung.

Eine reine Perikarditis trat auch vorwiegend bei Männern (73 %) auf; das Alter war mit einem Median von 59 Jahren höher. Die ersten Beschwerden zeigten sich im Median 20 Tage nach der Impfung, wobei sich bei 40,5 % der Betroffenen die Perikarditis nach der ersten und bei 59,5 % nach der zweiten Impfung manifestierte. Sieben erhielten problemlos eine zweite Impfdosis. Beim letzten Follow-up nach im Median 28 Tagen hatten sich 19 % komplett erholt und 62 % ging es deutlich besser. Die STIKO aktualisierte am 10.11.2021 ihre COVID-19-Impfempfehlung und empfiehlt, Personen unter 30 Jahren ausschließlich mit BNT162b2 zu impfen.

Methodische Herausforderungen in der Untersuchung von Impfnebenwirkungen

Die rasche Entwicklung von Impfungen gegen COVID-19 und flächendeckenden Impfprogramme sind eine entscheidende Komponente in der Bekämpfung der Pandemie. Es wurde uns aber auch vor Augen geführt, vor welche methodischen Herausforderungen in der Beurteilung vom möglichen Nebenwirkungen wir gestellt werden. Wie bei der Einführung vieler Medikamente, gibt es in den ersten Wochen/Monaten eine Vielzahl von gemeldeten unerwünschten Wirkungen, die dann sorgfältig daraufhin untersucht werden müssen, ob eine Kausalität gegeben ist. Dies war und ist nicht anders für die COVID-19-Impfungen.

Um eine Kausalität herzustellen, ist es neben der Untersuchung von möglichen Mechanismen von entscheidender Bedeutung, dass sehr gute Daten zur Häufigkeit der Impfung und den entstandenen Symptomen, idealerweise im zeitlichen Verlauf und durch entsprechende Diagnostik validiert, vorliegen. Eine andere Herausforderung ist ein Mismatch von dem, was wir wissen wollen, und dem, was analysiert ist oder werden kann. Idealerweise wollen wir wissen, wie hoch die Inzidenzrate von Nebenwirkung nach Impfung ist, und das am besten noch nach Alter und Geschlecht aufgeschlüsselt [60].

Obwohl in Deutschland das Robert-Koch-Institut regelmäßig über die Anzahl der durchgeführten Impfdosen für die jeweiligen Impfstoffe berichtet (<https://go.sn.pub/cLwrlg>), so liegen doch nur aus neun Bundesländern nach Geschlecht und Altersgruppe aufgeschlüsselte Daten vor [5].

Für die COVID-19-Impfstoffe gibt es aber noch weitere Problematiken. Bei der Einführung der Impfstoffe waren die Empfehlungen wer (Alter, Geschlecht, Beruf) diese Impfungen erhalten soll, oft sehr heterogen. Außerdem ist es schwierig den Zeitraum zwischen der ersten und zweiten (und bald dritten) Impfung den jeweiligen Expositionszeiten zuzuordnen. Bei manchen Personen wurden auch verschiedene Impfstoffe bei der ersten und zweiten Impfung verwendet, was die Analyse der Daten komplex gestaltet.

Zuletzt besteht die Problematik „im Vergleich zu was?“ Leider liegen für viele Länder, so auch in Deutschland, keine guten Zahlen zur zugrunde liegenden Inzidenz seltener Ereignisse vor, wie zum Beispiel den Sinusvenenthrombosen. Es liegen zwar Erfassungen der Entlasskodierungen der Krankenhäuser vor (Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatienten, Datensatzstruktur, 2017, 2021 Sep 27, <https://go.sn.pub/lJdpJ8>), die jedoch anders zu bewerten sind als die systematisch erhobenen Daten aus Spezialabteilungen. Es gibt auch die Möglichkeit das Risiko einer Nebenwirkung nach einer Impfung zu schätzen, indem man ein entsprechendes Expositionszeitfenster so nutzt, dass ein Fall als seine eigene Kontrolle verwendet wird [61]. Um eine solche „self-controlled case series“ durchzuführen, werden aber gute Daten im zeitlichen Verlauf benötigt, die gerade für COVID-19-Impfungen kaum vorliegen.

Diese methodischen Herausforderungen sollten in der Interpretation von Nebenwirkungen nach Impfungen gegen SARS-Cov2 berücksichtigt werden.

Fazit für die Praxis

- ▶ Neu aufgetretene und progrediente Kopfschmerzen nach einer COVID-19-Impfung mit Vektorimpfstoffen sollte zu einer Messung der Thrombozytenzahl im Serum führen. Bei Vorliegen einer Thrombozytopenie muss gezielt nach PF4-Antikörpern gesucht werden, und bei Verdacht auf eine Sinus- oder Hirnvenenthrombosen ein MRT erfolgen.
- ▶ Die Therapie der impfinduzierten thrombotischen Thrombozytopenie erfolgt mit Nicht-Heparin-Antikoagulanzen, IVIg, Kortikosteroiden oder einer Plasmapherese oder Immunadsorption.
- ▶ In seltenen Fällen kann es nach einer COVID-19-Impfung zu ischämischen Insulten, zerebralen Blutungen, einem GBS, Fazialispareesen oder Enzephalomyelitiden kommen.
- ▶ In seltenen Fällen kann es nach einer COVID-19-Impfung mit mRNA-Impfstoffen zu Perikarditiden oder Myokarditiden kommen.

Literatur

1. Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA* 2021 Oct 12;326(14):1390–99
2. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Halas J, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ* 2021;373:n1114.
3. Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021 Jun 3;384(22):2124–30
4. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT et al. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA* 2021;325(24):2448–56
5. Schulz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C et al. COVID-19 Vaccine-Associated Cerebral Venous Thrombosis in Germany. *Ann Neurol* 2021;90(4):627–39

6. Bikdeli B, Chatterjee S, Arora S et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in the U.S. Population, After Adenovirus-Based SARS-CoV-2 Vaccination, and After COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2021;78(4):408–11
7. Siegler JE, Klein P, Yaghi S et al. Cerebral Vein Thrombosis With Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke* 2021;52(9):3045–53
8. Taquet M, Husain M, Geddes JR, Luciano S, Harrison PJ. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: A retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. *EClinicalMedicine* 2021;39:101061
9. Taquet M, Husain M, Geddes J, Luciano S, Harrison P. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. *medRxiv*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.27.21256153>.
10. Taquet M, Husain M, Geddes J, Luciano S, Harrison P. COVID-19 and Cerebral Venous Thrombosis: A Retrospective Cohort Study of 513,284 Confirmed COVID-19 Cases. *OSF April 26* doi:10.17605/OSF.IO/H2MT7. 2021.
11. Ropper AH, Klein JP. Cerebral Venous Thrombosis. *New England Journal of Medicine* 2021;385(1):59–64
12. Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J Neurol Sci* 2021;428:117607.
13. Perry RJ, Tamborska A, Singh B, Craven B, Marigold R, Arthur-Farraj P, et al. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. 2021. *Lancet* 2021;398(10306):1147–56
14. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384:2092–101
15. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2202–11
16. Thiele T, Ulm L, Holtfreter S, Schönborn L, Kuhn SO, Scheer C et al. Frequency of positive anti-PF4/polyanion antibody tests after COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. 2021 *Blood* 2021 Jul 29;138(4):299–303
17. Althaus K, Möller P, Uzun G, Singh A, Beck A, Bettag M, et al. Antibody-mediated procoagulant platelets in SARS-CoV-2-vaccination associated immune thrombotic thrombocytopenia. *Haematologica* 2021;106(8):2170–79
18. FACME ad-hoc Expert Working Group. Diagnostic and treatment recommendations from the FACME ad-hoc expert working group on the management of cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19 vaccination. *Neurologia (Engl Ed)* 2021;36(6):451–61
19. Ferro JM, Sousa DAd, Coutinho JM, Martinelli I. European stroke organization interim expert opinion on cerebral venous thrombosis occurring after SARS-CoV-2 vaccination. *European Stroke Journal* July 20 2021 <https://doi.org/10.1177/23969873211030842>.
20. Graf T, Thiele T, Klingebiel R et al. 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* 2021 ;268(12):4483–5
21. Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE et al. Adjunct Immune Globulin for Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021 Aug 19;385(8):720–8
22. Patriquin CJ, Laroche V, Selby R et al. Therapeutic Plasma Exchange in Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021;385(9):857–9
23. Rizk JG, Gupta A, Sardar P, Henry BM, Lewin JC, Lippi G et al. Clinical Characteristics and Pharmacological Management of COVID-19 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia With Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Review. *JAMA Cardiol* 2021 Aug 10. doi: 10.1001/jamacardio.2021.3444.
24. Schulz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *Ann Neurol* 2021 Oct;90(4):627–39
25. Bjørnstad-Tuveng TH, Rudjord A, Anker P. Fatal cerebral haemorrhage after COVID-19 vaccine. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2021;141.
26. Kenda J, Lovrić D, Škerget M, Milivojević N. Treatment of ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia Related Acute Ischemic Stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2021;30(11):106072.
27. Costentin G, Ozkul-Wermester O, Triquenot A, Cam-Du-chez VL, Massy N, Benhamou Y et al. Acute Ischemic Stroke Revealing ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia: Impact on Recanalization Strategy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021 Sep;30(9):105942.
28. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsens SL, Kristensen CCH, Simonsen CZ, Hvas AM. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost* 2021;19(7):1771–5
29. Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet (London, England)* 2021;397(10285):e11–e.
30. Li X, Ostropolets A, Makadia R, Shoaibi A, Rao G, Sena AG et al. Characterising the background incidence rates of adverse events of special interest for covid-19 vaccines in eight countries: multinational network cohort study. *BMJ* 2021;373:n1435.
31. Nachamkin I, Shadomy SV, Moran AP et al. Anti-ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine-associated Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 2008;198(2):226–33
32. Salmon DA, Vellozzi C, Chen RT, Halsey NA. Did the influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines increase the risk for Guillain-Barré syndrome? *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9(9):795–7
33. Luo G, Ambati A, Lin L, Bonvalet M, Partinen M, Ji X et al. Autoimmunity to hypocretin and molecular mimicry to flu in type 1 narcolepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115(52):E12323–e32.
34. Petráš M, Lesná IK, Dáňová J, Čelko AM. Is an Increased Risk of Developing Guillain-Barré Syndrome Associated with Seasonal Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)* 2020;8(2):150
35. Li X, Ostropolets A, Makadia R, Shoaibi A, Rao G, Sena AG, et al. Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study. *medRxiv* 2021 Apr 17;2021.03.25.21254315.
36. Berlit P, Lehmann H. Vorsicht vor kausalen Verknüpfungen. *DGNeurologie* 2021;4(3):149–50
37. Márquez Loza AM, Holroyd KB, Johnson SA, Pilgrim DM, Amato AA. Guillain-Barré Syndrome in the Placebo and Active Arms of a COVID-19 Vaccine Clinical Trial: Temporal Associations Do Not Imply Causality. *Neurology* 2021 Apr 6;10.1212/WNL.0000000000011881.
38. Maramattom BV, Krishnan P, Paul R, Padmanabhan S, Cherukudal Vishnu Nampoothiri S, Syed AA et al. Guillain-Barré Syndrome following ChAdOx1-S/nCoV-19 Vaccine. *Ann Neurol* 2021;90(2):312–4
39. Allen CM, Ramsamy S, Tarr AW, Tighe PJ, Irving WL, Tanasescu R et al. Guillain-Barré Syndrome Variant Occurring after SARS-CoV-2 Vaccination. *Ann Neurol* 2021;90(2):315–8
40. Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB, Alimchandani M, Zinderman CE, Nair N. Association of Receipt of the Ad26.COV.2S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. *JAMA* 2021 Oct 26;326(16):1606–13

41. Cao L, Ren L. Acute disseminated encephalomyelitis after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination: a case report. *Acta Neurol Belg* 2021;1–3
42. Singh Malhotra H, Gupta P, Prabhu V, Garg RK, Dandu H, Agarwal V. COVID-19 vaccination-associated myelitis. *QJM* 2021 Mar 31;hcab069
43. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397(10269):99–111
44. Havla J, Schultz Y, Zimmermann H et al. First manifestation of multiple sclerosis after immunization with the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *J Neurol* 2021;1–4
45. Chen S, Fan XR, He S, Zhang JW, Li SJ. Watch out for neuro-myelitis optica spectrum disorder after inactivated virus vaccination for COVID-19. *Neurol Sci* 2021;1–3
46. Helmchen C, Buttler GM, Markewitz R, Hummel K, Wiendl H, Boppel T. Acute bilateral optic/chiasm neuritis with longitudinal extensive transverse myelitis in longstanding stable multiple sclerosis following vector-based vaccination against the SARS-CoV-2. *J Neurol* 2021;1–6
47. Achiron A, Dolev M, Menascu S, Zohar DN, Dreyer-Alster S, Miron S et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: What we have learnt by February 2021. *Mult Scler* 2021;27(6):864–70
48. Sotoca J, Rodríguez-Álvarez Y. COVID-19-associated acute necrotizing myelitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(5):e803
49. Garjani A, Middleton RM, Hunter R, Tuite-Dalton KA, Coles A, Dobson R et al. COVID-19 is associated with new symptoms of multiple sclerosis that are prevented by disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2021;52:102939.
50. Ozonoff A, Nanishi E, Levy O. Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis* 2021;21(4):450–2
51. Ozonoff A, Nanishi E, Levy O. Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *The Lancet Infectious Diseases* 2021;21(4):450–2
52. Zhou W, Pool V, DeStefano F, Iskander JK, Haber P, Chen RT et al. A potential signal of Bell's palsy after parenteral inactivated influenza vaccines: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)--United States, 1991–2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13(8):505–10
53. Huang WT, Huang WI, Huang YW, Hsu CW, Chuang JH. The reporting completeness of a passive safety surveillance system for pandemic (H1N1) 2009 vaccines: a capture-recapture analysis. *Vaccine* 2012;30(12):2168–72
54. Sato K, Mano T, Niimi Y, Toda T, Iwata A, Iwatsubo T. Facial nerve palsy following the administration of COVID-19 mRNA vaccines: analysis of a self-reporting database. *Int J Infect Dis* 2021;111:310–2
55. Göbel CH, Heinze A, Karstedt S, Morscheck M, Tashiro L, Cirkel A et al. Clinical characteristics of headache after vaccination against COVID-19 (coronavirus SARS-CoV-2) with the BNT162b2 mRNA vaccine: a multicentre observational cohort study. *Brain Commun* 2021;3(3):fcab169.
56. Sekiguchi K, Watanabe N, Miyazaki N, Ishizuchi K, Iba C, Tagashira Y et al. Incidence of headache after COVID-19 vaccination in patients with history of headache: A cross-sectional study. *Cephalalgia* 2021;3331024211038654.
57. Salih F, Schönborn L, Kohler S, Franke C, Möckel M, Dörner T, et al. Vaccine-Induced Thrombocytopenia with Severe Headache. *N Engl J Med* 2021 Sep 15;NEJMc2112974.
58. Vogel G, Couzin-Frankel J. Israel reports link between rare cases of heart inflammation and COVID-19 vaccination in young men. *Science*. 2021;online(01.06.2021).
59. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *JAMA* 2021 Sep 28;326(12):1210–12
60. Westbury CF. Bayes' rule for clinicians: an introduction. *Front Psychol* 2010;1:192.
61. Kuhnert R, Hecker H, Poethko-Müller C, Schlaud M, Venne-mann M, Whitaker HJ, et al. A modified self-controlled case series method to examine association between multivalent vaccinations and death. *Stat Med* 2011;30(6):666–77

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener

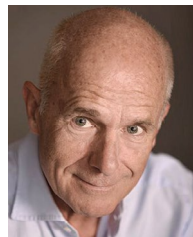
Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE)
 Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen, Essen
 E-Mail: Hans.Diener@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Klinik und Poliklinik für Neurologie
 Martinistr. 52, 20246 Hamburg

Prof. Dr. med. Tobias Kurth, ScD

Institute für Public Health
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Charitéplatz1, 10117 Berlin



Prof. Dr. med. Peter Berlit

Deutsche Gesellschaft für Neurologie
 Reinhardtstrasse 27c, 10117 Berlin



Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee

Leiterin des Westdeutschen Kopfschmerzzentrums und Schwindelzentrums Essen Klinik für Neurologie
 Universitätsklinikum Essen
 Hufelandstraße 55, 45147 Essen



Prof. Dr. med. Jörg Schulz

Klinik für Neurologie
 Universitätskrankenhaus der RWTH Aachen
 Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen.

Interessenkonflikt

Die Autorin und die Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen. Sie legen folgende potenzielle Interessenkonflikte offen: keine.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags durch zwei unabhängige Gutachten bestätigt wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung.

Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

Neurologische Nebenwirkungen der COVID-19-Impfung

FIN gültig bis 22.02.2022:

IN22N12e

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent*in von SpringerMedizin.de
- als registrierte*r Abonnent*in dieser Fachzeitschrift
- als Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- zeitlich begrenzt unter Verwendung der abgedruckten FIN.



Dieser CME-Kurs ist auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) zwölf Monate verfügbar. Sie finden ihn, wenn Sie die FIN oder den Titel in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren oder den QR-Code links scannen.

? Wie häufig sind Sinus- und Hirnvenenthrombosen nach einer COVID-19-Impfung?

- 1: 50.000
- 1:100.000
- 1:500.000
- 1: 5 Millionen
- 1: 10 Millionen

? Welche Aussage zu Komplikationen nach einer COVID-19-Impfung ist richtig?

- Sinusvenenthrombosen sind eine typische Komplikation nach einer Impfung mit mRNA-Impfstoffen.
- Der Mechanismus einer Sinus- und Hirnvenenthrombose nach COVID-19-Infektion ist die Bildung von Antikörpern gegen Faktor Xa.
- Sinus- und Hirnvenenthrombosen nach COVID-19-Impfung sollten mit Heparin behandelt werden.
- Sinus- und Hirnvenenthrombosen nach COVID-19-Impfung sollten mit Immunglobulinen behandelt werden.
- Sinus- und Hirnvenenthrombosen nach Impfung mit ChAdOx1 nCoV-19 treten überwiegend bei Männern > 60 Jahre auf.

? Welche Aussage zu COVID-19-Impfung-induzierten Thrombosen ist richtig?

- Nur vektorbasierte Impfstoffe führen aufgrund einer VITT zu einer erhöhten Thrombose-Inzidenz.
- Nur mRNA-basierte Impfstoffe führen aufgrund einer VITT zu einer erhöhten Thrombose-Inzidenz.

- Alle Impfstoffe führen aufgrund einer VITT zu einer erhöhten Thrombose-Inzidenz.
- Es besteht eine Kreuzreaktion zwischen HIT-, VITT- und SARS-CoV-2 induzierten Thrombosen.
- Es besteht keine erhöhte Thrombose-Inzidenz nach COVID-19-Impfung.

? Welche Untersuchung ist bei starken und progredienten Kopfschmerzen nach einer COVID-19-Impfung mit einem Vektorimpfstoff *nicht* zielführend?

- Zahl der Thrombozyten
- EEG
- D-Dimere
- Antikörper gegen PF4
- MR-Venografie

? Welche der folgenden Therapien wird bei einer impfinduzierten thrombozytopenischen Thrombose *nicht* empfohlen?

- Antikoagulation mit neuen oralen Antikoagulantien (NOAK)
- Kortison
- Plasmapherese
- Heparin
- Immunglobuline

? Was wird beim Guillain-Barré-Syndrom in zeitlichem Zusammenhang mit einer COVID-19-Impfung besonders oft beschrieben?

- Eine Blasenlähmung
- Eine Ophthalmoplegie

- Eine Ataxie
- Eine Diplegia facialis
- Eine Paraparese

? Welche Aussage zu Fazialispareesen als Folge einer COVID-19-Impfung ist *falsch*?

- Es besteht wahrscheinlich kein erhöhtes Risiko für Fazialispareesen nach einer COVID-19-Impfung.
- Fazialispareesen nach einer SARS-CoV-2-Infektion sind immer bilateral.
- Fazialispareesen können auch nach einer Influenzaimpfung auftreten.
- Fazialispareesen nach einer COVID-19-Impfung werden wie spontane Fazialispareesen behandelt.
- Bei bilateralen Fazialispareesen sollte eine Borreliose ausgeschlossen werden.

? Welche Aussage zu Kopfschmerzen nach einer COVID-19-Impfung sind korrekt?

- Die Kopfschmerzen sind immer einseitig.
- Die Kopfschmerzen dauern in der Regel sieben Tage.
- 20 % aller Menschen entwickeln nach einer COVID-19-Impfung Kopfschmerzen.
- In seltenen Fällen kann es nach einer COVID-19-Impfung zu „new daily persistent headache“ kommen.
- Die Kopfschmerzen nach COVID-19-Impfung sind meist therapieresistent.

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I (tutoriel unterstützte Online-Maßnahme) zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf SpringerMedizin.de/CME tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

? Welche kardialen Komplikationen wurden nach einer COVID-19-Impfung beschrieben?

- Myokarditis
- Herzinfarkt
- Vorhofflimmern
- Koronarspasmen
- Sinustachykardien

? Was gilt für kausale Zusammenhänge in einer longitudinalen Studie von Einzelfällen?

- Können nicht gestellt werden, da eine Kontrollgruppe fehlt.
- Können gestellt werden, wenn verschiedene Expositions-Zeitpunkte verglichen werden.

- Können nicht gestellt werden, da in Beobachtungsstudien nie eine Kausalität abgeleitet werden kann.
- Können gestellt werden, da es sich um eine geschlossene Kohortenstudie handelt.
- Können nicht gestellt werden, da es sich um retrospektive Daten handelt.

Aktuelle CME-Kurse aus der Neurologie

► **Die schwierige Abgrenzung von Parkinson-Demenz und Delir**

aus: InFo Neurologie & Psychiatrie 12/2021
von: C. Daniels, E. Jentschke, J. Volkmann
Zertifiziert bis: 17.12.2022
CME-Punkte: 2

► **Epileptische Anfälle bei Schlaganfall**

aus: InFo Neurologie & Psychiatrie 11/2021
von: S. Tiedt
zertifiziert bis: 19.11.2022
CME-Punkte: 2

► **Demenzdiagnostik aus dem Blut – wo stehen wir?**

aus: InFo Neurologie & Psychiatrie 10/2021
von: J. Czech, J. B. Schulz
zertifiziert bis: 18.10.2022
CME-Punkte: 2

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in das Suchfeld auf SpringerMedizin.de/CME eingeben. Zur Teilnahme benötigen Sie ein Zeitschriften- oder ein e.Med-Abo.

Effizient fortbilden, gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren – ein e.Med-Abo bietet Ihnen alles, was Sie für Ihren Praxis- oder Klinikalltag brauchen: Sie erhalten Zugriff auf die Premiuminhalte von SpringerMedizin.de, darunter die Archive von 99 deutschen Fachzeitschriften. Darüber hinaus ist im Abo eine Springer-Medizin-Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.

Als e.Med-Abonnent*in steht Ihnen außerdem das CME-Kursangebot von SpringerMedizin.de zur Verfügung: Hier finden Sie aktuell über 550 CME-zertifizierte Fortbildungskurse aus allen medizinischen Fachrichtungen!

Unter www.springermedizin.de/eMed können Sie ein e.Med-Abo Ihrer Wahl und unser CME-Angebot 14 Tage lang kostenlos und unverbindlich testen.

