

# Nebenwirkungen der Impfstoffadditive Aluminiumhydroxid und Thiomersal am Beispiel des Impfstoffes gegen Hepatitis B

Dr. Walter Huber. 15.1.94, Text ist gescannt, einzelne OCR- Fehler wahrscheinlich

Die Bedeutung von Impfungen für die Bekämpfung von Seuchen und Infektionskrankheiten ist unbestritten. Immer häufiger jedoch wird von den Betroffenen oder deren Eltern über Reaktionen unterschiedlicher Stärke auf die Impfung, sei es unmittelbar nachher, sei es auch erst nach einer gewissen Latenzperiode, berichtet. Registriert oder zumindest gesammelt werden diese Hinweise kaum, deshalb existiert keine sachlich fundierte Datenbank über Impfnebenwirkungen oder sogar über Impfschäden. Hierbei muß die Tatsache berücksichtigt werden, daß die Symptome einer Impfnebenwirkung oder gar neu auftretende Krankheiten als Folge von Impfungen nicht an den Impfarzt, sondern an den jeweiligen Hausarzt oder Facharzt herangetragen werden, der von der getätigten Impfung keine Kenntnis hat.

Aus dieser Situation heraus wird im folgenden ein Überblick über Publikationen gegeben, die sich mit den Impfstoffadditiven, in erster Linie mit Aluminiumhydroxid und Thiomersal, einer Quecksilberverbindung, sowie dessen Abbauprodukten befassen und die deren verschiedenste Reaktionen im menschlichen Körper beschreiben.

## Der Impfstoff.

Die Impfstoffe gegen Hepatitis B haben alle sehr ähnliche Zusammensetzungen. Unterschiede aufzuzeigen, deshalb werden im Folgenden die Impfstoffe von 2 Herstellern aufgeführt, um die

Der Impfstoff Engerix B von Smith Kline Beecham hat folgende Zusammensetzung:

1 Impfdosis (1 ml Suspension) enthält:

- 0.02 mg Hepatitis Oberflächennantigen (HBsAg), gentechnisch aus Hefezellen hergestellt;
- 0,94 Aluminiumhydroxid-Gel (Algeidrat), entspricht 0,5 mg Aluminium;
- 0.05 mg 2-(Ethylmercurithio)benzoesäure, Natriumsalz (Thiomersal);
- max 0.01 mg Polysorbat 20

Der Impfstoff Gen- H-B-Vax von Behring hat folgende Zusammensetzung:

1 Impfdosis (1 ml Suspension) enthält:

- 0.01 mg Hepatitis Oberflächenantigen (HbsAg), gentechnisch aus Hefezellen von *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt;
- 1.44 mg Aluminiumhydroxid, entspricht 0.5 mg Aluminium;
- 0.05 mg 2-(Ethylmercurithio)benzoesäure, Natriumsalz (Thiomersal);
- max 0,01 mg Formaldehyd, max 0,001 Thiocyanat-

Neben dem eigentlichen Wirkstoff sind also noch eine Reihe anderer Begleitsubstanzen vorhanden, die diesen erst anwendungsfähig und gebrauchsfertig machen. Dies nennt man die Formulierung

Der eigentliche Wirkstoff wird auf amorphem Aluminiumhydroxid-Gel aufgezogen, dies deshalb, weil Aluminiumhydroxid ein hohes Adsorptionsvermögen und eine große Oberfläche besitzt, so daß der Wirkstoff im Idealfall in einer monomolekularen Schicht, also äußerst fein und gleichmäßig verteilt, seine optimale Wirkung im menschlichen Körper erbringen kann.

Um den Impfstoff absolut frei von Infektionskeimen bakterieller und pilzlicher Art zu halten, wird Thiomersal zugesetzt, ein Fungizid und Bakterizid, ein Quecksilber-Thiosalicylat, das auch entzündungshemmend wirkt. Bekannt ist, daß den Impfstoffen eine Reihe anderer Substanzen beigegeben werden wie Formaldehyd, Antibiotika wie Neomycin, Erythromycin, usw. Ihre Konzentrationen sind aber so niedrig, sodaß sie laut Gesetz nicht deklarationspflichtig sind, aber dennoch ihre spezifischen Wirkungen ausüben.

Als Kontraindikationen zur Verabreichung des Impfstoffes werden von der Firma Smith Kline Beecham in medizinischen Zeitschriften angeführt (Anhang A):

Bekannte Überempfindlichkeit (Allergie) gegen eine der im Impfstoff enthaltenen Substanzen. Im Falle einer akuten und/oder mit Fieber einhergehenden Erkrankung sollte die Impfung mit Engerix B aufgeschoben werden.

## Nebenwirkungen.

In deutschen Zeitschriften werden folgende Nebenwirkungen von der Herstellerfirma Smith Kline Beecham angegeben (Anhang A):

- Lokale Reaktionen wie Rötung, Schmerz, Verhärtung, Schwellung treten häufig an der Injektionsstelle auf.

Selten Allgemeinreaktionen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwindel, grippeähnliche Symptome, wie z.B. Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Glieder- und Muskelschmerzen.

- Sehr selten wurden folgende Reaktionen beobachtet: Lymphadenopathie, Arthritis.

Arthralgie, Synkope und äußerst selten Hypotonie: gastrointestinale Beschwerden.

z.B. Bauchschmerzen. Diarrhöe, Erbrechen. Übelkeit sowie Veränderungen der Leberenzymwerte.

- Selten wurde über Pruritus. Exanthem. Urtikaria berichtet, sehr selten über bronchospasmusartige Reaktionen.

- In äußerst seltenen Fällen kann es zu Angioödem, zu Anaphylaxie bis hin zum allergischen Schock kommen.

- Selten Parästhesien. äußerst selten Lähmungserscheinungen. Neuropathie und Neuritis (einschließlich Guillain-Barre-Syndrom), Myelitis. Opticus-Neuritis).

- In Einzelfällen wurde über schwere Hautveränderungen, wie z.B. Erythema

multiforme und über Thromozytopenien berichtet. Dies ist der Informationsstand der Firma vom Jänner 1993.

Die zwei Verbindungen Aluminiumhydroxid und Thiomersal müssen in ihrem Chemismus und ihrem physiologischen Verhalten kritisch betrachtet werden:

Amorphes Aluminiumhydroxid eine sehr große Oberfläche, ist als Gel in wässriger Lösung sehr feinteilig und teilt sich nicht zum Altem, das heißt, daß sich das gelartige  $Al(OH)_3$  nicht zu größeren Einzelkömern zusammenpakt und kristallisiert. Es hat sehr hohe adsorbtive Eigenschaften besonders für organische Großmoleküle und Gase und ist an sich nicht toxisch für den menschlichen Körper, wird vom menschlichen Körper aber auch in keiner Weise benötigt, denn es ist kein essentielles Element. Dies sind Eigenschaften, die es als Trägersubstanz auch für die Impfwirkstoffe befähigen.

Im Menschen kann sich  $Al(OH)_3$  bei intramuskulärer Verabreichung im Lymphsystem festsetzen, die Lymphbahnen verstopfen und Granulome bilden, die oft nur operativ entfernt werden können. So wird die Wirkung in der Literatur beschrieben. Über die Bildung von Aluminiumhydroxid-Granulomen nach Hepatitis B Impfungen berichtet Hütteroth (1). wobei besonders nach subkutaner, seltener bei intramuskulärer Injektion granulomatöse Entzündungsreaktionen an der Injektionsstelle ausgelöst werden, mit der Entwicklung von tastbaren Knoten. Ebenso berichtet Cosnes (2) über Entzündungen durch Aluminium-Sensibilisierung nach Hepatitis B Impfung, vom Auftreten von Pruritus und Knoten bei Erwachsenen mit mehrjähriger Persistenz. sowie sehr häufig ähnliche Reaktionen bei Kindern, während andere wie Goto (3) über eine Schwellung des Pankreas durch Aluminium publizieren, die durch Aluminium aus Impfstoffen hervorgerufen wird. Ebenso sind Granulombildungen durch Aluminium nach Impfungen bei Fawcett (4), ebenso auch bei Jilg (5) beschrieben.

Diese Substanz kann nur sehr langsam wieder aus dem Körper ausgeschieden werden. Man kann die Mechanismen der oralen Aluminiumaufnahme und somit deren Verhalten im Blut oder in bestimmten Organen zur Erklärung des Verhaltens von Aluminium bei der subkutanen oder intramuskulären Verabreichung nicht hernehmen. Bei der oralen Aufnahme kommt es zu einer sehr unterschiedlich starken Resorption des Aluminiums. z.B. bei aluminiumhaltigen Medikamenten, bei Erkrankungen der Magenschleimhaut oder bei Hyperparathyreoidismus kann die Resorption um das 20 bis 40-fache erhöht sein (6) (7). Bei der subkutanen oder intramuskulären Zufuhr von Aluminium sind andere Resorptionsmechanismen für das Lösen, die Biotransformation und auch letztlich für die Ausscheidung des Aluminiums verantwortlich. Bekannt, aber in seinem Mechanismus noch nicht geklärt, ist auch die Aluminiumablagerung im Gehirn in Zusammenhang mit der Alzheimer-Krankheit.

Eine Impfpulle enthält 0.5 mg Al. Überlegungen müssen auf Grund der Veröffentlichungen angestellt werden, inwieweit diese Dosis bei disponierten Personen, speziell bei vorgeschädigten oder konstitutionell schwachen Lymphsystemen die beschriebenen Probleme prognostizierbar sein können.

Thiomersal, auch als Thimerosal oder als Merthiolat bekannt, wirkt fungizid, bakterizid und entzündungshemmend. Chemisch gesehen ist es ein Quecksilber-Thiosalicilat.

Sehr viel wird über Nebenwirkungen von Thiomersal, vor allem über Kontakt-Dermatitis und dem Auslösen von Allergien und vielen anderen Reaktionen der Substanz selber oder deren Abbauprodukte publiziert, aber auch über ständig zunehmende Sensibilisierung. Im Folgenden soll eine kurze Auswahl von Publikationen eine Übersicht davon geben.

Eine der am intensivsten erforschte Nebenwirkung von Thiomersal ist die Sensibilisierung über die Augen, die laut

Literatur sehr häufig auftritt, da Thiomersal in der Lösung zum Sterilhalten von Augen-Kontaktlinsen verwendet wird. Aber auch bei Nasentropfen kann Thiomersal enthalten sein.

Herbst (8) schreibt, daß eine übliche Ursache für allergische Reaktionen das Anwenden von Augentropfen und Lösungen für Kontaktlinsen sind und testete in diesem Zusammenhang 38 Chemikalien, darunter auch Thiomersal. Lisi (9) z.B. berichtet, daß Thiomersal-Sensibilisierung bei Kontaktlinsenträgern und Personen mit Kontaktdermatitis wesentlich häufiger auftritt als bei nicht Linsenträgern. Nach Wilson (10) ist es ein weit verbreitetes Phänomen, daß gerade bei Trägern von weichen Kontaktlinsen Thiomersal häufig zu Keratoconjunctivitis führt.

Seidenari (11) wieder berichtet über das Auftreten von Thiomersal-Allergien bei einem Testversuch an 256 vollständig gesunden Rekruten, ohne Dermatitis oder Augendefekten. bei denen 6,25% durch Thiomersal eine Sensibilisierung erfuhren. Nach Storrs (12) lösen Neomycin, Benzocain und Merthiolat die häufigsten Sensibilisierungen in den USA aus, dabei sind vor allem Kreuz-Sensibilisierungen, Photoallergien und systemische Kontaktdermatitis wichtig für die Diagnose von allergischer Kontaktdermatitis.

Thiomersal kann allergische Sensibilisierung im Krankenhaus auslösen, hauptsächlich bei Patienten, die anderen Quecksilberquellen wie Tinkturen und Konservierungsmitteln verschiedener Produkte ausgesetzt werden, laut Ancona (13). Deshalb ist Kontaktdermatitis in Krankenhäusern sehr verbreitet.

Batts (14) schreibt über eine Reduzierung, bzw. ein Anhalten der Frequenz des Lidschlages (40-100 min) durch Thiomersal.

Aberer (15) publiziert, daß in Österreich die Sensibilisierung durch Thiomersal sehr verbreitet ist und als Kontaktallergen nur noch von Nickel übertroffen wird. Unter anderem führt er die starke Zunahme der Thiomersal-sensibilisierten Personen auf zu häufige Impfungen zurück, obwohl es in Österreich keine Pflichtimpfung gibt. In einer großangelegte Studie an 722 Patienten aller Altersgruppen zeigten 16% Thiomersal-Empfindlichkeit. Allerdings sieht Aberer darin nicht eine Kontraindikation gegen die Impfungen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch Gille (16), der Thiomersal als weltweit häufigstes Sensibilisierungsmittel bezeichnet, aber dennoch kein Risiko für Impfungen sieht. Ähnlich sieht es auch Cox (17). stellt aber trotzdem die Forderung nach Ersatz von Thiomersal in Impfstoffen für empfindliche Personen. Die Forderung nach Ersatz von Thiomersal in Impfstoffen stellt auch Lindemayr (18), da er nach der Impfung Entzündungsreaktionen, Fieber und Lymphadenopathie. sowie Urtikaria und lichenähnlichen Exantheme beobachten konnte. Thiomersal scheint also doch nicht so eindeutig harmlos zu sein. Hier scheint noch eine gewisse Unsicherheit in der Bewertung des Thiomersals in Impfstoffen zu bestehen, da keine klaren und einheitlichen Konsequenzen aus dem bisher Erarbeiteten gezogen werden. Weitere intensive Forschung ist hier offenbar unbedingt erforderlich.

Kirkland (19) bedauert, daß kaum brauchbare systematisch erarbeitete Daten existieren, die über Impfschäden nach Hepatitis B Impfungen (Heptavax-B und Recombivax HB) berichten, auch nicht bei Personen, die eine Augen-Sensibilisierung durch Thiomersal besitzen, denn diese sollten nach seinen Angaben von einer Impfung ausgeschlossen werden. Das heißt, daß es hier einen Nachholbedarf im systematischen Aufzeichnen von Nebenreaktionen und im gesamten Datenmaterial gibt. Seine Erfahrung mit einigen Testpersonen brachten keine brauchbaren Ergebnisse, er fügt jedoch hinzu, daß die Frage nach einer Gefährdung durch Thiomersal nach Impfungen derzeit (Stand 1990) unbeantwortet bleibt.

Eine weitere Eigenschaft von Thiomersal wird gerade in den letzten Jahren in der Literatur beschrieben, nämlich seine möglicherweise genotoxische Wirkung. Migliore (20). Sbrana (21). Parry (22). Natarajan (23). Adler (24), Ramadevi (25). Miller (26) berichten über die Möglichkeiten von Genaberrationen vor allem in menschlichen Lymphozyten durch Thiomersal und über dessen Zytotoxizität. Laut Publikationen ist diese mutagene Wirkung in vitro dosisunabhängig, das heißt, daß selbst geringste Dosen erbgutverändernd reagieren können. Diese genotoxische Eigenschaft wirkt sich in einer Chromosomenaberration, Aneuploidie. aus. deren Auswirkungen auf die Betroffenen selbst und besonders auf die folgende Generation sich erst zeigen muß.

Erstaunlich ist auch. daß Zentren dieser, im Auftrag der EU stattfindenden, Forschung auch in Italien existieren, daß aber die Ergebnisse dieser Forschungen in Italien selbst nicht oder kaum Beachtung finden.

Thiomersal enthält zu etwa 50% seines Molekulargewichtes Quecksilber, ein äußerst toxisches Schwermetall, das hier wegen seiner toxischen Wirkung auf Pilze und Bakterien eingesetzt wird. Es wirkt aber ebenso toxisch auf den Menschen. Besonders bedenklich ist die lange Verweildauer im menschlichen Körper, die durch die biologische

Halbwertszeit ausgedrückt wird. Sie beträgt in Niere und Leber 12-15 Jahre, das heißt, daß eine aktuelle Konzentration an Quecksilber im menschlichen Körper sich nach 12-15 Jahren erst auf die Hälfte durch Ausscheidung reduziert hat. Dies bedeutet aber auch, daß Quecksilber sehr leicht akkumuliert werden kann. und zu einem Depot wird. das seine toxischen Wirkungen über lange Zeit hinweg beibehält. Als Methylquecksilber besitzt es eine erhöhte Toxizität und besitzt eine Halbwertszeit von 60-70 Tagen, im Zentralnervensystem ist die Verweilzeit noch länger, die Halbwertszeit beträgt über 100 Tage (7).

Die Gefährlichkeit des Quecksilbers ist 1956 durch die Tragödie in Minamata und später in Niigata, Japan, erstmals richtig in das Bewußtsein der Menschen gerückt. Insgesamt wurden damals weit über hundert Vergiftungsfälle durch mit Quecksilber verseuchten Fisch beobachtet, von denen 46 tödlich endeten, darunter zehn Kinder und zwei Neugeborene. In Hamburg wurden 1981 ähnliche Vergiftungserscheinungen registriert. wenn sie auch nicht so stark wie in Minamata waren.

Quecksilber wird wahrscheinlich erst nach Biotransformation zu Methylquecksilber in die Blutbahn aufgenommen und entwickelt vor allem als solches seine toxische Wirkung im menschlichen Körper. Diese Biotransformation ist bei Quecksilber eingehend studiert worden und als klar definierter Mechanismus von Craig (27) dargestellt worden. Als Methylierungsmittel in biologischen Systemen wird vor allem Methylcobalamin genannt. ein Cobalamin-Coenzym oder Vitamin B12-Coenzym. Die Methylierungsreaktionen selbst sind an die Präsenz der Folsäure gebunden.

Im menschlichen Körper entfaltet es die toxischen Eigenschaften, wenn es absorbiert wird und in die Blutbahn gelangt, deutlich weniger jedoch, wenn es durch den Verdauungstrakt hindurchgeht. Bei Direktinjektion, z.B. intramuskulär, kann sich die Wirkung voll entfalten, da alles Hg direkt in die Blutbahn gelangen kann. Das Krankheitsbild wird folgendermaßen beschrieben:

Methylquecksilberbelastungen führen zunächst zum Verlust des Gefühls in den Extremitäten und im Mundbereich (Parästhesie). Erst später kommt es zu Störungen der Bewegungskoordination (Ataxie). zu undeutlichem Sprechen (Dysarthrie) und Verlust des Gehörs.

Methylquecksilbervergiftung ist durch die Irreversibilität der Schäden, ihre Auswirkungen allein auf das Zentralnervensystem und die lange Latenzzeit (Wochen oder Monate) zwischen Beginn der Belastung und Auftreten der Vergiftungssymptome charakterisiert. Methylquecksilber zerstört die Neuronen des Nervensystems. Es bildet mit allen Substanzen im Körper, die eine SH-Gruppe besitzen, wie z.B. die Aminosäure Cystein. das Coenzym A, usw.. stabile Komplexe und macht sie so biologisch unwirksam (6).

Resorbiertes Methylquecksilber erreicht innerhalb von 3 Tagen alle Organe, die Verteilung auf die verschiedenen Organe ist recht einheitlich. Das Gehirn speichert ca. 10% des aufgenommenen Quecksilbers bei zudem erhöhter Halbwertszeit, das Blut etwa 7%. Besonders durchlässig für Methylquecksilber ist die Placenta. Zum Zeitpunkt der Geburt ist der Quecksilbergehalt des fetalen Blutes um 20% höher als der des materalen. Das Nervensystem von Kindern, das sich erst in Entwicklung befindet, ist gegenüber Methylquecksilber empfindlicher als das Nervensystem Erwachsener. Kinder von mit Methylquecksilber belasteten Müttern (350 pg/l Blut) wurden mit schweren zerebralen Schäden geboren. Methylquecksilber wird mit auch mit der Muttermilch ausgeschieden und führt zu extrem hohen Gehalten im Blut von Säuglingen, ebenso ist eine Quecksilberabgabe aus dem Amalgam der Zähne wahrscheinlich und wird heute kaum mehr negiert. Weitere Symptome (Ataxie. Gehörstörungen, Dysarthrie) sind bei >500 pg/l Blut zu erwarten. Todesfälle traten ab 1300 pg/l Blut auf (6).

Medikamente gegen Methylquecksilbervergiftung sind wenig wirksam. Sie beruhen auf starker Komplexbildung, die die Metallverbindungen im Verdauungstrakt halten oder rascher in eine ausscheidbare Form überführen. Da sich Quecksilber vor allem aber an SH-Bindungen von Proteinen oder Enzymen hängt und diese in deren Wirksamkeit blockiert und in dieser Verbindungsform sehr stabile Verbindungen gibt, ist auch eine Therapie durch schnellere Ausscheidung des Quecksilbers wenn überhaupt, dann nur sehr schwierig zu erreichen. Allerdings scheint die "Umweltpille" Dimaval (DMPS). Ein Trinatriumpentenat. gerade für die Quecksilberentgiftung eine Verbesserung gebracht zu haben.

Als Grenzwert der oralen Aufnahmedosis von Quecksilber für einen 70 kg schweren gesunden Erwachsenen gilt der Wert von 0,35 mg Hg/Woche, oder 0.05 mg Hg/Tag (laut FAO/WHO). Beim Verzehr dieser Konzentration treten schon bei 3% der Population Vergiftungserscheinungen auf. Werden 0.2 mg Hg/Tag verzehrt, gibt es bei 8% der Menschen Vergiftungserscheinungen, wie Nordberg und Strängen 1976 berichteten. Dies gilt für erwachsene Menschen. Durch eine Impfpulle gelangen 0.05 mg Thio-mersal oder 0.025 mg Quecksilber in den menschlichen Körper, also die Hälfte des im Grenzwert für Erwachsene angegebenen Tagesgrenzwertes. Allerdings

wirkt bei dieser Verabreichungsform die volle Dosis und nicht nur der über den Magen-Darm-Trakt resorbierte Anteil.

Bedenkt man, daß in Italien Kleinkinder geimpft werden, die weniger als ein Jahr alt sind, dabei nur ca. ein Zwanzigstel des Körpergewichtes des Erwachsenen wiegen und auch noch kein vollständig ausgebildetes Immunsystem zum eigenen Schutz besitzen, so kann diese Menge durchaus an die toxische Wirkung herankommen. Angeblich werden derzeit 2 Injektionen, Hepatitis B und Difterie-Tetanus, zum selben Zeitpunkt verabreicht, beide Impfstoffe enthalten Thiomersal. Das bedeutet, daß bei diesem neuen Impfmodus ein Kleinkind die maximale orale Tagesdosis an Quecksilber eines Erwachsenen intramuskulär, also in der vollen Dosis, verabreicht bekommt. Durch häufiges Impfen, aber auch durch andere Vorkommnisse kann damit das Quecksilberdepot im Körper erhöht werden und zu den bekannten Quecksilbernebenwirkungen führen.

Das Thiosalicylat, das eine Komponente des Thiomersals ist, kann in der biologischen Abbaureaktion sehr leicht die Thiogruppe gegen eine Sauerstoffgruppe austauschen, es entsteht dabei die Salicylsäure, ein Entzündungshemmer mit all den bekannten Reaktionen im menschlichen Körper als potentieller Allergie- und Asthmaauslöser, für disponierte Personen ein Problem. Auch beim relativ unschädlichen Aspirin, einer Acetylsalicylsäure, sind allergische Reaktionen bekannt. Auf diese Reaktionen wird in der Literatur häufig hingewiesen.

Kitamura (28) z.B. weist auf den Effekt der Photosensibilisierung auf Piroxicam nach Kreuzsensibilisierung mit Thiomersal hin und zeigt, daß die dafür verantwortliche Substanz das Thiosalicylat ist, dasselbe ist auch in der Publikation von Osawa (29) vermerkt.

Wenn auch anscheinend sehr wenig in direktem Zusammenhang mit Impfungen, im Speziellen mit Hepatitis B Impfungen systematisch geforscht und/oder publiziert wird, so geben doch die verschiedensten Arten von Sensibilisierungen, über die in der Fachpresse berichtet wird, der Überlegung Nahrung, daß Thiomersal auch bei Impfungen des öfteren zu unerwünschten Nebenwirkungen führt, bekannt gewordene schwere Einzelfälle bestätigen dies. So ist wohl auch die Forderung von Seiten der Ärzte beim österreichischen Dermatologenkongreß im April 1993 in Linz an die Impfstoffhersteller zu verstehen, Thiomersal als Begleitstoff aus dem Handel zu nehmen.

#### Zusammenfassung:

Aus vielen wissenschaftlichen Publikationen geht hervor, daß es besonders zu den Additiven der Impfstoffe, vor allem zum Aluminiumhydroxid und zum Thiomersal eine Reihe von überempfindlichen Reaktionen bei manchen Menschen gibt. Hierbei werden sowohl die Granulombildung in den Lymphbahnen durch Aluminiumhydroxid, als auch die verschiedensten Reaktionen allergischer und chronischer Natur auf Thiomersal und dessen Abbauprodukte aufgeführt. Thiomersal selbst wird als die weltweit am häufigsten zu Sensibilisierungsreaktionen führende Substanz beschrieben. Die Anzahl der sensibilisierten Menschen ist steigend. Hier wiederum können lokale Sensibilisierungen, aber auch toxische Reaktionen auf Quecksilber oder Reaktionen auf die Thiosalicyl- und die Salicylsäure erfolgen.

Für Menschen, die auf die erwähnten Substanzen empfindlich reagieren, müssen Kriterien existieren, die eine Befreiung von der Impfung ermöglichen, bzw. auch andere Impfstoffe formuliert werden, die bei absoluter Impfindikation diese negativen Effekte nicht mehr hervorrufen.

#### Literaturhinweise:

1. Hütteroth.T.H; Quast.U.; Aluminiumhydroxid-Granulome nach Hepatitis-B-Impfung. Dtsch.Med.Wochenschr. 1990.115/12
2. Cosnes.A.; Flechet.M.L; Revuz J.; Inflammatory nodular reactions after hepatitis-B-vaccination due to aluminium sensitisation.Contact dermatitis. 1990, 23/2 (65-67)
3. Goto.N.; Ueno.G.; Iwasa,S.;Microbiof.Immunol. (Japan). 1987, 31/1 (89-93)
4. Fawcett.H.A.; Smith.N.P.; Injection-site granuloma due to aluminium. Arch. Derm. 1984. 120. 1318 ff.
5. Jilg.W.; Impfungen gegen Hepatitis B. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1989, 114, 596 ff.
6. Macholz.R.; Lewerenz.H.J.; Lebensmitteltoxikologie, Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York, ISBN 3-540-18671-9.
7. Forth.W.; Henschler.D.; Rummel.W.; Strake.K.; Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftsverlag Mannheim/Leipzig/Wien/Zürich ISBN 3-411-15026-2
8. Herbst.R.A.; Maibach,H.I.; Contact dermatitis caused by allergy to ophthalmic drugs and contact lens solutions. Contact dermatitis, 1991, 25/5, 305-312.
9. Lisi.P.; Pemo.P.; Ottaviani.M.; Morelli.P.; Minimum eliciting patch test concentration of thimerosal. 1991. 24/1. 22-26.

10. Wilson-Holt.N.; Dart.J.K.G.; Thiomersal keratoconjunctivitis, frequency. clinical spectrum and diagnosis. Eye. 1989. 3/5, 581-587.
11. Seidenari.S.; Manzini.B.M.; Modenese.M.; Danese.P.; Contact sensitisation to thimerosal in healthy subjects. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, 1989. 124/7-8. 335-339.
12. Storrs.F.J.; Contact dermatitis caused by drugs; *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 1991. 11/3. 509-523
13. Ancona.A.A.; Arevalo.A.L; Macotela.E.R.; Contact dermatitis in hospital patients. *Dermatologic clinics*. 1990. 8/1, 95-105.
14. Batts.A.H.; Mariott.C.; Martin.G.P.; Wood.C.F; Bond.S.W.; The effect of some preservatives used in nasal preparation on the mucus and ciliary components of mucociliary clearance. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1990, 42/3 145-151.
15. Aberer.W.; Vaccination despite thimerosal sensitivity; *Contact Dermatitis*. 1991. 24/1.6-10.
16. Gille.J.; Görz.G.; Thimerosal. ein häufiges Kontaktallergen. *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 1992. 67/12. 1049-1054.
17. Cox.N.H.; Forsyth.A.; Thiomersal allergy and vaccination reactions. *Contact dermatitis* 1988. 18/4, 229-233.
18. Lindemayr.H.; Drobil.M.; Ebner.H.; Reactions to vaccinations against tetanus and tick-borne encephalitis caused by merthiolate (thiomersal). *Hautarzt* 1984, 35/4, 192-196.
19. Kirkland.L.R.; Ocular sensitivity to thimerosal: A Problem with hepatitis B vaccine? *Southern Medical Journal*, 1990. 83/5. 497-499.
20. Migliore.L.; Neri.M.; Evaluation of twelve potential aneuploidogenic chemicals by the in vitro human lymphocyte micronucleus assay. *Toxic. in vitro*. 1991. 5/4 325-336
21. Srana.I.; Di Sibio.A.; Lomi.A.; Scarcelli.V.; C-Mitosis and numerical chromosome aberration analyses in human lymphocytes: 10 Known or suspected spindle poisons. *Mutation Research*, 1993. 287. 57-70.
22. Parry.J.M.; Sors.A.; The detection and assessment of the aneugenic potential of environmental chemicals: the European Community Aneuploidy Project. *Mutation Research*. 1993. 287. 3-15.
23. Natarajan.A.T.; An overview of the results of testing of known or suspected aneugens using mammalian cells in vitro. *Mutation Research*. 1993. 287 113-118.
24. Adler.I.D.; Synopsis of the in vivo results obtained with the 10 known or suspected aneugens tested in the CEC collaborative study. *Mutation Research*, 1993. 287, 131-137.
25. Ramadevi.G.; Jing Xu; Thilagar.A.; Assessment of the in vivo Aneuploidy/Micro-nucleus Assay in mouse bone marrow cells with 16 chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1992. 20.106-116.
26. Miller.B.M.; Adler.I.D.; Aneuploidy induction in mouse spermatocytes. *Mutagenesis*. 1992.7/1.69-76.
27. Craig.P.; *New Scientist*. 1981.11/6. 694.
28. Kitamura.K.; Osawa.J.; Ikezawa.Z.; Nakajima.H.; Cross-reactivity between sensitivity to Thimerosal and photosensitivity to piroxicam in guinea pigs. *Contact Dermatitis*, 1991.25/1,30-34.
29. Osawa.J.; Kitamura.K.; Ikezawa.Z.; Nakajima.H.; A probable role for vaccines containing thimerosal in thimerosal hypersensitivity. *Contact dermatitis* 1991, 24/3 178-182.

Anschrift des Verfassers:

Dr.Walter Huber, Gunganoweg 13 1-39100 Kaltem, Italien