

# Tollwut und andere Lyssaviren

## THE LANCET

Lyssaviren sind heimtückische Erreger, die weltweit für viele Infektionen und Todesfälle verantwortlich sind. Da es nach einmal ausgebrochener Erkrankung keine kurative Therapie gibt, kommt der Prophylaxe grosse Bedeutung zu.

Die Tollwut beschäftigt die Menschen als besonders unheimliche Erkrankung schon seit mehr als 3000 Jahren. In den letzten Jahrzehnten sind noch weitere Lyssaviren bekannt geworden, die potenziell auch dem Menschen gefährlich werden können. Die beobachteten, seltenen Fälle von tödlicher Enzephalitis waren klinisch nicht von der klassischen Tollwut zu unterscheiden.

Als besonders wichtiges Reservoir haben sich insektenfressende Fledermäuse erwiesen. Vom europäischen Fledermaus-Lyssavirus (European Bat Lyssa Virus, EBLV) sind mehrere Typen bekannt (Tabelle), wobei EBLV-2b auch in der Schweiz nachgewiesen wurde und seinerzeit mit einem menschlichen Todesfall in Verbindung gebracht werden konnte.

Insektenfressende Fledermäuse sind in Europa geschützt, die epidemiologischen Daten zum Durchseuchungsgrad sind entsprechend nicht sehr ausgedehnt, zumal während langer Zeit die Aufmerksamkeit

der klassischen, durch Füchse übertragenen Tollwut galt. Die Tollwut bei Füchsen konnte inzwischen in weiten Teilen Westeuropas durch Köderimpfungen ausgeschaltet werden. Für die EBLV-Durchseuchung ist ein solches Vorgehen nicht realistisch, da die Populationen der geschützten Fledermäuse nicht angetastet werden können und eine Impfung nicht durchführbar ist.

Die natürlich vorkommende Tollwut führt bei den meisten Tierarten zu einer akuten tödlichen Erkrankung, es sind aber auch Tollwut-Antikörper bei offenbar gesunden Trägern wie Stinktieren, Waschbären, Füchsen, Hyänen, Flughunden, Vampirfledermäusen oder Haushunden (in Äthiopien) nachgewiesen worden. Auch virale Ribonukleinsäure (RNS) ist aus dem Speichel anscheinend gesunder Tiere isoliert worden. Insgesamt ist über die Beziehung zwischen Lyssaviren und einzelnen Tierarten noch vieles unbekannt.

### Pathogenese

Bisse tollwütiger Tiere führen im Allgemeinen zur Inokulation von virusbeladenem Speichel durch die Haut in Muskel- und Unterhautgewebe. Andere Übertragungswege sind selten. Während der Inkubationszeit kann sich das Virus lokal in Muskelzellen vermehren oder direkt an periphere Nervenendigungen anheften. Ist dieser Kontakt gelungen, wandert das Virus im Axoplasma zentripetal. Zur massiven Replikation kommt es, wenn das Virus das

zentrale Nervensystem erreicht hat. Die Übertragung von Zelle zu Zelle geschieht auf direktem Weg über die synaptischen Verbindungen. Wenn beim symptomatischen Erkrankungsbeginn neurologische Dysfunktionen in Erscheinung treten, sind histopathologisch kaum Veränderungen zu erkennen. Eine zentrifugale Ausbreitung vom ZNS über somatische und autonome Nerven bringt das Virus in grossen Mengen in viele verschiedene Körpergewebe, darunter auch in die Speicheldrüsen, was die Übertragung auf weitere Säugetiere ermöglicht.

Inzwischen sind verschiedene Mechanismen der Einschleusung in Zellen, des Transports innerhalb von Axonen (experimentell mit einer Geschwindigkeit von 50–100 mm pro Tag) sowie der Übertragung von einer Zelle auf die andere innerhalb des ZNS teilweise bis auf molekulare Ebene erforscht worden, wobei aber für die spezialisierten Forscher noch einige Fragen offen bleiben.

Hypothesen bleiben auch gefragt, um die Beobachtung zu erklären, dass die Infektion mit dem Tollwutvirus beim Menschen trotz nur geringfügiger histopathologi-



Wasserfledermaus – in der Schweiz Träger eines Lyssavirus

## Tollwut und andere Lyssaviren

scher Veränderungen (und bisher auch nur unspezifischer MRI-Abnormitäten) zu massivsten Auswirkungen auf infizierte und auch nichtinfizierte Neurone und zum Tod führt. Bemerkenswerterweise führt die Infektion auch zur Aktivierung einiger Gene mit Interferonantwort, gesteigerter Proteinsynthese und sogar Wachstum und Ausbreitung von neuronalen Zellen. Eine Hypothese sieht daher in einem Kurzschluss normaler neuraler Verbindungen die Todesursache, eine andere in der Erschöpfung der metabolischen Vorräte durch die Entgleisung des neuronalen Metabolismus.

Gewisse Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass die Expression von viralem Glykoprotein auf der Oberfläche infizierter Zellen als Signalübermittler fungieren könnte, der die Zelle zur Apoptose verleitet. Dies könnte erklären, warum die Verabreichung von Antikörpern gegen das Virusprotein in einem späten Stadium die Erkrankung noch beschleunigt.

### Klinik

In ihrer klassischen Form mit Hydrophobie oder Aerophobie ist die menschliche Tollwut unverwechselbar. Klinische Fall-

beschreibungen zeugen aber auch von zunächst schillernder Symptomatik. Lokale Parästhesien (meist als Juckreiz) an der Bissstelle dürften das einzige einigermaßen verwertbare Prodromalzeichen sein. Paralytische Erkrankungsformen und seltene Verläufe mit nur subtilen Anfällen oder psychiatrischen Störungen können am ehesten verkannt werden. Eine akute neuropsychiatrische Erkrankung und anamnestische Hinweise auf einen Aufenthalt in tollwutendemischen Gegenden während der vorangegangenen Monate oder selbst Jahre oder auf Kontakt mit Wildtieren, insbesondere Fleischfressern oder Fledermäusen, sollte an die Möglichkeit von Tollwut denken lassen. Zumindest in Amerika scheinen auch sehr triviale Kontakte mit Fledermäusen, die un bemerkt blieben, zu Tollwut geführt zu haben. Klinisch lassen sich Infektionen mit den verschiedenen bisher bekannten Lyssaviren nicht auseinander halten; es sind sowohl konvulsive wie paralytische oder atypische Manifestationen beschrieben worden.

In weniger entwickelten Ländern, wo Tollwutinfektionen angesichts der Durchseuchung von streunenden Hunden häufiger vorkommen, wird eine Labordiagnose sel-

tener versucht. In Routinetests kann eine neutrophile Leukozytose auffallen. Die Diagnose kann gestellt werden durch den frühzeitigen Nachweis von Antigen oder viraler RNS (in Hautstanzbiopsien), durch Virusisolation (aus Speichel, Tränen, Liquor) sowie bei ungeimpften Personen durch Antikörpernachweis in Serum oder Liquor.

Seit 1970 sind fünf Fälle publiziert worden, bei denen Patienten eine Tollwutenzephalitis überlebten. Alle hatten hohe Antikörperkonzentrationen im Liquor und erhielten damals verfügbare Tollwutimpfstoffe postexpositionell, aber kein Tollwutimmunglobulin. Die Inkubationszeit hatte zwischen 16 und 21 Tagen betragen. Mit Ausnahme eines Knaben hatten alle schwere neurologische Residuen, vermutlich aufgrund der Immunantwort.

### Management

Bei nichtgeimpften Patienten beträgt die Mortalität 100 Prozent. Nach Ausbruch der Krankheit kann das Leben durch intensivmedizinische Massnahmen (Sedation und Analgesie mit Ketamin) verlängert werden, aber um den Preis mannigfacher Komplikationen. Zuvor immunisierte Patienten werden auch im Überlebensfall schwere permanente neurologische Einschränkungen haben. Immunsuppressive und antivirale Medikamente haben sich nicht als nützlich erwiesen.

### Prävention

Angesichts der Unheilbarkeit kommt der Vorbeugung maximale Bedeutung zu. Am effektivsten ist dabei die Elimination der Infektion bei tierischen Überträgern. Über 90 Prozent der Fälle menschlicher Tollwut weltweit gehen auf Lyssaviren von Hunden zurück. Bei streunenden Hunden kann die Tollwut durch parenterale Impfung, Fertilitätskontrolle und Entfernung von essbaren Abfällen reduziert werden. Unter Wildtieren waren orale Tollwutimpfstoffe in Westeuropa bei Füchsen erfolgreich, in den USA setzt man sie bei Kojoten, Waschbären und Füchsen ein. Andere Wildtiere, wie die insektenfres-

Tabelle: **Bekannte Lyssaviren**

Virus	Quelle	Verbreitung
Tollwutvirus (Genotyp 1)	Hund, Fuchs, Waschbär, Fledermaus u. andere Tiere	weltweit verbreitet
Lagos-Fledermausvirus (Genotyp 2)	Fledermäuse, Katzen (b. Mensch nicht dokumentiert)	Afrika (selten)
Mokola (Genotyp 3)	Spitzmaus, Katzen	Afrika
Duvenhage (Genotyp 4)	insektenfressende Fledermäuse	Afrika (selten)
EBLV Typ 1 (Genotyp 5)	insektenfressende Fledermäuse	Niederlande, Dänemark, Deutschland, Polen, Ungarn, Russland, Frankreich, Spanien
EBLV Typ 2 (Genotyp 6)	insektenfressende Fledermäuse	Niederlande, UK, Dänemark, Ukraine, Schweiz
ABLV (Genotyp 7)	Flughunde, insektenfressende Fledermäuse	Australien, Philippinen (?)

EBLV: Europäisches Fledermaus-Tollwutvirus

ABLV: Australisches Fledermaus-Tollwutvirus

## Tollwut und andere Lyssaviren

### Links

**Schweizerische Tollwutzentrale:**  
[www.cx.unibe.ch/ivv/Swiss\\_Rabies\\_Center/swiss\\_rabies\\_center.html](http://www.cx.unibe.ch/ivv/Swiss_Rabies_Center/swiss_rabies_center.html)  
 (Informationen, Formulare für Blutproben von Mensch und Tieren, weiterführende Links)

[www.bag.admin.ch/infekt/krank/d/rage.htm](http://www.bag.admin.ch/infekt/krank/d/rage.htm) (aktuelle Mitteilungen; Supplementum X: prä- und postexpositionelle Tollwutprophylaxe beim Menschen mit eingehenden Informationen)

senden Fledermäuse, können nicht immunisiert werden. Hier hilft nur die Vermeidung von direktem Kontakt, die präexpositionelle Impfung bei gewissen Berufsleuten sowie die prompte postexpositionelle Impfung bei vermuteter Inokulation.

### Prophylaxe beim Menschen

Zur aktiven Immunisierung beim Menschen sind in der Schweiz zwei Impfstoffe zugelassen: Rabipur® (auf Hühnerfibroblasten gezüchtete, inaktivierte Tollwutviren) sowie der Tollwutimpfstoff Mériex® (auf humanen diploiden Zellen gezüchtet; voraussichtlich erst in der 2. Jahreshälfte wieder im Handel).

Die *präexpositionelle Impfung* ist die erfolgreichste Form der Tollwutprävention. Bisher sind keine Todesfälle bei Menschen bekannt, die zuvor geimpft worden waren und die nach Exposition eine Boosterung erhalten hatten. Bei grundimmunisierten Personen ist zudem nach einem Biss keine Immunglobulingabe notwendig. Die genauen Dosierungsempfehlungen gehen aus den Arzneimittelinformationen der Produkte hervor. Eine Impfprophylaxe wird empfohlen bei Berufsrisiko und bei Langzeitreisenden in endemische Gebiete (Afrika, Asien) mit erhöhtem Ansteckungsrisiko. Der Impferfolg kann durch die Bestimmung neutralisierender Antikörper in geeigneten Abständen kontrolliert werden.

Der Speichel kontagiöser Tiere kann durch Schleimhäute oder lädierte Haut in den menschlichen Organismus gelangen. Intakte Haut bietet Schutz, aber selbst winzigste Stichwunden (z.B. nach Fledermausbissen) können Eintrittspforte sein. Die Mortalität nach Bissen tollwütiger Hunde wird nach Erfahrungen aus Indien mit 35 bis 57 Prozent angegeben. Das Infektionsrisiko steigt nach schwerer Exposition. Dazu zählen Bisse an Kopf, Hals oder Händen sowie mehrfache oder tiefe Bisse. Die heutige *postexpositionelle Therapie* ist bei optimaler Anwendung sehr erfolgreich. Ziel ist die Neutralisierung oder Inaktivierung des Virus, solange es noch in der Wunde verweilt und keinen Kontakt zum Nervensystem gefunden hat. Dem Zeitfaktor kommt grösste Bedeutung zu, selbst wenn ein Biss schon längere Zeit zurückliegt. In jedem Fall wird man die Umstände genau abklären und das Risiko abzuschätzen versuchen.

Das Auswaschen der Wunde mit Seife und Wasser kann das Überleben um 50 Prozent steigern. Auch eine Lokalbehandlung mit viruziden Lösungen oder Alkohol wird empfohlen. So rasch wie möglich muss dann eine aktive Immunisierung mit einem Tollwutimpfstoff nach dem Postexpositionsschema erfolgen. Die zusätzliche passive Immunisierung mit Tollwutimmunglobulin (Berirab®) verringert die Mortalität nach schwerer Exposition, scheint aber bei leichter Exposition (z.B. einzelner Biss an einer Extremität) nicht so viel beizutragen. Eine Einzeldosis wird möglichst rasch nach dem Biss lokal um die Wunde infiltriert.

Hinweise für ein Versagen der aktiven Tollwutimpfstoffe gegen den klassischen Tollwuterreger (Genotyp 1) fehlen, für die Wirksamkeit gegen EBLV ist die Datenlage hingegen etwas widersprüchlich. Bisher haben jedoch Hunderte von Menschen nach Fledermausbissen eine Postexpositionsprophylaxe erhalten, wovon einige auch EBLV-positiv waren, und keiner hat eine EBLV-Enzephalitis erlitten. Selbst wenn die derzeitigen Tollwutimpfstoffe und -immunglobuline gegen EBLV einen geringeren Schutz bieten dürften, gibt es zurzeit keine Alternative.

### Merksätze

- Eine Vielzahl von Wildtieren können an Tollwut erkranken oder Träger sein. Hierzulande sind dies Fledermäuse, in Afrika und Asien vor allem streunende Hunde.
- Die symptomatische Tollwutenzephalitis ist nicht heilbar.
- Die Vorbeugung zielt auf Kontrolle infizierter Tiere sowie auf die präexpositionelle Impfung von Risikopersonen und die adäquate Wundbehandlung und postexpositionelle Impfung, allenfalls zusammen mit Tollwutimmunglobulin.

Aus organisatorischen und vor allem finanziellen Gründen trifft die Tollwutprophylaxe in vielen Drittweltländern auf grosse Schwierigkeiten. Derzeit laufen viele Anstrengungen, Impfstoffe aus Zellkulturen zugänglich zu machen und die Kosten durch den Einsatz von anderen Impfschemata (an verschiedenen Stellen gleichzeitig intradermal in geringer Menge) zu senken. Angesichts des Mangels an humanem Tollwutimmunglobulin weckt auch die Entwicklung monoklonaler Antikörper Hoffnungen für die Zukunft. ●

M.J. Warrell, D.A. Warrell (Nuffield Department of Clinical Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford/UK): Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet* 2004; 363: 959–969.

*Halid Bas*

Interessenlage: Die Autoren deklarieren im Zusammenhang mit der Originalpublikation keine Interessenkonflikte.