

Bei uns selten, auf Reisen ein Problem – was man über Tollwut wissen sollte

Elisabeth Grieger

Die Tollwut begleitet den Menschen schon seit Urzeiten. Der Hund als enger Gefährte des Menschen hat sicher zu einer deutlich erhöhten Gefährdung, an Tollwut zu erkranken, beigetragen. Beschrieben wurde die Tollwut schon von Homer: er schrieb, dass Sirius, der Hund des Orion, einen schlechten Einfluss auf die Gesundheit der Menschen habe. Er benutzte dabei den Ausdruck „rasender Hund“. Im griechischen wurde die Tollwut „Lyssa“ genannt, was mit Wahnsinn übersetzt werden kann.

Auch wenn die Tollwut in Mitteleuropa aufgrund der Wildtollwutimpfungen weitgehend verschwunden ist, ist sie auch heute noch in Osteuropa, Asien, Afrika und Südamerika ein bedeutendes Gesundheitsproblem. Die WHO schätzt, dass jährlich ca. 60 000 Menschen an Tollwut sterben. Aber man muss gar nicht so weit weg gehen. Im Frühjahr dieses Jahres verstarb ein sechsjähriger Junge in Litauen an Tollwut. Auch aus Russland werden immer wieder menschliche Tollwutfälle gemeldet. Wildtollwut ist in Ost- und Südosteuropa (inklusive der Türkei) eine häufige Erkrankung.

Sehr viele Reisende haben bei Aufenthalt in den Tollwut-Risikogebieten weltweit Kontakt zu einem potenziell mit Tollwut infizierten Tier. In der Regel können sich Reisende nach Kontakt mit einem potenziell tollwütigen Tier im Urlaubsland durch die postexpositionelle Impfung gegenüber der Tollwut

schützen. Doch gelegentlich kommt es auch zu unbemerkten oder nicht ernst genommenen Kontakten zu einem Tier im Urlaubsland. Werden dabei Tollwuterreger übertragen, kann es zu einer Tollwutinfektion kommen. Dies ist letztes Jahr bei einem kleinen Jungen aus Frankreich geschehen. Er hatte sich vermutlich im Urlaub im westafrikanischen Gabun, unbemerkt von den Eltern, beim Spiel mit den

tige postexpositionelle Tollwutbehandlung einen Schutz vor der Erkrankung.

Das Virus

Tollwutviren gehören zur Familie der Rhabdoviridae. Diese Gruppe umfasst nach heutigem Kenntnisstand etwa 100 Vertreter, die sich alle durch eine sehr ähnliche Morphologie auszeichnen. Die für den



Abb. 1:
Mikroskopische Aufnahme von Tollwutviren
[CDC/Mauritius]

Hunden des Dorfes infiziert, ohne dass es dabei zu einer größeren Bissverletzung gekommen war. Wieder zurück in Frankreich, erkrankte der Junge etwa zwei Monate später an Tollwut und verstarb nach einigen Tagen.

Nicht jede Tollwutinfektion führt zur Erkrankung, aber eine Tollwut-erkrankung verläuft immer tödlich. Bis heute ist es noch nie gelungen, eine Tollwuterkrankung erfolgreich zu behandeln. Bei ungeimpften Personen bietet einzig die rechtzei-

Menschen relevanten Tollwutviren werden aufgrund ihrer serologischen und genetischen Eigenschaften typisiert. Es sind vier Serotypen (1-4) beschrieben, die den Genotypen 1-4 entsprechen. Der Serotyp 1 entspricht dem „Standard“-Tollwutvirus, das weltweit vorkommt. Die Sero- und Genotypen 2-4 (Lagos, Mokola, Duvenhage) sind seltene afrikanische Tollwutviren. Den beiden Viren der europäischen Fledermaustollwut (EBL 1 und EBL 2) sowie die australische Fledermaus-

tollwut (PBV) wurden noch kein Serotyp, aber die Genotypen 5-7 zugeordnet.

Das pistolenkugelförmige Viruspartikel (**Abb. 1, 2**) hat einen Durchmesser von 60 bis 110 nm (im Durchschnitt 75 nm) und eine Länge von 130 bis 200 nm (im Durchschnitt 180 nm). Es besteht an der Oberfläche aus einer dichten Packung des Glykoproteins G, das in der lipidhaltigen Hülle verankert und für die Bindung an die Zielzellen verantwortlich ist. Unter der Hülle liegt das Matrixprotein M, welches den internen Nukleokapsidkomplex mit der Lipidhülle und dem Glykoprotein verbindet. Dieser Komplex wird durch das Eindringen des Virus in die Zelle freigesetzt („uncoating“). Der Nukleokapsidkomplex besteht aus der einzelsträngigen viralen RNA, die durch das Nukleoprotein N und dem Phosphorprotein NS helikal verpackt wird. Im Komplex befinden sich auch noch einige Moleküle der viralen RNA-Polymerase L, die für die Übersetzung der viralen Negativ-Strang-RNA in messenger-RNA für die Proteinsynthese und für die Bildung von Matrices für neue virale RNA verantwortlich sind. Die Virusproteine und virale RNA finden sich an der Plasmamembran der infizierten Zelle und werden unter Mitnahme eines Teils der Zellmembran aus der Zelle ausgeschleust („budding“).

Das Virus bleibt vermutlich während eines Großteils der Inkubationszeit an der Eintrittsstelle. Daher kann eine Amputation der infizierten Extremität bei Labortieren auch noch Wochen nach der Infektion lebensrettend sein. Ebenso erklärt dies, dass das in der Vorimpfära nach Tollwutexposition durchgeführte Ausbrennen der Wunde

möglicherweise eine Tollwuterkrankung verhindern konnte (wenn der Patient die „Behandlung“ überlebte). Ob das Virus sich an der Eintrittsstelle vermehrt oder hier „ruht“, ist nicht geklärt. Wichtig ist die „Ortstreue“ des Tollwutvirus jedoch für die postexpositionelle Behandlung der Tollwut. Dieser Befund ist der wissenschaftliche Hintergrund für die Gabe von Tollwutimmunglobulin in und um die Eintrittsstelle zur Neutralisierung der eingedrungenen Tollwutviren vor Ort.

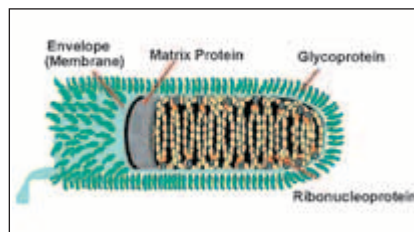


Abb. 2: Längsschnitt durch das Tollwutvirus [Abb.: CDC]

Übertragung und Pathogenese

Die Übertragung von Tollwut erfolgt fast ausschließlich durch virushaltigen Speichel, der eine Biss- oder Kratzverletzung kontaminiert. Es sind Beispiele beschrieben, in denen Personen keinen direkten Kontakt zu Fledermäusen hatten, sich aber in Höhlen mit Fledermäusen aufgehalten haben und anschließend an Fledermaustollwut erkrankt sind. Daher ist davon auszugehen, dass eine Infektion über Aerosol möglich ist. In vereinzelt Fällen ist eine Tollwutinfektion beim Menschen durch die Transplantation von Kornealgewebe eines an einer „neurologischen Erkrankung“ Verstorbenen beschrieben. Da das Tollwutvirus während der Infektion keine virämische Phase durchmacht, ist eine Infektion

durch Blutübertragung sehr unwahrscheinlich.

Die Inkubationszeit ist extrem variabel. In Abhängigkeit von der Eintrittsstelle des Virus und der Art der Wunde kann die Inkubationszeit wenige Tage bis zu einigen Jahren betragen. In der Regel ist eine Inkubationszeit von zehn Tagen bis etwa drei Monaten zu beobachten. Daher ist auch bei einer länger zurückliegenden Exposition eine postexpositionelle Therapie (ggf. Impfung und Immunglobulin) indiziert, da auch eine Tollwutexposition, die schon einige Wochen zurückliegt und noch nicht zu einer Erkrankung geführt hat, nicht bedeutet, dass das Risiko zu erkranken nicht mehr gegeben ist.

Das Virus kann bis zum Beginn der Symptome an der Eintrittsstelle bleiben. Es wandert ausschließlich entlang der Nervenbahnen bis zum Gehirn. Daher ist die Blut-Hirn-Schranke für den Infektionsverlauf ohne Bedeutung. Für die Wanderung zum Gehirn bedient sich das Virus vermutlich einiger Neurotransmitterrezeptoren für den Transport. Dabei kommt es durch Veränderungen in der Funktion der Neurotransmitter zu Beeinträchtigungen der neuronalen Funktionen, die aber nicht zu den gravierenden pathologischen Veränderungen verantwortlich zu sein scheinen, die dieses schwere Krankheitsbild ausmachen.

Die Prodromi entstehen durch die Virusvermehrung in den Ganglien sensibler Nerven, die das Virus auf dem Weg zum Gehirn passiert. Diese initialen Symptome sind nicht spezifisch und daher auch nicht indikativ für eine Tollwuterkrankung.

Nachdem das Virus das Gehirn erreicht hat, kann es zu zwei unter-

schiedlichen Ausprägungen der Tollwuterkrankung kommen: der enzephalitischen oder der paralytischen Form. Die häufigere ist die enzephalitische Form. Sie ist gekennzeichnet durch einen Komplex an Symptomen:

- Psychiatrische Symptome wie Teilnahmslosigkeit, Aggressivität, Angst- oder Erregungszustände, die durch den Befall des limbischen Systems hervorgerufen werden.
- Störungen des autonomen Systems, da das Virus den Hippocampus, Hypothalamus und/oder den Hirnstamm befällt und in ihren Funktionen verändert.
- Charakteristisch für eine Tollwutinfektion sind die ausgeprägte Aero- und Hydrophobie, die schon durch Wörter wie „Wasser“ oder „Trinken“ ausgelöst werden kann

Seltener ist die paralytische Form der Erkrankung, die differenzialdiagnostisch schwer von einem Guillain-Barre-Syndrom abzugrenzen ist.

Diagnostik

Ist es zu einer Verletzung durch ein potenziell tollwütiges Tier gekommen und kann man dieses Tieres habhaft werden, so wird es (i.d.R. Hund oder Katze) vom Amtstierarzt in Quarantäne untergebracht und für 10 Tage beobachtet. Man wartet jedoch den 10-Tage-Beobachtungszeitraum nicht ab, denn die postexpositionelle Prophylaxe des gebissenen Menschen muss in jedem Fall sofort begonnen werden. Bleibt das Tier nach 10 Tagen noch gesund, kann die postexpositionelle Prophylaxe abgebrochen werden oder besser zu einer präexpositionellen Grundimmunisierung ver-

vollständig werden. Sollte es möglich sein, das Tier für die Tollwutdiagnostik zu töten, kann Gehirnmaterie direkt auf Erreger untersucht werden.

Eine Tollwutdiagnostik beim lebenden Menschen kann mittels Antikörpernachweis im Speichel bzw. im Kornealabstrich oder Virusnachweis durch Anzucht des Virus in Neuroblastomzellen versucht werden (**Tabelle 1**). Diese *Intra-vitam*-Diagnostik ist jedoch meist nicht erfolgreich. Eine zuverlässige Diagnostik kann in der Regel nur *post mortem* durchgeführt werden. Sie basiert auf dem Nachweis von Tollwutvirus im Hirngewebe. Der klassische Nachweis von Negrikörperchen in Schnittpräparaten von Gehirngewebe ist nicht immer positiv. Wesentlich empfindlicher ist die Immunfluoreszenzdiagnostik an Hirnschnitten und der Nachweis tollwutspezifischer RNA mittels Polymerasekettenreaktion.

Immunität und Impfschutz

Eine Resistenz gegenüber dem Tollwutvirus besteht nicht. Alle Personen, die erkranken, versterben auch an der Erkrankung. Auch eine natürliche Durchseuchung gibt es nicht.

Jeder ist empfänglich, solange er nicht durch Impfung eine Immunität entwickelt hat. Entscheidend für den Impfschutz ist die Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen das Glykoprotein G. Ein Wert von 0,5 IU/ml wird als schützend angesehen. Ungeklärt ist, ob auch ohne entsprechende Titer an schützenden Antikörpern durch die von der Impfung induzierte zelluläre Immunität ein Schutz gegen eine erneute Tollwutexposition besteht. Allerdings führt sowohl die prä- als auch die postexpositionellen Impfung in der Regel zu einer jahrelangen Antikörperproduktion. Je nach individueller Reaktion kann bei der Impfung nach dem postexpositionellen intramuskulären Impfschema („fünf Dosen Essen-Schema“) bei den ersten Probanden schon 3 bis 7 Tage nach der ersten Vakzination mit Serokonversion gerechnet werden. Nach 14 Tagen hatten alle mit modernen Zellkulturimpfstoffen wie z.B. Rabipur® geimpften Probanden schützende Antikörpertiter erreicht.

Ungeklärt ist weiterhin, wie die postexpositionelle Tollwuttherapie aus aktiver und passiver Immunisierung die Viren in den Nervenbah-

Zeitpunkt	Material	Nachweis	Substrat	Parameter
intra vitam	Speichel	Virus	Maus	Paralyse, Tod
			Zellkultur	Immunfluoreszenz
	Cornea-Abstrich	Antigen	Direktnachweis	Immunfluoreszenz
	Hautbiopsie	Nukleinsäure	Polymerase-Kettenreaktion	Virusgenom
	Serum	Antikörper	ELISA, RFFIT, MNT	
post mortem	Proben vom Gehirn	Virus	Maus	Paralyse, Tod
			Zellkultur	Immunfluoreszenz
		Antigen	Direktnachweis	Immunhistochemie
		Negrikörperchen	pathohistologische Schnitte	Methylenblau oder Eosinfärbung nach Mann

Tabelle 1: Virologische Tollwutdiagnostik (modifiziert nach [5])

nen eliminieren kann. Gesichert ist – neben der Induktion von neutralisierenden Antikörpern – auch die Aktivierung von Makrophagen und die Freisetzung von Immunmodulatoren (Cytokine). Bei einer Wiederimpfung kommt es durch das immunologische Gedächtnis innerhalb kurzer Zeit zum Anstieg der Zahl an Lymphozyten mit spezifischen Oberflächenmarkerproteinen (z.B. CD 2, CD 3, CD 4). Besonders stimuliert werden dabei Lymphozyten, die spezifisch auf das Tollwutvirus bzw. die Proteinen G und N reagieren.

Impfprophylaxe und Therapie

Personen, die aufgrund ihrer beruflichen Tätigkeit (z.B. Veterinäre, Tierpfleger, Mitarbeiter in Tollwutlaboren) oder Freizeitaktivitäten (z.B. Jäger) eine erhöhte Gefährdung gegenüber einer Tollwutexposition haben, sowie Reisende in Tollwutrisikogebiete sollten sich präexpositionell impfen lassen. Dazu werden drei Impfdosen an den Tagen 0, 7 und 21 (oder 28) geimpft. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass auch zwei Jahre nach Abschluss der Grundimmunisierung alle Probanden noch schützende Antikörpertiter hatten [2]. Nach Grundimmunisierung und erster Boosterung mit modernen Zellkulturimpfstoffen bleiben die Antikörpertiter dann über Jahre auf hohem Niveau. Sollten einmal die Boosterintervalle nicht eingehalten worden sein, zeigten die Probanden aus einer Studie auch 14 Jahre nach der letzten Impfung noch eine sehr gute Boosterreaktion mit einem sehr hohen Anstieg der Antikörpertiter [1].

Personen, die erstmalig mit einem potenziell tollwütigen Tier oder einem Impfköder Kontakt hatten, müssen je nach Expositionsgrad

fünf Impfdosen bzw. eine Simultanprophylaxe, bestehend aus fünf Impfdosen und Tollwutimmunglobulin, erhalten. Die Impfungen sollten so schnell wie möglich nach dem Schema Tag 0, 3, 7, 14 und 28 erfolgen. Das Immunglobulin sollte nur einmal und nur innerhalb der ersten sieben Tage der Impfserie erfolgen, da es sonst negative Auswirkungen auf die Induktion der Antikörperbildung hat.

In bis zu 3 Fällen auf 1 Million postexpositioneller Prophylaxen kommt es trotz Therapie zur Tollwuterkrankung. Meistens wurde in diesen Fällen kein Tollwutimmunglobulin verabreicht (steht in vielen Ländern nicht zur Verfügung) bzw. das Virus ist durch multiple Wunden z.B. im Kopfbereich frühzeitig ins Gehirn gelangt.

Die Impfung ist hocheffektiv. Es gibt jedoch gesunde, genetisch bedingte Low- oder Late-Responder, die einen verzögerten Schutz aufbauen. Darüber hinaus nimmt weltweit die Zahl der immungeschwächten und durch Begleiterkrankungen latent immungeschwächten Personen rapide zu. Für diese Personengruppen sind ggf. besondere Vorkehrungen zu treffen, indem z.B. die initiale Dosis einer postexpositionellen Impfung verdoppelt wird.

Sicherlich die beste Nachricht ist, dass noch nie jemand, der eine vollständige prä- oder postexpositionelle Impfserie erhalten hat, bei einer Reexposition an Tollwut erkrankt und gestorben ist.

Auch wenn weltweit immer mehr Anstrengungen unternommen werden, Tiere und Menschen durch Impfprogramme vor Tollwut zu schützen, so ist die Gefahr noch lange nicht beseitigt. Aber moder-

ne Tollwutimpfstoffe wie Rabipur® sind hoch wirksam und sicher. Sie sind der einzige Schutz vor der letalen Tollwut.

Literatur

- [1] Dreesen & Briggs. 14-year duration of rabies neutralizing antibody following booster with rabies PCECV and anamnestic response to a single booster dose. Posterpräsentation: XIII int. meeting in research advances and rabies control in the americas (2002)
- [2] Nicholson KG, Farrow PR, Bijok U, Barth R. Pre-exposure studies with purified chick embryo cell culture rabies vaccine and human diploid cell vaccine: serological and clinical responses in man. *Vaccine* 1987;5(3): 208-210
- [3] Strady A, Lang J, Lienard M, et al. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy. *J Infect Dis* 1998; 177(5): 1290-1295
- [4] Thraenhart O. Rhabdoviren: Tollwutviren. In: Doerr HW, Gerlich WH, Hrsg.: *Medizinische Virologie*. Thieme Verlag, Stuttgart (2002), S. 330-342
- [5] Thraenhart O, Adamczak M (1997). Diagnostik und Therapie der Tollwut. *Dtsch Med Wochenschr.* 1997; 122(8): 231-234
- [6] Thraenhart O, Kreuzfelder E, Hillebrandt M, et al. Long-term humoral and cellular immunity after vaccination with cell culture rabies vaccines in man. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 71(3): 287-292

Dr. med. Elisabeth Grieger

Leitende Werksärztin der
PharmaServ Marburg GmbH & Co. KG