

## DIE TOLLWUT (RAGE, RABBIA, RABGIA, RABIES, LYSSA)

R. Zanoni, Schweizerische Tollwutzentrale, Institut für Virologie und Immunologie, Bern;  
Oktober 2018

### Geschichte

Die Tollwut ist eine seit dem Altertum bekannte Zoonose. Bereits der babylonische Kodex Eshnunna aus dem 23. Jahrhundert v.Chr. enthält einen spezifischen Hinweis auf die Hundetollwut und ihre Übertragung: *“Wenn ein Hund tollwütig ist und die Behörden haben den Besitzer darauf aufmerksam gemacht, und wenn der Besitzer den Hund nicht einsperrt, und wenn dann dieser Hund einen Menschen beisst und letzterer an Tollwut stirbt, so muss der Besitzer des Hundes 40 Schekel Strafgeld bezahlen.”* Die für den Menschen gefährlichste Form der Tollwut ist die Hundetollwut oder “urbane Tollwut”, die für mehr als 90% aller Tollwutfälle bei Menschen verantwortlich ist. Gemäss Hochrechnungen der WHO (WHO expert consultation on rabies, third report) sterben bis heute jährlich mehr als 50'000 Personen an Tollwut. Eine indirekte, wesentlich geringere Gefährdung für den Menschen stellt die durch Wildtiere übertragene Form der Tollwut, die sogenannte “silvatische Tollwut” dar. Erst im 19. Jh. erfand Louis Pasteur die Tollwutimpfung von Mensch und Tier. Im Jahr 1885 wurde mit seiner Methode erstmals ein Kind (Joseph Meister) nach vielfachen Bissen durch einen tollwütigen Hund erfolgreich postexpositionell gegen eine Tollwuterkrankung geschützt. Die inzwischen wohletablierte orale Immunisierung zur Bekämpfung der silvatischen Tollwut wurde 1978 in der Schweiz weltweit zum ersten Mal im Feldversuch erfolgreich erprobt. Ein im unteren Rhonetal ausgelegter Impfgürtel von Hühnerkopfködern konnte die gegen das Wallis vorrückende Fuchstollwut-Frontwelle aufhalten.

### Das Virus

Das Tollwutvirus gehört zur Familie Rhabdoviridae, Genus Lyssavirus. Es handelt sich um ein behülltes, geschlossenes RNA-Virus mit einer Länge von ~180nm und einem Durchmesser von ~80nm. Die negativ-strängige RNA ist 12 kB lang und kodiert für 5 Genprodukte: N (Nukleoprotein), P/NS (phosphoryliertes nichtstrukturelles Protein), M (Matrix-Protein), G (Glykoprotein, Oberflächenprotein) und L (Large Protein, RNA-abhängige RNA-Polymerase). Neben dem klassischen Tollwutvirus (Spezies 1) werden weitere 13 Spezies und 4 noch nicht zugeordnete genetische Varianten (Nadin-Davis, 2013; Gunawardena et al., 2016; WHO, 2018) unterschieden (Tab. 1). Das Tollwutvirus weist eine geringe Resistenz gegenüber physikalischen Einflüssen auf. Es wird durch UV-Bestrahlung, Wärme, Seife, Quaternäre Ammoniumsalze, 43-70% Äthanol, Iodine, Formalin, Säuren, Azeton, Natronlauge, Natrium-Hypochlorit (Eau de Labarraque), Chlorkalk und Chloramin innert Minuten inaktiviert. Im Kadaver bleibt das Virus in Abhängigkeit der Umgebungstemperatur über mehrere Wochen infektiös. Im Speichel bleibt die Infektiosität während 24 Stunden, bei Austrocknung 14 Stunden erhalten. Eine ausserordentlich wichtige erste Massnahme nach einer Kontamination oder Exposition ist die minutenlange, gründliche Reinigung der betroffenen Stelle (z.B. Hände) mit viel Wasser und Seife und anschliessende Desinfektion mit einem gängigen Desinfektionsmittel wie z.B. quaternären Ammoniumbasen, Alkohol (70%; Sterisol<sup>®</sup>), Jod-, Formalin- oder Phenol-haltigen Präparaten (Betadine<sup>®</sup>, Lysoform<sup>®</sup>, Amocid<sup>®</sup>). Tetanuspro-

phylaxe und Antibiotika-Versorgung nach Bedarf. Bei einer Exposition ist das sofortige Aufsuchen eines Arztes zwecks postexpositioneller Behandlung unumgänglich (s.d.).

*Tabelle 1: Klassifikation der Lyssaviren und geographische Verbreitung*

Spezies / Name	Geographische Verbreitung	Isoliert aus Spezies
1 / Rabies (RABV)	Weltweite Verbreitung ausser Australien, Neuseeland, Teilen von Europa, Antarktis, Japan und andern Inseln	Hund, Wildkarnivoren, Fledermäuse (Amerika), Katze, Rind, ....., Menschen
2 / Lagos bat (LBV)	Nigeria, Zentral- und Südafrika	frugi- und insektivore Fledermäuse, Katze, Hund
3 / Mokola (MOKV)	Nigeria, Zentral- und Südafrika	Spitzmaus, Katze, Hund, Mäuse, Mensch
4 / Duvenhage (DUVV)	Zentral- und Südafrika	Insektivore Fledermäuse, Mensch
5 / European bat lyssavirus 1 (EBLV-1a,b)	Europa	Insektivore Fledermäuse (E. serotinus), Schafe, Steinmarder, Katze, Mensch
6 / European bat lyssavirus 2 (EBLV-2a,b)	Europa	Insektivore Fledermäuse (Myotis spp.), Mensch
7 / Austral. bat lyssavirus (ABLV)	Australien, Philippinen (serologisch)	frugi- und insektivore Fledermäuse, Mensch
8 / Aravan virus (ARAV)	Kirgisien (Zentralasien)	insektivore Fledermäuse (M. blythi)
9 / Khujand (ARAV)	Tadschikistan (Zentralasien)	insektivore Fledermäuse (M. mystacinus)
10 / West Caucasian bat virus (WCBV)	Russland, Krasnodar-Region	insektivore Fledermäuse (Miniopterus schreibersi)
11 / Irkut virus (IRKV)	Russland, Irkutsk	insektivore Fledermäuse (Murina leucogaster)
12 / Shimoni bat virus (SHIBV)	Afrika, Kenia	insektivore Fled. (Hipposideros commersoni)
13 / Bokeloh bat lyssavirus (BBLV)	Germany	insektivore Fledermäuse (Myotis nattererii)
14 / Ikoma lyssavirus (IKOV)	Tanzania	Afrikanische Zibetkatze (Civettictis civetta)
? / Lleida bat lyssavirus (LLEBV)	Spain	insektivore Fledermäuse (Miniopterus schreibersi)
? / Gannoruwa bat lyssavirus	Sri Lanka	Pteropus medius
? / Novel bat lyssavirus Taiwan	Taiwan	insektivore Fledermaus (Pip. abramus)
? / Kotolahti bat lyssavirus	Finnland	insektivore Fledermaus (Myotis brandtii)

## Epidemiologie

Alle Säugetiere sind grundsätzlich für das Tollwutvirus empfänglich. Es bestehen jedoch zwischen verschiedenen Tierarten und in Abhängigkeit des Hauptüberträgers des Virusstammes ("Ekotyp") grosse Unterschiede im Grad der Empfänglichkeit. Hohe Empfänglichkeiten liegen bei verschiedenen Karnivoren und Nagetieren, mittlere Empfänglichkeiten bei Mensch und Wiederkäuern vor (Campbell, 1988). Die höchste relative Resistenz wurde beim Opossum festgestellt (mehr als 80'000 Mausintrazerebrale 50% letale Dosen nötig zur Infektion, Wandeler, 1987). Für die Aufrechterhaltung der Tollwut über lange Zeitabschnitte und für die Ausbreitung über grosse Distanzen sind nur einige wenige sogenannte Hauptträger und Hauptüberträger (Reservoirspezies, früher „Vektoren“) verantwortlich. Bei den Hauptträgern handelt es sich ausschliesslich um Karnivoren und

Tabelle 2: Die Reservoirspezies der Tollwut<sup>1</sup>

Familie resp. Unterordnung <sup>2</sup>	Tierart (Wissenschaftlicher Name)	Verbreitung als Vektor
Hundeartige (Canidae)	Haushund ( <i>Canis lupus f. familiaris</i> )	Asien, Afrika, Lateinamerika, Teile von Ost-, Südosteuropa
	Wolf ( <i>Canis lupus</i> )	Mittlerer Osten ?
	Schakal ( <i>Canis adustus<sup>a</sup></i> , <i>Canis mesomelas<sup>a</sup></i> , <i>Canis aureus<sup>b</sup></i> )	Afrika <sup>a</sup> , Asien <sup>b</sup>
	Kojote ( <i>Canis latrans</i> )	USA (Texas)
	Rotfuchs ( <i>Vulpes vulpes</i> )	Nord-Asien, Europa, Nord-Amerika
	Eisfuchs ( <i>Alopex lagopus</i> )	Nördliche circumpolare Gebiete
	Graufuchs ( <i>Urocyon cinereo-argenteus</i> )	Arizona, Texas
Marderartige (Mustelidae)	Marderhund ( <i>Nyctereutes procyonoides</i> )	Osteuropa
	Streifenstinktier ( <i>Mephitis mephitis</i> )	USA (zentrale Staaten, Kalifornien), Kanada
Kleinbären (Procyonidae)	Sonnendachs ( <i>Melogale</i> )	Taiwan
Schleichkatzen (Viverridae)	Waschbär ( <i>Procyon lotor</i> )	USA (Ostküste)
	Mungo ( <i>Cynictis penicillata<sup>a</sup></i> , <i>Herpestes auropunctatus<sup>b</sup></i> )	Südliches Afrika <sup>a</sup> , Südöstliches Asien <sup>b</sup> , Karibik <sup>b</sup>
	Erdmännchen ( <i>Suricata suricatta</i> )	Südliches Afrika
Fledermäuse (Microchiroptera)	Palm-Zibetkatze ( <i>Paradoxurus hermaphroditus</i> )	Südostasien
	Vampire (v.a. <i>Desmodus rotundus</i> )	Nord-Mexico bis Nord-Argentinien
Fledermäuse und Flughunde (Micro- und Megachiroptera)	Verschiedene Arten	Nord- und Süd-Amerika, Afrika <sup>3</sup> , Europa <sup>3</sup> , Australien <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Reservoirspezies können eine Übertragungskette innerhalb der Spezies aufrechterhalten. Es handelt sich ausschliesslich um terrestrische Karnivoren und Fledertiere. Für Tollwut empfänglich und somit potentielle Überträger der Krankheit auf den Menschen sind alle Säugetiere.

<sup>2</sup> Bei Fledertieren

<sup>3</sup> Fledertiere sind hier Träger von sogenannten Tollwut-verwandten Viren, nicht von klassischer Tollwut

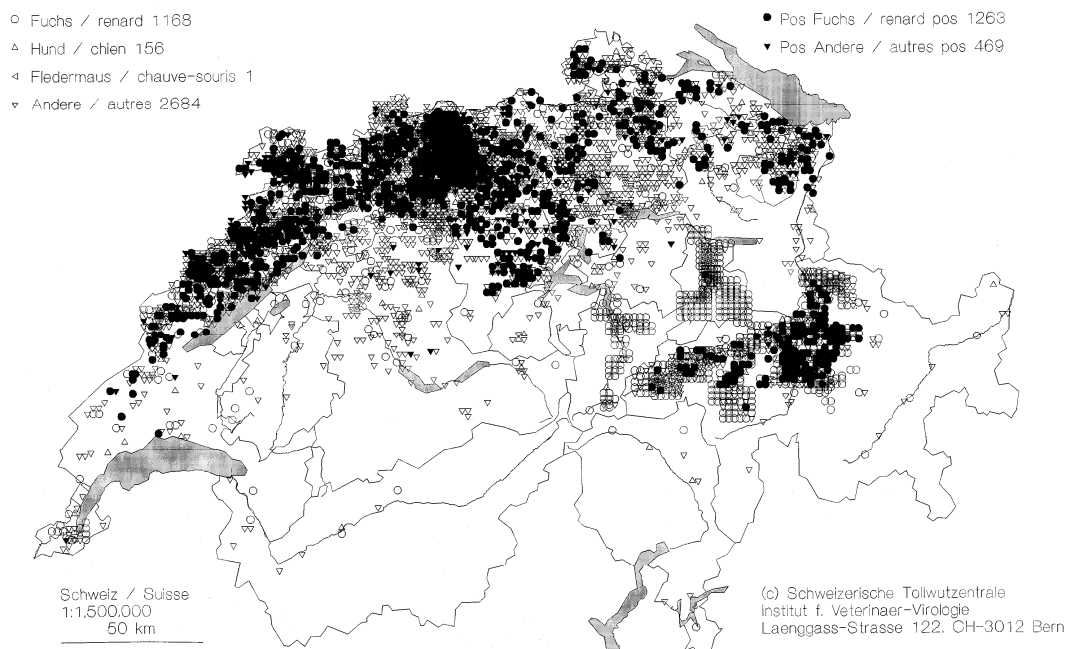
<sup>a,b</sup> Zuordnung der Reservoirspezies zum Verbreitungsraum

Fledermäuse. Alle anderen Säugetiere können als End- oder Fehlwirte der Tollwut betrachtet werden, bei denen es kaum je zu einer Übertragung des Virus auf Artgenossen kommt.

Die urbane Tollwut wird durch einen Übertragungszyklus von Hund zu Hund aufrechterhalten. Diese Form der Tollwut konnte in weiten Teilen Europas, in Nordamerika und in Teilen von Ost-Asien und Südamerika durch strikte Haltungsverfahren und die obligatorische Hundeeimpfung bereits im mittleren Drittel des letzten Jahrhunderts ausgerottet werden. Die Hundetollwut ist jedoch bis heute in Asien, Afrika, im Mittleren Osten und in Teilen von Südamerika und Süd-Ost-Europa die vorherrschende Form der Tollwut. Hundetollwut ist für einen überragenden Teil der Tollwutopfer beim Menschen verantwortlich. Die Bekämpfung der Hundetollwut erwies sich in den genannten Regionen als äusserst schwierig, da die Struktur der Hundepopulationen und der Bezug Mensch-Hund anders ist als in der industrialisierten Welt („community-dogs“ vs. „ein Hund-ein Besitzer“). Versuche mit gross angelegten Kampagnen zur Erfassung der gut kontrollierten Hundepopulation mittels parenteraler Impfung erzielten gute Erfolge. Möglicherweise müssten für einen bleibenden Erfolg zusätzliche (orale) Immunisierungskampagnen beim weniger gut kontrollierten Anteil der Hundepopulation durchgeführt werden. Lebend-attenuierte Impfstoffe weisen jedoch ein schwer kalkulierbares Restrisiko für immungeschwächte Menschen auf.

Je nach geographischer Lokalisation sind verschiedene Hauptträger für die Aufrechterhaltung der silvatischen Tollwut verantwortlich (Tab. 2). In Mitteleuropa ist der Fuchs der einzige Hauptträger (Reservoir, Vektor) der Tollwut. Nachdem die Fuchstollwut aus ungeklärten Gründen gegen Mitte des 19. Jh. erloschen war, kam es um die Zeit des zweiten Weltkriegs mit Ausgang an der polnischen Ostgrenze zu einem nach Westen und Südwesten gerichteten Seuchenzug. Die Fuchs-territoriale Ausbreitung der Tollwut erfolgte mit einer ziemlich konstanten Geschwindigkeit von 20-60 km pro Jahr. Die Schweiz wurde 1967 bei Merishausen im Kanton Schaffhausen von diesem Seuchenzug erfasst. Die Tollwut breitete sich rasch gegen Süden und Südosten und später fast über die ganze Schweiz aus. Im Jahr 1976 wurde mit 1738 Fällen die höchste Zahl an tollwütigen Tieren diagnostiziert (Abb. 1). Füchse machten typischerweise über 70% aller Tollwutopfer aus, gefolgt von Katzen (5.2%), Dachsen (4.6%), Rindern (4.4%), Rehen (4.2%) und Schafen (3.0%, Abb. 2). Die obligatorisch geimpften Hunde waren nur für 0.6% aller Fälle verantwortlich.

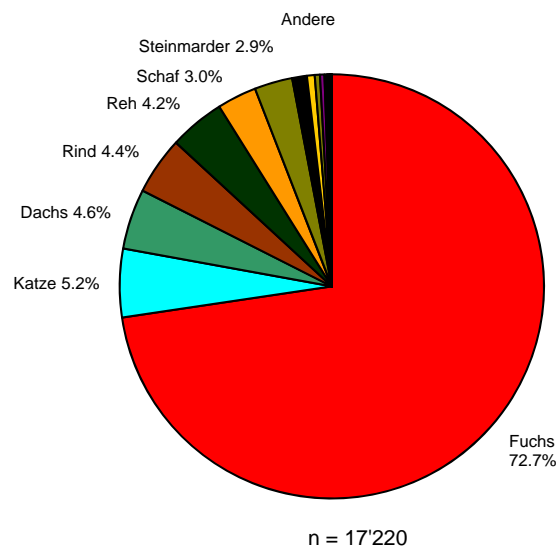
Abbildung 1: Tollwutfälle bei Tieren in der Schweiz vom 1.1.1976 - 31.12.1976



Ein Seuchenzug kann die Fuchspopulation um mehr als 50% reduzieren. Bei einer Dichte der Fuchspopulation, die ungefähr einer jährlichen Jagdstrecke (Anzahl jagdlich erlegter Füchse) von 0.3 Füchsen pro km<sup>2</sup> entsprechen würde, kommt es zum Abbruch der territorialen Übertragungskette. Die hohe Reproduktionsrate der Füchse (annähernd 5 Fuchswelpen/Fähe und Jahr) erlaubt jedoch eine rasche Erholung des Fuchsbestandes und somit in Abwesenheit von einer gezielten Tollwutbekämpfung mittels oraler Immunisierung (s.d.) das zyklische Wiederaufflackern der Tollwut. In Nordamerika sind Waschbären, Streifenstinktiere, Füchse und Kojoten die Hauptüberträger der silvatischen Tollwut.

Eine weitere Form der Tollwut ist die von den terrestrischen Karnivoren unabhängige Fledermaustollwut. Eine relativ starke Durchseuchung verschiedener Fledermausarten mit adaptierten klassischen Tollwutvirusstämmen (Spezies 1) wurde in den Vereinigten Staaten festgestellt (gegen 30% aller Fälle). In 42 von 47 Tollwut-Todesfällen bei Menschen, die sich in den Jahren 1980 bis 2013 in den USA durch Tierkontakt angesteckt hatten, wurden postmortal Fledermausviren identifiziert (JAVMA 243, 2013). Im nördlichen Südamerika sind Vampire (*Desmodus rotundus*) gefürchtete Überträger eines speziellen klassischen Tollwutvirus auf Rinder. Die Rinderkrankheit, der jährlich mehrere Hunderttausend Tiere zum Opfer fielen, wurde als Derriengue oder Mal de Caderas bezeichnet, bevor man sie als Tollwut identifizierte. In Südafrika und in Europa wurden in Fledermäusen Tollwut-verwandte Viren der Spezies 2, 4, 5 und 6 gefunden. Fledermaustollwut wurde in Europa erstmals 1954 in Norddeutschland (Hamburg) diagnostiziert. 1986 und 1987 wurden vornehmlich in Nordeuropa 123 und 141 tollwütige Exemplare entdeckt. Seither wurden in einem Endemiegebiet, das von Dänemark bis nach Südspanien reicht, jährlich ein bis mehrere Dutzend Fälle registriert (Kappeler, 1989).

Abbildung 1: Tollwutfälle bei Tieren in der Schweiz vom 1.1.1967 - 31.12.1997



Eine Fledermausart (Breitflügelfledermaus, *Eptesicus serotinus*) ist für >95% aller Fälle verantwortlich. Beim Virus handelt es sich in aller Regel um das European bat lyssavirus 1. In der Schweiz wurde bisher erst ein Fall im Jahr 2017 diagnostiziert (Spezies 5). Die übrigen Fälle treten häufig bei Mausohrfledermäusen (*Myotis spp.*) auf. In der Schweiz wurde 1992, 1993 und 2002 je eine tollwütige Wasserfledermaus (*Myotis daubentonii*) diagnostiziert. Interessanterweise wurden diese Isolate als European bat lyssa-

virus 2 (Spezies 6) typisiert (Megali et al., 2010). Dieser Genotyp ist bis heute erst um 30 -40 Mal nachgewiesen worden (bei einem 1985 in Finnland verstorbenen Schweizer Fledermausspezialisten, bei Teichfledermäusen in den Niederlanden, bei Wasserfledermäusen und bei einem verstorbenen Fledermausspezialisten in UK und bei Wasserfledermäusen in Deutschland, Finnland und Norwegen). Insgesamt wurden im Zusammenhang mit der Europäischen Fledermaustollwut bisher 5 Todesfälle bei Menschen registriert (King and Crick, 1988; Johnson et al., 2010).

## **Pathogenese**

Die Tollwut wird typischerweise durch Biss von tollwütigen Karnivoren übertragen. Beim Menschen stellen Verletzungen an Kopf, Hals und Händen das höchste Risiko für eine spätere Erkrankung dar. Eine Ansteckung kann aber auch durch Kratzverletzungen und nach Kontakt von virushaltigem Speichel oder anderen Körperflüssigkeiten mit offenen Wunden und Schleimhäuten erfolgen. Unverletzte Haut kann durch das Virus nicht durchdrungen werden. Hohe Virustiter sind für eine orale Infektion nötig. Im Magen wird das Virus aufgrund des sauren pHs rasch inaktiviert. Sehr gefährlich sind hingegen stark virushaltige Aerosole, wie sie bei Homogenisierung von Tollwutmaterial im Labor auftreten können oder selten auch in Höhlen mit extrem grossen, infizierten Fledermauskolonien (Frio Cave in Texas, Wandeler, 1987). Die Virusausscheidung erfolgt in mehr oder weniger hohen Mengen (hoch bei Hauptüberträgern) im Speichel. Spuren an infektiösem Virus konnten aber auch im Urin oder in der Milch von erkrankten Tieren nachgewiesen werden (Charlton, 1988).

Das durch Biss übertragene Virus, das einen ausgesprochenen Neurotropismus aufweist, kann sehr lange im umliegenden Muskelgewebe ruhen. Nie kommt es zur Virämie und es erfolgt auch keine Serokonversion. Bis zur Aufnahme in motorische oder sensorische periphere Nervenzellendigungen findet, wenn überhaupt, nur eine sehr geringe Virusreplikation in Muskel- oder Bindegewebezellen statt. Das Virus (Viruscore mit Hülle) wird dann mit dem retrograden axoplasmatischen Fluss mit einer Geschwindigkeit von maximal 1 cm/h in Richtung ZNS transportiert. Eine aktive Virusreplikation findet erst im Perikaryon der Neuronen in den Ganglien und im Gehirn statt. Hier kommt es dann auch zu einer direkten Virusausbreitung von Zelle zu Zelle. Die Virusreplikation löst im Gehirn eine Polioenzephalomyelitis aus, die durch perivaskuläre Infiltration mit mononukleären Zellen, Gliose und Neuronophagie (Babes' Knoten) gekennzeichnet ist. Die Lokalisation der frühen entzündlichen Veränderungen ist abhängig von der Eintrittspforte des Virus. Häufig ist der Hirnstamm (Medulla oblongata), die Hippocampusformation (Ammonshorn) des limbischen Systems und das Kleinhirn stärker betroffen als andere Regionen. Dies erklärt auch die bis heute übliche diagnostische Praxis, dass zur Tollwutbestätigung präferentiell Material aus der Medulla oblongata, dem Cerebellum und dem Ammonshorn fluoreszenzmikroskopisch untersucht wird. Die grössten aus Tollwut-Nukleoprotein bestehenden Einschluss- oder Negrikörperchen, die auch lichtmikroskopisch sichtbar sind, finden sich in den grössten Neuronen wie den Pyramidenzellen des Ammonshorns oder den Purkinje-Zellen des Kleinhirns. Auf eine gewisse Korrelation zwischen der Infektion des limbischen Systems und der Klinik der Tollwut (Aggressivität, Verlust der natürlichen Scheu, Nymphomanie) wird seit jeher hingewiesen (Murphy, 1977).

In späteren Stadien breitet sich das Tollwutvirus über das ganze Gehirn aus. Gleichzeitig verbreitet sich das Virus wiederum über die Nervenbahnen zentrifugal (anterograder Fluss) in die ganze innervierte Peripherie. Ein spezielles Zielorgan ist diesmal die Spei-

cheldrüse, wo im Gegensatz zu allen anderen Organen nochmals eine starke Virusreplikation stattfinden kann (Baer and Lentz, 1991; Charlton, 1988). Die Virusausscheidung im Speichel schliesst zusammen mit dem gestörtem Sozialverhalten des infizierten Individuums die Übertragungskette. Die ansteckende Phase mit Virusausscheidung im Speichel beginnt in der Regel frühestens wenige Tage (bei Hund, Katze und Frettchen maximal 6-10 Tage) vor oder sonst nach dem Einsetzen von klinischen Symptomen. Dies ist der Grund für die WHO-Empfehlung, Hunde, Katzen oder Frettchen nach einer Bissexposition von Menschen während 10 Tagen zu beobachten und eine allfällige Postexpositionsprophylaxe der betroffenen Person je nach epidemiologischer Situation aufzuschieben resp. zu unterlassen (tollwutfreie Länder) oder nach diesem Zeitraum abubrechen (Länder mit Tollwutrisiko), falls beim Tier keine verdächtigen Symptome aufgetreten sind.

Aufgrund des speziellen Infektionsweges, bei dem das Virus sich in der Muskulatur unauffällig verhält und in den Nervenbahnen vollends von der Immunabwehr sequestriert ist, kommt es, wenn überhaupt, erst nach der Virusreplikation im Gehirn zu einer messbaren Immunabwehr des Wirtes. Die Immunabwehr setzt somit zu spät ein, um einen letalen Ausgang der Tollwut noch verhindern zu können. Dies erklärt einerseits die Unmöglichkeit der serologischen Diagnose einer Tollwutexposition während der Inkubationszeit und andererseits das Wirkungsprinzip der Postexpositionsprophylaxe mittels aktiver und passiver Immunisierung des Patienten bevor das Virus in den peripheren Nervenbahnen für die Immunabwehr unangreifbar geworden ist. Die klinisch manifeste Tollwut widersteht nach wie vor fast ausnahmslos jeglicher Therapie und endet praktisch immer tödlich.

## Klinik

Die Tollwut ist charakterisiert durch eine lange Inkubationszeit und eine relativ kurze, praktisch immer tödlich verlaufende Phase mit einer Vielfalt von möglichen klinischen Erscheinungen. Klassischerweise werden 4 Stadien einer Tollwutinfektion unterschieden: Inkubation, Prodromalstadium, Exzitation und Paralyse. Ausserdem wird unterschieden zwischen rasender (enzephalitischer; „furious rabies“) und stiller (paralytischer; „dumb rabies“) Wut. Das Exzitationsstadium, bei dem in der Regel die typischsten Symptome beobachtet werden, fehlt bei der stillen Wut. Aufgrund des breiten Spektrums von Symptomen und möglichen Differentialdiagnosen muss bei jeder (rasch) progressiven Enzephalitis oder Myelitis mit unklarer Ätiologie auch in Abwesenheit einer Expositionsanamnese bei Mensch und Tier an Tollwut gedacht werden.

## Inkubation

Die Inkubationszeit der Tollwut ist bei allen Tierarten ausserordentlich variabel. Sie ist abhängig von der Inokulationsstelle und Virusdosis. In der Regel überwiegen lange Inkubationszeiten von einigen Monaten. Beim Menschen erkranken 30% aller Fälle innert 30 Tagen, 84% innert 90 Tagen und 99% innert einem Jahr nach der Exposition. Deshalb gilt eine Inkubationszeit von 1-3 Monaten als typisch. Die Extremwerte liegen bei 4 Tagen und 19 Jahren (Fishbein, 1991). Bei Füchsen wurden Inkubationszeiten von 12 Tagen bis zu 15 Monaten beschrieben (Wandeler, 1980). Auch beim Hund sind Inkubationszeiten von einer Woche bis zu vielen Monaten zu erwarten. In einer Studie wurde bei 50% der erkrankten Hunde eine Inkubationszeit von bis zu einem Monat, bei 80% bis zu 4 Monaten und bei den übrigen eine längere Inkubationszeit beobachtet (Fekadu, 1993). Bei Katzen sind Inkubationszeiten von 9 Tagen bis zu 2 Jahren mit einem Medianwert von 4-6 Wochen beschrieben worden (Fogelman et al., 1993). Die Angaben

bei Wiederkäuern und Pferden gehen von Wochen bis zu mehreren Monaten (Green, 1993; Baer, 1990).

### Prodromalstadium

Die meisten Symptome im Prodromalstadium sind unspezifisch. Es können allgemeine Symptome (Fieber), respiratorische (Husten, Atemnot), gastrointestinale (Anorexie, Erbrechen, Durchfall) oder zentralnervöse Symptome (Nervosität, Überempfindlichkeit, Ängstlichkeit) auftreten. Meist wird an eine grippeartige Erkrankung, Erkältung oder an Gastroenteritis gedacht.

Das einzige spezifische Symptom ist die häufig auftretende (bis 80% der Fälle) Parästhesie an der Bisstelle (Juckreiz, Brennen, gestörte Kälte-, Wärmeempfindung, fehlende Empfindung). Bei Tieren kann dies zu Scheuern oder Selbstverstümmelung führen.

### Exzitation

Im Exzitationsstadium, das bei der rasenden Wut sehr ausgeprägt ist, treten die eindeutigsten, artspezifischen Symptome auf (s.d.). Die bei Menschen als pathognomonisch betrachtete Hydrophobie fehlt bei Tieren. Das Exzitationsstadium ist charakterisiert durch markante Verhaltensveränderungen mit Aggressivität, Rastlosigkeit und Beisswut. Häufig werden auch Muskelkrämpfe und übermässiges Speicheln beobachtet.

### Paralyse

Das Exzitationsstadium endet mit der Paralyse. Bei der stillen Wut treten neben starkem Speicheln und Muskelkrämpfen nur paralytische Symptome auf. Das Paralysestadium ist charakterisiert durch Lähmungserscheinungen, die in der Regel an den Hintergliedmassen beginnen (Paraplegie) und sich zu einer schlaffen Lähmung aller Gliedmassen ausweiten. Der Tod aufgrund von respiratorischem- und Kreislauf-Versagen tritt bei unbehandelter Tollwut wenige Tage bis maximal 2 Wochen nach Auftreten erster klinischer Symptome ein.

### Tierartspezifische klinische Bilder

- Mensch:** Das bei erkrankten Menschen typischste Symptom ist die Hydrophobie, die bei 30-80% aller Patienten auftritt. Diese Phobie steht im Zusammenhang mit extrem schmerzhaften Würgrämpfen und allgemeinen Krämpfen, die durch die Aufnahme von Flüssigkeiten ausgelöst werden können. Schon der Anblick oder die Erwähnung einer Flüssigkeit kann bei den erkrankten Menschen diese Krämpfe auslösen. Auch starkes Speicheln kann beobachtet werden. Bei der enzephalitischen Wut wechseln sich Phasen mit unauffälligem Verhalten und klarem Bewusstsein der Patienten mit Episoden von geistiger Verwirrung, extremer Erregtheit, Halluzinationen, Ängstlichkeit oder Depression ab. Die paralytische Wut (mindestens 20% aller Patienten), die mit anfallartigen Krämpfen (seizures) und Lähmungserscheinungen einhergeht, ist wesentlich unauffälliger respektive schwieriger zu diagnostizieren als die enzephalitische Wut.
- Fuchs:** Die typischsten Symptome bei der Fuchstollwut sind Verlust der natürlichen Scheu, zeitliche und räumliche Orientierungslosigkeit und aggressives Verhalten mit Beisswut bei rasender Wut (10 bis 50% der erkrankten Tiere). Gelegentlich wird auch Allotriophagie beobachtet.



- Hund:** Relativ früh zeigen sich auffällige Verhaltensveränderungen wie erhöhte Zutraulichkeit bei normalerweise aggressiven Tieren oder erhöhte Scheu und Tendenz, sich zu verkriechen bei zutraulichen Tieren. Bei der rasenden Wut (~30% aller Fälle) treten auffällige heisere Stimmveränderungen (aufgrund beginnender Lähmung der laryngealen Muskulatur), Speicheln und Beisswut auf. Bei der häufiger (~70% der Fälle) auftretenden stillen Wut stehen Lähmungserscheinungen im Vordergrund. Die Lähmung der Masseter-Muskulatur kann zum auffälligen Herunterhängen des Unterkiefers führen. Spasmen und Lähmungserscheinungen der pharyngealen Muskulatur führen zu Schluckbeschwerden und Geräuschen, die an im Hals steckengebliebene Knochen erinnern und den Besitzer zum Versuch verleiten können, den vermeintlichen Fremdkörper manuell zu entfernen.
- Katze:** Die Katze neigt im Gegensatz zum Hund eher zur rasenden Wut (~60% aller Fälle). Neben der Angriffslust fallen häufiges Miauen mit veränderter Stimme, irritierter Augenausdruck und abnormaler Gang mit Lähmungserscheinungen auf.
- Wiederkäuer:** Bei Rindern stehen nach prodromalem Symptomen wie Fieber, Anorexie und Versiegen der Milch Symptome wie starkes Speicheln, heiseres Brüllen, Nymphomanie, Aggressivität, Tenesmus, Ataxie und Lähmungserscheinungen (Schwanken der Nachhand mit plötzlichem Zusammenstürzen) im Vordergrund. Die Lähmungserscheinungen der pharyngealen Muskulatur führen auch beim Rind zu Schluckbeschwerden, die an im Hals steckengebliebene Fremdkörper (z.B. Äpfel) erinnern und zu entsprechenden Befreiungsversuchen des Halters oder Tierarztes führen können. Ein ähnliches Spektrum an Symptomen wird bei Schafen und Ziegen beobachtet. Aufgrund von ursächlichen Bissverletzungen im Kopfbereich wird gelegentlich auch häufiges Kopfschauern beschrieben.
- Pferd** Auch beim Pferd wird sowohl rasende wie auch stille Wut beobachtet. Bei der rasenden Wut wird häufiges Beissen, Ausschlagen und Angriffslust festgestellt. Ausserdem treten Schluckbeschwerden, Ataxie und Lähmungserscheinungen der Hintergliedmassen, Tenesmus, Kolik und Verlust des Schweif- und Sphinktertonus auf.

## **Diagnostik**

Die Tollwutdiagnostik beruht bis heute primär auf dem fluoreszenz-mikroskopischen Nachweis des in den zytoplasmatischen Negri-Einschlusskörperchen angereicherten Tollwut-Nukleoproteins in Gehirn-Abklatschpräparaten mittels direkter Immunfluoreszenz<sup>1</sup>. Dieses für den Nachweis von Tollwutvirus ausserordentlich sensitive, spezifische und schnelle Verfahren garantiert eine postmortale Diagnose beim zu untersuchenden Tier innerhalb von 24 Stunden nach einer Exposition eines Menschen. Als Bestätigungsverfahren bei allen Expositionsfällen dient ein Zellkulturisolationstest auf murinen Neuroblastomazellen oder die intrazerebrale Inokulation von Mäusen. Beide Verfahren

<sup>1</sup> Einsendung des ganzen Kadavers, Kopfes (Grosstiere) oder nicht fixierten Gehirnes per Express an die **Schweizerische Tollwutzentrale, Institut für Virologie und Immunologie, Länggass-Str. 122, Postfach, 3001 Bern (Tel. 031 631 23 78).**

weisen eine sehr hohe, vergleichbare Nachweis-Sensitivität auf. In vielen Routine-Laboratorien wurde der Tierversuch durch den Zellkulturtest ersetzt. Der Zellkulturtest dauert im positiven Fall 3 bis 14 Tage, der Tierversuch 7 bis 20 Tage. Modernere Methoden wie die (real-time) RT-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) haben aufgrund des erhöhten Arbeits- und Zeitaufwandes und des hohen Kontaminationsrisikos kaum Eingang in die Basisroutine für den Virusnachweis im Gehirn gefunden. Die (real-time) RT-PCR eignet sich gut für eine rasche intra-vitam Diagnose in flüssigen Proben (Speichel, Liquor) oder Nacken-Hautbiopsien beim Menschen und zur schnellen und zuverlässigen epidemiologischen Charakterisierung von Isolaten. Die Sequenzierung von PCR-Produkten mit anschließendem Vergleich mit bekannten Sequenzen erlaubt eine sehr feine Unterscheidung von Virusisolaten und damit verbunden die Identifikation der Infektionsquelle (insbesondere geographische Zuordnung bei eingeschleppten Fällen, sog. "molekulare Epidemiologie").

Die intra vitam Tollwutdiagnose ist problematisch und nur im Zusammenhang mit dem Auftreten von klinischen Symptomen beim Menschen sinnvoll. Weder in Nackenbiopsien (Sensitivität 50-70%) noch in Cornea-Abklatschpräparaten (Sensitivität ~40%) ist eine garantierte Diagnose mittels direkter Immunfluoreszenz möglich. Die Virusisolation aus Speichel hat eine Treffsicherheit von ~60%. Bei Verwendung der RT-PCR kann die Geschwindigkeit und evtl. die Treffsicherheit der Diagnose erhöht werden, wobei auch hier mehrfache Versuche im Abstand von einigen Tagen angezeigt sind. Bei ungeimpften Personen (oder Tieren) mit klinischen Symptomen kann auch der Antikörpernachweis im Blut oder bei geimpften Individuen im Liquor diagnostisch verwendet werden. Eine im Blut oder Liquor nachweisbare, aktive Antikörperproduktion findet aber, wenn überhaupt, erst im fortgeschrittenen klinischen Stadium der Tollwutinfektion statt.

Dem Nachweis von neutralisierenden Antikörpern mit einem speziellen Neutralisationstest (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test, RFFIT) kommt vor allem in der Bestätigung des prä- und postexpositionellen Impfschutzes (s.d.) von Mensch und Tier eine grosse Bedeutung zu. Dieser Test dauert vom Ansatz bis zur Auswertung der Resultate und Berichterstattung drei Tage.

## **Prävention und Bekämpfung**

Zur Prävention von Tollwutfällen beim Menschen können vier Abwehrlinien errichtet werden: Die orale Immunisierung des Wildreservoirs (in Mitteleuropa: Fuchs), die obligatorische Impfung aller Hunde, die präexpositionelle Impfung von beruflich oder sonst besonders exponierten Personengruppen oder Reisenden und schliesslich die rechtzeitige postexpositionelle Behandlung von Menschen nach einer stattgehabten Exposition.

### **Die orale Immunisierung des Fuchses gegen Tollwut**

Seit den erfolgreichen, weltweites Aufsehen erregenden Anfängen in den späten 70-er Jahren wurden in der Schweiz die Füchse in Tollwut-Endemiegebieten jährlich zweimal mit 12-15 pro Quadratkilometer ausgelegten Ködern oral gegen Tollwut geimpft. Die Impfung im Frühling half die Jahresspitze der Fuchstollwut, die i.d.R. im ersten Quartal des Jahres beobachtet wurde, zu brechen, diejenige im Herbst garantierte, dass auch die im Frühling noch nicht erreichte neue Generation geimpft wurde. Der Erfolg der oralen Immunisierung der Füchse beruht auf dem Prinzip, dass die territoriale Tollwutübertragungskette bei einer Grenz-Populationsdichte, die ungefähr einer jährlichen Jagdstrecke von 0.3 Füchse pro km<sup>2</sup> entspricht, abbricht. Da die jagdliche Intervention dieses Ziel kaum je mit bleibenden Erfolg erreichen konnte, erwies sich die orale Immuni-

sierung als attraktive Alternative. Bei einem von der Populationsdichte abhängigen, genügenden Anteil immunisierter Füchse wird die empfindliche Fuchspopulation mit dem gleichen numerischen, aber populationsdynamisch nachhaltigeren Effekt unter den Grenzwert gesenkt. Mit einem Konzept, das die Schweiz in leicht zu behandelnde epidemiologische Kompartimente einteilte, wurden ausgehend vom unteren Rhonetal zunächst die Alpen von der Tollwut befreit. Hier genügten wenige flächendeckende Impfungen von Tälern resp. Impfgürtelimpfungen am Tal-Eingang zur vollständigen Befreiung der betroffenen Regionen von der Fuchstollwut resp. zum Schutz vor derselben (Steck et al., 1982). In den frühen 80-er Jahren wurde die Methode erstmals flächendeckend in der Ostschweiz eingesetzt. Bereits ab 1987 war das Endemiegebiet auf einen schmalen Streifen entlang der nordwestlichen Grenze von Genf bis nach Brugg beschränkt. In diesem offenen Jurakompartiment erwies sich die Bekämpfung als schwieriger als in den übrigen Kompartimenten. Nach einem Minimum von 25 Fällen im Jahr 1990 kam es in der Folge trotz regelmässiger, zweimal jährlich durchgeführter Impfungen wieder zu einer starken Zunahme auf 225 Tollwutfälle im Jahr 1994. Zwei Gründe waren verantwortlich für diese Entwicklung: Die Schweiz war einerseits mit der Bekämpfung zu einem Zeitpunkt an die nordwestlichen Grenzen vorgestossen, als auf französischer Seite die Bekämpfung erst im grösseren Masstab begonnen hatte. Andererseits war die Fuchspopulation in den 15 Jahren seit Beginn der Bekämpfung um ein mehrfaches angestiegen. So konnte aus der Reinfektion im Westen und aus Restherden im Osten des Endemiegebietes eine Übertragungskette entstehen, die trotz Impfung persistierte. Um der zunehmenden Bedeutung juveniler Füchse (<1 Jahr) bei der Tollwutübertragung Rechnung zu tragen (>70% der Tollwutfälle beim Fuchs) wurde 1994 erstmals im Frühsommer eine zusätzliche Impfung der Jungfüchse am Bau durchgeführt. Diese Altersgruppe wurde mit der Frühlingsimpfung noch nicht und mit der Herbstimpfung allenfalls bereits zu spät erreicht (Breitenmoser et al., 1995). Als Anpassung an die erhöhte Populationsdichte wurde ausserdem die Köderdichte der regulären Impfkampagnen ab 1995 von 15 Ködern pro km<sup>2</sup> auf 25 Köder erhöht. Auf den Erfolg dieser Massnahmen wies bereits die starke Beruhigung der Epizootie im Laufe des Jahres 1995 hin, was schliesslich im Jahr 1996 zum Erlöschen der Fuchstollwut in der Schweiz und im Jahr 1999 zur offiziellen Erklärung der Tollwutfreiheit der Schweiz gemäss WHO-Richtlinie führte.

Als Impfstoff zur oralen Immunisierung wurde ein lebend-attenuiertes Tollwutvirus verwendet (Street Alabama Dufferin, SAD), das sich im oropharyngealen Bereich (Tonsillen) lokal vermehren kann. Der Nachteil dieses im Hühnerkopfköder verwendeten Virus war die Restpathogenität für Nager und immungeschwächte Tiere. Deshalb und aufgrund der Arbeitsintensität der vor Ort zu präparierenden Hühnerkopfköder wurde 1991 auf einen kommerziell hergestellten Kunstköder umgestellt. Dieser bestand aus Fischmehl und aus mit Geruchstoffen versetztem Rinderfett und enthielt das besser attenuierte SAD-Derivat SAG (SAD avirulent Gif) als Impfstoff. SAG ist aufgrund einer Punktmutation im Glykoprotein apathogen für adulte Nagetiere. Nach wie vor mussten jedoch sicherheitshalber Personen, die mit dem Köderimpfstoff in Kontakt gekommen waren, postexpositionell gegen Tollwut geimpft werden. Eine interessante Alternative zu diesen Tollwut-Impfstämmen stellt ein rekombinantes Vacciniavirus (Vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus, VRG) dar. Es vermehrt sich ebensogut wie ein attenuiertes Tollwutvirus im Oropharynx und exprimiert neben eigenen Bausteinen das Tollwut-Glykoprotein. Die Möglichkeit der Induktion von Impftollwut ist bei VRG ausgeschlossen. Als mögliche Komplikationen kommen hingegen diejenigen einer Vaccinia-Impfung in Frage. Dieses System wurde in Belgien und Frankreich und wird in den Vereinigten Staaten viel-millionenfach mit sehr gutem Erfolg verwendet (Pastoret et al., 1995). Obwohl

die Anwendung von VRG aufgrund seiner ausserordentlichen Wärmestabilität auch für die Schweiz erwogen wurde (Frühsommer-Impfung), kam es hier nie zum Einsatz. Als Markierstoff zur nachträglichen Bestimmung des Anteils der Füchse (oder anderer Vektoren), die den Köder aufgenommen haben, dient(e) Tetrazyklin. Tetrazyklin kann in Knochendünnschnitten (z.B. Femur) von Köderkonsumenten fluoreszenzmikroskopisch leicht nachgewiesen werden. Die Bestimmung des Anteils immunisierter Tiere, der Tollwutinzidenz und des relativen Risikos nicht geimpfter gegenüber geimpften Tieren, an Tollwut zu erkranken, sind wichtige Parameter zur Kontrolle des Impferfolges.

Seit dem ersten Feldversuch im Jahr 1978 in der Schweiz wurden in mehreren westeuropäischen Ländern, die inzwischen ebenfalls tollwutfrei geworden sind, viele Millionen Köder ausgelegt. Zu diesen Ländern gehören u.a. Deutschland, Italien, Österreich, Belgien, Frankreich, Luxemburg, Finnland, die Niederlande und die Tschechische Republik. Eine Reihe osteuropäischer Staaten beteiligen sich aktiv an diesem durch die WHO und die Europäischen Union koordinierten, gesamteuropäischen Eradikationsprogramm, das die Tollwutfreiheit von ganz Europa zum Ziel hat.

### Die obligatorische Hundeimpfung

Strikte Haltungsverordnungen und die obligatorische Hundeimpfung haben dazu geführt, dass die für den Menschen gefährlichste Form der Tollwut, die Hundetollwut, in Mitteleuropa nicht mehr existiert. Dies ist nach wie vor die effizienteste Massnahme zur Vermeidung von Tollwutfällen beim Menschen. Der Impfung anderer Haustiere, wie z.B. von Katzen kommt trotz häufiger Exposition von Menschen eine geringere Bedeutung zu, da sie Endwirte sind. In der Schweiz mussten während des Fuchstollwutseuchenzuges alle Hunde, die älter als 5 Monate alt waren, gegen Tollwut geimpft werden. In der Folge mussten Auffrischimpfungen in 2-jährigen Intervallen durchgeführt werden. Das Impfblogatorium wurde 1999 aufgehoben. Für Auslandsreisen gilt heute ein Mindestalter für die Tollwutimpfung von Hunden und Katzen von 3 Monaten. Als Impfstoffe sind ausschliesslich inaktivierte Zellkulturvakzinen zulässig (vgl. TVO).

### Das Europäische Pet Travel Scheme (EU-PETS)

Zur Prävention der Einschleppung von Tollwutfällen bei Hunden, Katzen und Frettchen aus Risikoländern in tollwutfreie Länder wurde in der EU (inklusive Drittländern wie der Schweiz) im Jahr 2004 das Europäische Pet Travel Scheme (EU-PETS) etabliert. Anstelle von äusserst problematischen Quarantäneregelungen nach der Einfuhr (6 Monate strikte Einzelhaltung) tritt eine obligatorische Tollwutimpfung mit serologischer Überprüfung (mindestens 0.5 internationale Einheiten/ml neutralisierender Antikörpern im RFF-IT) unter Einhaltung einer Wartefrist von mindestens 30 Tagen nach der Impfung und einer anschliessenden Wartefrist von mindestens 3 Monaten vor der Einfuhr (insgesamt nicht weniger als 4 Monate nach der Tollwutimpfung). Dieses Vorgehen gewährleistet mit guter Sicherheit, dass vor der Impfung bereits angesteckte Tiere noch im Herkunftsland erkranken würden. Bei einer Ferienreise in ein Risikoland ist vor der Abreise nur eine Wartefrist von 30 Tagen nach der Impfung bis zur Titerbestimmung einzuhalten, da hier kein Ansteckungsrisiko besteht. Diese Regelung gilt seit 2012 auch für Schweden, Norwegen und UK. Für die Grundimmunisierung ist bei Hunden eine Doppelimpfung im Abstand von 7 Tagen zu empfehlen.

### Die präexpositionelle Impfung beim Menschen

Die präexpositionelle Impfung beruflich exponierter Personengruppen ist eine ausserordentlich nützliche Massnahme zur Vereinfachung einer allfälligen Postexpositionsprophylaxe und für einen gewissen Schutz gegen eine unbemerkte Exposition. Als beruflich exponierte Personengruppen gelten Beschäftigte im Tollwut-Labor und im Sektionsbereich der Pathologie, Tierärzte und Tierarztgehilf(inn)en, Fledermausspezialisten und in Endemiegebieten Schlachthofpersonal, mit seuchenpolizeilichen Aufgaben betraute Polizisten, Tierwärter, Tierpräparatoren, Zoologen, Wildhüter, Jäger, Förster und Waldarbeiter. Die Grundimmunisierung besteht neu aus einer zweimaligen Impfung an den Tagen 0 und 7 (oder 28) und einem Jahresbooster am Tag 365. Die Kontrolle der Serokonversion im RFFIT 1 bis 3 Wochen nach der letzten Impfung ist bei hohem Expositionsrisiko empfehlenswert (z.B. Tierärzte/innen). Titerkontrollen sind je nach Expositionsrisikokategorie in zweijährigen- (Laborpersonal) bis fünfjährigen (Tierärzte) Intervallen zu empfehlen. Nach einer bemerkten Exposition müssen auch präexpositionell geimpfte Personen einer vereinfachten Postexpositionsprophylaxe (2 aktive Impfungen an den Tagen 0 und 3) unterzogen werden!

Als Impfstoffe für die Tollwutimpfung des Menschen sind in der Schweiz der auf menschlichen diploiden Zellkulturen (HDCV) produzierten *Tollwutimpfstoff (HDC) inaktiviert* (Sanofi Pasteur) oder der auf Hühnerfibroblasten produzierte, inaktivierte Impfstoff *Rabipur®* (Novartis) zugelassen.

### Die Postexpositionsprophylaxe beim Menschen

Die rechtzeitige, korrekte Behandlung von Personen nach einer Tollwutexposition kann die Erkrankung an Tollwut mit nahezu 100%-iger Sicherheit verhindern. Tollwutexpositionen sind primär Bisse durch tollwütige oder tollwutverdächtige Tiere, aber auch Kratzverletzungen und Kontakt von Speichel oder virushaltigem Material mit offenen Wunden oder Schleimhäuten (Belecken). Beim Entscheid, ob eine postexpositionelle Behandlung angezeigt ist, muss die Art der Exposition, die exponierende Tierart, und die epidemiologische Situation berücksichtigt werden. Erst in zweiter Linie können bei Hunden und Katzen auch die Begleitumstände (un-/provozierte Bisse) und der Impfstatus berücksichtigt werden. Anstelle der sofortigen Behandlung der exponierten Person kann bei günstiger epidemiologischer Situation eine 10-tägige Beobachtung des Hundes, der Katze oder des Frettchens (Extremwert einer Virusausscheidung vor dem Auftreten erster Symptome) mit einer abschliessenden, tierärztlichen (klinischen) Untersuchung angeordnet werden. Bei ersten Anzeichen einer Tollwuterkrankung des Tieres unter Beobachtung müsste die exponierte Person unverzüglich postexpositionell geimpft werden.

Die erste und vielleicht wichtigste einzelne Massnahme nach einer Exposition ist die lokale Wundbehandlung, die aus einer sofortigen, minutenlangen, gründlichen Reinigung mit viel Wasser und Seife und anschliessender Desinfektion besteht. Für die weitere Behandlung ist unverzüglich ein Arzt aufzusuchen. Es handelt sich um eine aktive (HDCV oder Rabipur) und einmalige passive Immunisierung (menschliches Tollwut-Immunglobulin, HRIG (z.B. *Berirab* der Firma CSL Behring, 20 IE pro kg Körpergewicht)) am Tag 0 und weitere aktive Immunisierungen an den Tagen 3, 7 und 14 nach Beginn der Behandlung. Soviel Immunglobulin wie möglich soll in und um die Wunde infiltriert werden. Der Rest des Volumens sollte möglichst in anatomischer Nähe statt anterolateral i.m. in den Oberschenkel injiziert (oder für den nächsten Patienten am gleichen Tag

aufgespart) werden. Die aktiven Immunisierungen sollten immer in die Deltoidmuskulatur verabreicht werden resp. bei Kindern unter 2 Jahren anterolateral in den Oberschenkel. Die Kontrolle eines genügenden Titers (mindestens 0.5 international Einheiten/ml im RFFIT) am Tag 21 ist wichtig, um auf eine ungenügende Immunantwort z.B. mit einer weiteren Impfdose um Tag 30 reagieren zu können. Bei präexpositionell geimpften Personen reduziert sich das Schema auf 2 Impfungen (Tage 0 und 3) ohne die teure und unangenehme passive Immunisierung. Die Titerkontrolle kann bereits nach 10-14 Tagen erfolgen (Bundesamt für Gesundheit, 2004/2012; Centers for Disease Control and Prevention, 2008; WHO, 2018).

Die modernen Zellkulturvakzinen sind gut verträglich. Die Nebenwirkungen sind i.d.R. lokaler Natur. Gelegentlich treten nach Boosterinjektionen mild verlaufende, verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Im Gegensatz dazu besteht bei den bis heute in Entwicklungsländern teilweise noch verbreiteten, inaktivierten Nervengewebe-Vakzinen (sog. Semple-Typ Vakzinen, oft Schafgehirn) ein erhebliches Risiko für schwere Nebenwirkungen (Neuroparalyse). Dieses Risiko konnte mit der vor allem in Südamerika gebräuchlichen Säuglingsmausgehirn-Vakzine (SMBV) zwar reduziert aber nicht eliminiert werden. Aus Kostengründen gelten die modernen Zellkulturvakzinen häufig als unerschwingliche "vaccins-de-luxe". Aus diesem Grunde hat eine sehr aktive Forschergruppe in Bangkok in Thailand intradermale Impfschemen entwickelt, validiert und propagiert, die bei gutem technischen Geschick des Arztes ebenso wirksam sind wie die klassischen Schemen, aber mit minimalen Volumina auskommen.

Noch grösser ist das Kostenproblem bei dem für die passive Immunisierung verwendeten HRIG. Deshalb wurde in Entwicklungsländern oft das wesentlich billigere, wenn auch punkto Nebenwirkungen etwas weniger sichere equine Tollwut-Immunglobulin (ERIG) eingesetzt oder es wird keine passive Immunisierung vorgenommen, da auch das equine Produkt inzwischen (aus Tierschutz-Bedenken) kaum noch verfügbar ist. Eine Mehrheit der zum Glück äusserst seltenen, registrierten Impfersager mit modernen Impfstoffen wird aber gerade auf das Unterlassen der passiven Immunisierung zurückgeführt!

### **Ausgewählte Literatur**

*Bundesamt für Gesundheit* (2004): Supplementum X: Prä- und postexpositionelle Tollwutprophylaxe beim Menschen. In *Infektionskrankheiten: Diagnose und Bekämpfung*, pp. 1-5. Bern: Bundesamt für Gesundheit.

*Bundesamt für Gesundheit* (2012): Anpassung des Schemas für die postexpositionelle Tollwutprophylaxe: Aktualisierung der Empfehlungen. *Bulletin des Bundesamtes fuer Gesundheitswesen* 6/2012, 111-115.

*Baer G.M.* (1990): Rabies Virus. In: *Dinter Z., Morein B. (eds) Virus Infections of Ruminants*, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo: Elsevier Science Publisher B.V. 37, pp. 393-404.

*Baer G.M., Lentz T.L.* (1991): Rabies pathogenesis to the central nervous system. In: *Baer G.M. (ed) The natural history of rabies*, 2nd ed., Boca Raton, Ann Arbor, Boston: CRC Press, pp. 105-120.

*Breitenmoser U., Kaphegyi T., Kappeler A., Zanoni R.* (1995): Significance of young foxes for the persistence of rabies in northwestern Switzerland. In: *Schwyzler M., Ackermann M., Bertoni G., Kocherhans R., McCullough K., Engels M. et al. (eds) Immunobiology of viral infections. Proceedings of the 3rd Congress of the European Society for Veterinary Virology*, Interlaken, Switzerland, 4-7 September 1994. Lyon: Fondation Marcel Merieux, pp. 391-396.

*Campbell J.B.* (1988): Rabies. In: Gholamreza D. (ed) Virus diseases in laboratory and captive animals, Boston/Dordrecht/Lancaster: Martinus Nijhoff Publishing, 26, pp. 473-495.

*Centers for Disease Control and Prevention* (2008). Human rabies prevention - United States, 2008: recommendations of the advisory committee on immunization practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 57, 1-28.

*Charlton K.M.* (1988): The pathogenesis of rabies. In: Campbell B., Charlton K.M. (eds) Rabies, Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic Publishers, pp. 101-150.

*Fekadu M.* (1993): Canine rabies. *Onderstepoort J.Vet.Res.* 60, 421-427.

*Fishbein D.B.* (1991): Rabies in humans. In: Baer G.M. (ed) The natural history of rabies, 2nd ed., Boca Raton, Ann Arbor, Boston: CRC Press, pp. 519-549.

*Fogelman V., Fischman H.R., Horman J.T., Grigor J.K.* (1993): Epidemiologic and clinical characteristics of rabies in cats. *J.Amer.Vet.Med.Assn.* 202, 1829-1833.

*Gunawardena, P.S., Marston, D.A., Ellis, R.J., Wise, E.L., Karawita, A.C., Breed, A.C., McElhinney, L.M., Johnson, N., Banyard, A.C., & Fooks, A.R.* (2016). Lyssavirus in Indian Flying Foxes, Sri Lanka. *Emerging Infectious Diseases* 22, 1456-1459.

*Green S.L.* (1993): Equine rabies. *Vet.Clin.N.Amer.-Equine Pract.* 9, 337-347.

*Johnson, N., Vos, A., Freuling, C., Tordo, N., Fooks, A.R., & Muller, T.* (2010). Human rabies due to lyssavirus infection of bat origin. *Veterinary Microbiology* 142, 151-159.

*Kappeler A.* (1989): Bat rabies surveillance in Europe. *Rabies Bulletin Europe* 13/4, 12-13.

*King A., Crick J.* (1988): Rabies-related viruses. In: Campbell B., Charlton K.M. (eds) Rabies, Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers, pp. 177-199.

*Megali, A., Yannic, G., Zahno, M.L., Brugger, D., Bertoni, G., Christe, P., & Zanoni, R.* (2010). Surveillance for European bat lyssavirus in Swiss bats. *Archives of Virology* 155, 1655-1662.

*Murphy F.A.* (1977): Rabies pathogenesis. *Arch.Virol.* 54, 279-297.

*Pastoret P.P., Brochier B., Boulanger D.* (1995): Target and non-target effects of a recombinant vaccinia- rabies virus developed for fox vaccination against rabies. *Dev.Biol.Stand.* 84, 183-193.

*Nadin-Davis S.A.*: Molecular Epidemiology. In: Rabies: Scientific Basis of Disease and its Management, 3rd. ed.. Ed. A. C. Jackson, Academic press, Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo, 2013, 123-177

*Steck F., Wandeler A., Bichsel P., Capt S., Schneider L.* (1982): Oral immunisation of foxes against rabies. *Zbl.Vet.Med.B* 29, 372-396.

*Wandeler A.I.* (1980): Epidemiology of fox rabies. In: Zimen E. (ed) Biogeographica 18, The Red Fox, The Hague: Dr.W. Junk B.V. Publishers, pp. 237-249.

*Wandeler A.I.* (1987): Rabies virus. In: Appel M.J. (ed) Virus infections of carnivores, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo: Elsevier Science Publishers B.V. pp. 449-461.

*WHO.* (2018). WHO expert consultation on rabies, third report, Geneva: WHO.