



FACT SHEET

Pathogen: Pocken-Viren

Bei Pocken handelt es sich um eine durch das Variola-Virus verursachte Infektionskrankheit. Das Variola-Virus wird dem Genus Orthopox in der Familie der Pox-Viren zugeordnet. Zur selben Familie gehören die für den Menschen weniger gefährlichen Affenpocken-, Kuhpocken-, Kamelpocken- und die Vaccinia-Viren. Letztere werden für die Impfung gegen Pocken eingesetzt. Die Orthopox-Viren sind untereinander genetisch sehr ähnlich; z.B. ist das Kamelpocken-Virus in ca. 85% der Nucleotiden mit dem Variola-Virus identisch. Orthopox-Viren ähneln sich auch morphologisch sehr stark und lassen sich im Elektronenmikroskop nur schlecht unterscheiden. Sie sind ca. 260 nm x 150 nm gross und gehören somit zu den grössten Viren überhaupt. Das Genom besteht aus einem ca. 200'000 Basenpaare langen DNA-Strang, auf welchem die Geninformation für rund 200 verschiedene Proteine liegt. Die genomische DNA ist in einer Proteinkapsel, dem Kapsid, eingeschlossen und diese wird wiederum von einer Virushülle mit Membranproteinen umgeben. Die Orthopox-Viren vermehren sich im Zytoplasma der Zelle und verlassen die Zelle, indem sie diese lysieren (durch zerplatzen zerstören). Vom Variola-Virus gibt es verschiedene Stämme, die entsprechend der verursachten Krankheitsbilder entweder als Variola major oder als Variola minor bezeichnet werden.

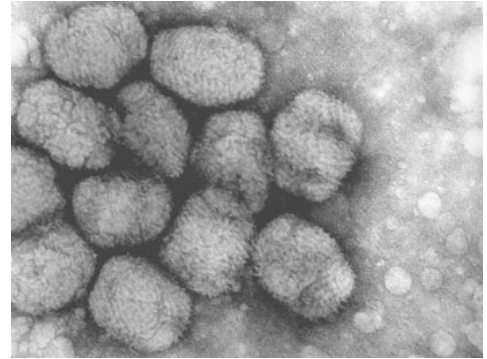


Bild: Variola-Virus

Quelle: © 2003 - 2007, Sutter County, California

Vorkommen

Durch eine Impfkampagne der WHO konnten die Pocken weltweit ausgerottet werden. Der letzte natürliche Fall von Pocken trat 1977 in Somalia auf; 1978 kam es in England zu einem tödlichen Laborunfall. Seitdem werden Pocken-Viren nur noch in zwei Laboratorien aufbewahrt (CDC Atlanta in den USA und Vektor in Russland). Zuvor gehörten die Pocken zu den gefährlichsten Infektionskrankheiten. Die Krankheit war weltweit verbreitet und verlief in 30 Prozent der Fälle tödlich. Noch während dem 18. Jahrhundert starb jedes zehnte Kind in Europa an den Folgen einer Pocken-Infektion. Erst als Edward Jenner 1798 aufzeigen konnte, dass durch eine Inokulation von Kuhpocken-Viren die Menschen gegen eine Infektion geschützt wurden, wuchs die Hoffnung, dass die Pocken jemals kontrolliert werden könnten. Um 1950, also 150 Jahre nach der Einführung der Impfung, kam es weltweit noch zu etwa 50 Millionen Infektionen. Um 1967, als die WHO ihre globale Kampagne zur Ausrottung der Pocken startete, lag die Zahl der Infektionen weltweit noch bei 10-15 Millionen. Nach der erfolgreichen Impfkampagne konnte 1979 die Welt als von Pocken befreit deklariert werden.

Übertragung (Transmission)

Nicht immunisierte Menschen waren sehr empfänglich für Variola-Viren, wobei der Mensch das einzige Reservoir für diese Viren darstellte. Die Variola-Viren konnten keine Tiere infizieren und sie wurden auch nicht via Insekten übertragen. Die Übertragung von Mensch zu Mensch geschah meist über Aerosole beim Husten oder bei nahem Kontakt mit einer infizierten Person während der fiebrigen Phase sowie in der ersten Woche nach Auftreten der typischen Hautrötungen. Die Infektion wurde ausserdem über kontaminierte Kleider und Bettwäsche weiterverbreitet, wobei das Risiko einer Infektion über diesen Weg geringer war. Patienten, welche die häufigere und schwerere Form von Pocken (Variola major) entwickelten, waren meist so stark von der Krankheit gezeichnet,

dass die Verbreitung auf die engeren Kontaktpersonen limitiert war. Bei Variola minor, war der Verlauf der Krankheit milder und es kam zu einer viel weiteren Streuung des Virus. Während der Eradikationsphase konnte aufgezeigt werden, dass das Virus auch über Ventilationssysteme transportiert werden konnte und so Menschen auch in entfernten Räumen infiziert werden konnten.

Die Dynamik der Epidemie war verhältnismässig langsam; das Intervall zwischen zwei Generationen von Fällen dauerte 2-3 Wochen. Während eines natürlichen Ausbruches übertrug ein Infizierter (Indexfall) die Infektion auf bis zu 5 weitere Personen. Diese Daten stammen aus der Zeit als in der Bevölkerung noch eine substantielle Immunität gegen Pocken vorhanden war. Heute treten keine natürlichen Infektionen mehr auf, und es werden auch keine Impfungen mehr durchgeführt. Deshalb wäre heute die Population viel empfänglicher für das Virus. Einige Experten gehen davon aus, dass mit einer Übertragungsrate von ca. 10 neuen Infektionen pro Indexfall zu rechnen wäre.

Krankheitsverlauf (Symptomatik)

Es werden zwei Hauptformen der klassischen Pocken unterschieden: Variola major und Variola minor. Beide Formen führen zu Hautläsionen, wobei der Verlauf bei Variola minor viel milder ist und nur in weniger als 1% der Fälle zum Tode führt. Bei Variola major hingegen liegt die Sterblichkeitsrate bei 30%. Ausserdem treten zwei weitere, seltene Formen von Pocken auf: Die hämorrhagische Form, die durch Blutungen in den Schleimhäuten und der Haut gekennzeichnet ist sowie die "flat-type" maligne Form, bei welcher die Patienten Pusteln entwickeln, die weich und flach bleiben. Beide Formen verlaufen zu einem hohen Prozentsatz tödlich. Eine modifizierte Form der Pocken tritt gelegentlich bei Personen auf, die gegen Pocken geimpft sind.



Bild: Generalisierte Pocken

www.gapinfo.de/gesundheitsamt/alle/seuche/infekt/viru/pocken/mb/bild.htm

Die Inkubationszeit für Pocken dauert normalerweise 12-14 Tage (Range 7-17). Während dieser Phase kommt es zu keiner offensichtlichen Freisetzung von Viren. In dieser Zeit fühlen sich die Patienten gesund und können niemanden infizieren. Nach der Inkubationszeit kommt es zu einem plötzlichen Einsetzen von grippalen Symptomen mit Fieber, Unwohlsein, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, manchmal Bauchschmerzen und Erbrechen. Zwei bis drei Tage später sinkt die Körpertemperatur und der Patient fühlt sich besser. In der Folge entwickelt sich häufig ein Enanthem in Form winziger roter Flecken auf Zunge, Gaumen, in Mund und Oropharynx, das sich einen Tag später zum pustelartigen Ausschlag entwickelt. Durch die Läsionen auf den Schleimhäuten werden grössere Mengen des Virus in den Mund und in den Rachen freigesetzt, wodurch der Patient für andere sehr infektiös wird. Gleichzeitig entwickeln sich die charakteristischen Hautrötungen, zuerst im Gesicht, an den Händen und Vorarmen und später über den gesamten Körper. Die zentrifugale Anordnung von Läsionen mit höherer Dichte im Gesicht und den Extremitäten ist ein diagnostisches Merkmal von Pocken. Typischerweise sind auch die Hand- und Fusssohlen betroffen. Läsionen entwickelten sich an jeder Körperstelle synchron von anfänglich rosa Flecken, über erhabene Papeln, bis zu Bläschen mit zentraler Eindellung und werden schliesslich zu Pusteln. Vom Tag 8 bis 14 nach Symptombeginn formen sich die Pusteln zu Krusten um, welche beim Abfallen tiefe, depigmentierte Läsionen hinterlassen und zu den typischen Pockennarben werden. Ursachen für den tödlichen Verlauf der Infektion sind primär-hämorrhagische Manifestationen (Einblutungen in die Haut und Schleimhäute vor der Pustelbildung) oder sekundär-hämorrhagische Manifestationen (Einblutungen aufgrund massiver Pustelbildung), sowie eine allgemeine systemische Verschlechterung, bedingt durch eine Blutvergiftung und die Bildung von Immunkomplexen (Komplex aus Virus und Antikörper). Ausserdem kommt es nicht selten zu einer Bronchopneumonie sowie einer damit zusammenhängenden bakteriellen Lungenentzündung oder zu einer viralen Enzephalitis (Gehirnentzündung). Patienten, welche die Pocken überleben, sind oft von tiefen Narben gekennzeichnet. Eine weitverbreitete Komplikation ist ausserdem die pockenbedingte Erblindung.

Nachweis (Diagnostik)

Klinisch ist es wichtig, die echten Pocken von den Windpocken (Varizella-Zoster-Virus), der Herpes Simplex-Virusinfektion und der unkomplizierten Infektion mit einem verwandten Pox-Virus (Kuhpocken-, Vaccinia-, Parapox-Viren), eventuell auch von Scharlach, unterscheiden zu können. Die Differentialdiagnose kann klinisch, anhand der Verteilung und Ausprägung der Pusteln von einem geübten Arzt gestellt werden. Der Direktnachweis von Pockenviren aus Pustelmaterial gelingt mittels Elektronenmikroskopie, wobei Orthopox-Viren gut von Herpes-Viren und Parapox-Viren, nicht aber von anderen Orthopox-Viren (z.B. Vaccinia) unterschieden werden können. Validierte molekularbiologische Methoden (real-time PCR, PCR und Sequenzierung) sind für eine sichere Diagnose notwendig. Die Virusanzucht mit typischen Wachstumsverhalten auf Zellen von Hühnerembryonen kann ebenfalls hilfreich sein, sie muss aber in dafür ausgerüsteten Labors (BSL-4) durchgeführt werden. Mittels Antikörper lassen sich Pockenviren zwar nachweisen, sie können aber kaum von anderen Orthopox-Viren unterschieden werden. Die Serologie, also der Nachweis von Antikörpern im Blut eines Patienten, ist für die Schnell diagnose wenig hilfreich, da Antikörper relativ spät gebildet werden und mit anderen Orthopox-Viren stark kreuzreagieren.

Therapie

Zurzeit existiert keine effektive kausale Therapie gegen die Pockeninfektion. Es können lediglich die Symptome behandelt werden. Die supportive Therapie stützt sich auf eine Verabreichung von Elektrolyten und Blutvolumenersatz, allenfalls auch auf die antibiotische Behandlung von sekundären bakteriellen Infekten. Verschiedene Substanzen wurden, mit zum Teil vielversprechenden Resultaten, auf ihre Wirksamkeit gegen Orthopox-Viren untersucht, so z.B. Cidifovir. Ob diese Therapieansätze auch bei den echten Pocken effektiv sind, ist allerdings nicht bekannt. Allenfalls könnte die therapeutische Verabreichung von spezifischen Antikörpern (Vaccinia-Immunglobulin VIG) den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen.

Prävention

Um eine Ausbreitung der Pocken zu verhindern, muss der Schwerpunkt der Intervention auf die Impfung gefährdeter Personen und die Isolierung von Patienten gelegt werden. Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass Pockeninfizierte im Anfangsstadium bis zum ersten Fieberschub nicht infektiös sind. Erst mit dem Einsetzen des Fiebers beginnt die infektiöse Phase, die bis zum Abfallen aller Krusten andauert. Patienten, bei denen eine Pockeninfektion vermutet wird, müssen physisch isoliert werden und sämtliche Kontaktpersonen müssen identifiziert und geimpft werden. Erfahrungen aus der Eradikationszeit haben gezeigt, dass ein strenges Überwachungssystem eine Übertragungskette zu unterbrechen vermag, sofern dieses schnell auf neue Pockenfälle reagieren kann, die Infrastruktur für die Isolation der Patienten zur Verfügung steht, und eine rigorose Impfung jeglicher Kontaktpersonen möglich ist. Epidemiologische Ausbreitungsmodelle deuten jedoch darauf hin, dass bei der immunologischen Situation, wie sie heute in Europa vorherrscht, die systematische Durchimpfung der Gesamtbevölkerung oder zumindest der Teilbevölkerung in den betroffenen Regionen nötig wäre, um einen Ausbruch einzudämmen. In der Schweiz sind Impfstoffreserven für die Gesamtbevölkerung vorhanden. Dabei handelt es sich aber um einen alten Impfstoff, der auf lebenden Vaccinia-Viren basiert und seit Jahrzehnten gefroren aufbewahrt wird. Der Impfstoff kann bei Personen mit Immunschwäche, bei schwangeren Frauen, bei Kindern unter dem ersten Lebensjahr und bei Personen mit der Tendenz zur Ekzembildung zu teils erheblichen Komplikationen führen. Allgemein muss bei einer Million geimpfter Personen mit 10-100 schweren Komplikationen und im Durchschnitt mit einem Todesfall gerechnet werden. Zurzeit werden in verschiedenen klinischen Studien Pockenimpfstoffe der dritten Generation mit stark abgeschwächter Viren auf ihre Verträglichkeit und Immunogenität getestet. Dies mit dem Ziel, die alten Impfstoffreserven früher oder später ersetzen zu können. Man geht heute davon aus, dass eine Impfung während mindestens 5 Jahren, wahrscheinlich sogar während 10 Jahren, einen guten Schutz gegen eine Pockeninfektion bietet.

Sollte es zu einer Pockenepidemie kommen, müsste die Bevölkerung aufgefordert werden, sich impfen zu lassen, Menschenansammlungen zu meiden und die Verhaltensanweisungen des Bundesamts für Gesundheit (BAG) zu befolgen. Gegebenenfalls müssten Kindergärten, Schulen und andere Institute vorübergehend geschlossen werden. Medizinisches Personal, sowie weitere Personen, die mit infizierten Menschen und Material in Kontakt kommen, müssten sich entsprechend schützen, indem sie Handschuhe, Schutzbrille und Atemschutzmasken (FFP-3) oder spezielle Schutzanzüge mit belüfteten Hauben tragen. Kontaminierte Kleider und Bettwäsche müssten verbrannt oder autoklaviert werden. Sterilisationen von Räumen und Gegenständen können mit Formaldehyd oder Perchloressigsäure durchgeführt werden.

Pocken-Viren als biologische Kampfstoffe

Obwohl das Pocken-Virus weltweit ausgerottet ist, wird es als einer der gefährlichsten potentiellen viralen Kampfstoffe betrachtet, weil inzwischen ein Grossteil der Weltbevölkerung nicht mehr gegen Pocken geimpft ist und weil auch bei den Geimpften der Impfschutz nachgelassen haben dürfte. Da das Virus natürlicherweise nicht mehr vorkommt, müsste es aus einer anderen Quelle beschafft werden. Drei Quellen kommen hierfür in Frage: Erstens das eingefrorene Probematerial, das während der Elimination der Restbestände übergangen wurde und noch immer in einigen Tiefkühlschränken schlummert. Da das Virus vor der Eradikation weltweit verbreitet war, wäre es durchaus denkbar, dass nicht restlos alle virushaltigen Proben zerstört wurden. Als zweite mögliche Quelle gelten die ehemaligen russischen Lager von B-Kampfstoffen. Diese wurden zwar gemäss der B-Waffenkonvention zerstört, da jedoch die Vernichtung der Bestände eine grössere Anzahl von Wissenschaftlern arbeitslos machte, ist es denkbar, dass einige der Proben auf die Seite geschafft wurden. Die dritte, aus heutiger Sicht wahrscheinlichste Quelle für Pockenviren ist deren Neusynthese. Es wurde bereits mehrmals gezeigt, dass ein Virus von Grund auf künstlich hergestellt werden kann und dies wäre zweifellos auch für das Pockenvirus möglich. Zwar ist das Genom des Pockenvirus verhältnismässig gross, aber die vollständige Gensequenz ist auf dem Internet verfügbar und die molekularbiologischen Methoden sind dank der Kommerzialisierung recht einfach geworden.

Die Pocken-Viren lassen sich problemlos auf Zellkulturen vermehren und können mittels Zentrifugation aufkonzentriert und anschliessend gefriergetrocknet werden. Das Virus ist zwar gegenüber UV-Strahlung nicht sehr resistent, durch Zugabe verschiedener Substanzen können die Viren jedoch stabilisiert werden. In getrockneter Form bleiben die Viren über längere Zeit infektiös. Das Virus kann in Form von Aerosolen verteilt werden - z.B. über ein Ventilationssystem in einem Gebäude. Dadurch liesse sich eine grosse Zahl von Menschen infizieren, die nach Ausbruch der fiebrigen Phase weitere Menschen infizieren würden.

Um die Pocken in den Griff zu bekommen, müssten aufwendige Impfprogramme durchgeführt werden. Die wenigsten Länder verfügen über Impfstoffreserven für die Gesamtbevölkerung. Durch die Schutzmassnahmen würden das öffentliche Leben und die Wirtschaft massiv beeinträchtigt. Heutzutage ist ein Pockenvirusausbruch denn auch vor dem Hintergrund eines terroristischen Anschlages zu sehen. Die Herstellung viraler Kampfstoffe ist sicher nicht einfach und setzt Know-how sowie eine entsprechende Infrastruktur voraus (BSL-3/BSL-4-Labor, Inkubatoren, Zugang zu molekularbiologischen Methoden). Durch die Kommerzialisierung der molekularbiologischen Methoden und den Zugang zu Informationen über das Internet, ist es jedoch bedeutend einfacher geworden, genetisch veränderte Mikroorganismen herzustellen.

Aufgrund der relativen hohen Infektiösität, der effektiven Ausbreitung via Aerosole, der relativ guten Umweltstabilität, der hohen Pathogenität und dem Mangel an Therapiemöglichkeiten, ist es gerechtfertigt, die Pocken-Viren als eine der gefährlichsten potentiellen biologischen Waffen einzustufen.

Literatur

WHO online publication on smallpox; <http://www.who.int/topics/smallpox/en/>

CDC online published Smallpox Fact Sheet: <http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/>

Eurosurveillance online publication; BOSSI P., et al. Bichat-Leitlinien für die klinische Behandlung von Pocken und mit Bioterrorismus zusammenhängenden Pocken. Eurosurveillance, 2004; 9 issue 10.; http://ec.europa.eu/health/ph_threats/Bioterrorisme/clin_gui_smallpox_de.pdf

Behbehani A. M., The Smallpox Story: Life and Death of an Old Disease. Microbiological Reviews, 1983; 455-509