

Bode L. 2008. Gesundheitsrisiko Bornavirus – ein unterschätztes Gefahrenpotential.

In: Perspektiven fortschrittlicher und kritischer Wissenschaft und Kultur, 5. Offene Akademie 2008, Hrsg. Klug V., Krusewitz K., Lutz J.; S. 97 – 105.

Alle Rechte vorbehalten
ISBN 978-3-941194-05-2

<http://www.offene-akademie.org>

Dr. Liv Bode

Gesundheitsrisiko Bornavirus – ein unterschätztes Gefahrenpotential*

1. Warum Bornavirus Forschung und Öffentlichkeit polarisiert

Bornaviren (wissenschaftlicher Name: Borna disease virus [BDV]) sind entwicklungsbiologisch sehr alte Viren mit Ribonukleinsäure (RNA) als genetischem Material [10], die in warmblütigen Tieren (Säugetiere, Vögel) vor allem das Verhalten und Gedächtnis steuernde Gehirnbereiche infizieren [26]. Diese auch unter dem Begriff „Limbisches System“ zusammengefassten Althirnstrukturen sind beim Menschen und bei mit uns lebenden Haus- und Nutztieren sehr ähnlich geblieben. Das Limbische System steuert die Gefühls- und Stimmungslage, Motivation, Aufmerksamkeit, Lernleistung und Gedächtnisfunktionen, was durch eine höchst differenzierte Balance von Neurotransmittern (Neurotransmittern) gewährleistet wird. Zu den wichtigsten Neurotransmittern zählen Glutamat, Serotonin, Dopamin und Noradrenalin, alles von Aminosäuren, den Baustoffen der Eiweiße, abgeleitete Wirkstoffe. Störungen in deren Balance führen zu schweren Geisteskrankheiten, die sich je nach hauptsächlich betroffenem Botenstoff als Depression bzw. Manie, Angsterkrankung, Zwangsstörung oder einer schizophrenen Erkrankung manifestieren.

Bornaviren haben sich im Laufe einer langen Co-Evolution an ein großes Wirtsspektrum adaptiert (viele Säugetierarten infizierbar). Aufgrund ihres lebenslangen Verbleibens (sog. Persistenz) im individuellen Wirt [26] konnten sie die Vermehrungsrate (Replikation) infektionstüchtiger Viren für Neuinfektionen auf ein vergleichsweise niedriges Niveau reduzieren. Diese Schlussfolgerungen sind ableitbar aus dem seit 1994 erstmals entschlüsselten RNA-Erbgut, das für alle sechs Virusgene der bekannten Bornaviren (Tiere und Mensch) sehr ähnlich, d.h. hoch konserviert ist und dessen Ablesung und Vervielfältigung ab dem dritten Gen sehr kompliziert und ineffizient organisiert erscheint [10]. Lebenslange Persistenz eines Virus gelingt nur bei erfolgreichem Schutz vor den Attacken des Immunsystems. Bornaviren „verzichten“ auf die virus-übliche Zerstörung der befallenen Wirtszellen, d.h. sie sind nicht-zytotoxisch [26, 31]. Diese Eigenschaft ist besonders wichtig bei Gehirnzellen, die in der Regel nicht oder nur äußerst begrenzt nachgebildet werden können. Außerdem reduzieren Borna-



Dr. Liv Bode

Frau Dr. Liv Bode hat an der Universität Marburg Biologie studiert und mit "summa cum laude" über eine Parasitenkrankheit promoviert. Nach ihrem Wechsel an das Berliner Robert Koch Institut (RKI) und thematisch vielseitiger virologischer Forschung ist sie seit 1995 in der humanen Bornavirus-Forschung eine international gefragte Expertin. Im Jahr 2000 hat sich Liv Bode an der FU Berlin für Virologie und Infektiologie habilitiert. Ihr Eintreten für die Beachtung des Risikopotentials von Bornaviren wurde 2007 mit dem Whistleblowerpreis geehrt.

viren die Produktion ihres zuckertragenden Hüllproteins (G-Protein), weil dieses Protein hauptsächlich zur Induktion virus-neutralisierender Antikörper [27] im infizierten Organismus führt. Je weniger solche Antikörper produziert werden, desto geringer ist die Chance einer Viruseliminierung. Andererseits legte der Nachweis von Antikörpern im Serum oder Blutplasma mit Hilfe der Immunfluoreszenz Mitte der 1980er Jahre bei psychiatrischen Patienten zum ersten Mal die Vermutung nahe, dass auch Menschen mit dem Bornavirus infiziert sein können [33]. Die Antikörper, die nach Bornavirus-Infektion in der Regel gebildet werden (alle Spezies), sind aber nicht-neutrali-

* Der Artikel gibt ausschließlich die persönliche Auffassung der Autorin wieder.

sierend [27, 29], sondern gegen zwei Eiweiße, das nukleäre und das Phosphoprotein [N- und P-Protein]), gerichtet, die von den Bornaviren im Überschuss gebildet werden. Für den infizierten Organismus sind diese Antikörper wenig hilfreich, weil das Virus dadurch unbehelligt bleibt, das Immunsystem jedoch nutzlos „beschäftigt“ wird (Abb. 1).

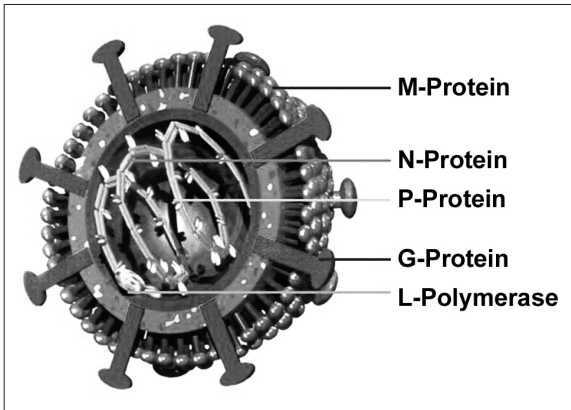


Abb. 1: Computermodell von Bornavirus [Ref. 28]. N=nukleäres Protein, P=Phosphoprotein, M=Matrixprotein, G=Glykoprotein, L-Polymerase = RNA-Polymerase (nicht berücksichtigt: X-Protein). N- und P-Protein umgeben das virale Erbgut (RNA) und sind mit der L-Polymerase Teil des infektiösen Ribonukleoproteinkomplexes (RNP).

Den im Überschuss gebildeten Viruseiweißen, auf die im Rahmen der Diagnostik noch näher eingegangen wird, kommt bei der krankmachenden Wirkung (Pathogenese) der Bornavirus-Infektion [7-9] eine Schlüsselrolle zu. Diese Virusproteine N und P umgeben das Viruserbgut und bilden zusammen mit der L-Polymerase (Viruserbgutvermehrung steuerndes Protein) den auch ohne Virushülle infektiösen Viruskern (das sog. Ribonukleoprotein [RNP]). Sie sind höchstwahrscheinlich an einer Störung des Gehirnbotenstoffs Glutamat im Limbischen System beteiligt [18]. Im Hippocampus, der für Lernen, Gedächtnis und höhere kognitive Funktionen wichtigsten Struktur des Limbischen Systems, konnte durch Immunhistologie der Gehirne Bornavirus-infizierter Ratten mit Lernschwäche eine charakteristische Verteilung von N- und P-Protein gezeigt werden, die identisch war mit einem der Andockstellen (Rezeptoren) für Glutamat [19], d.h. des für die Ausbildung von Gedächtnisstrukturen essentiellen Neurotransmitters. Danach könnte die *funktionelle Störung* in einer Rezeptorblockade für einen wichtigen Neurotransmitter durch zwei Virusproteine bestehen [8]. Im Unterschied zu irreversiblen Struktur Schäden, die zytopathogene Viren im Gehirn verursachen, würde die durch Bornaviren hervorgerufene

ne Störung nur dann entstehen, wenn sich das Virus vermehrt und N/P-Proteine präsent sind, andererseits aber reversibel zurückgehen, wenn die Virusprotein-Produktion aufhört.

Die komplexen Verhaltens- und Lernstörungen aus früheren Tierexperimenten passen zu der oben ausgeführten Hypothese einer funktionellen Neurotransmitterstörung. Dass die genannten Proteine krankmachend sind, wurde kürzlich sogar direkt mit Hilfe transgener Mäuse nachgewiesen, deren Nachkommen nur P-Protein in den Stützzellen des Gehirns produzierten, aber Verhaltens- und Gehirnbottenstoffstörungen entwickelten, als wenn sie mit Bornavirus infiziert wären [22].

Von unseren Haus- und Nutztieren ist das Pferd am stärksten von der Bornavirus-Infektion betroffen [29]. Die „Bornasche Krankheit“ oder „hitze Kopfkrankheit“ der Pferde war spätestens seit ihrem epidemieartigen Auftreten in der Nähe der Garnisonsstadt Borna bei Leipzig Ende des 19. Jahrhunderts gefürchtet. Damals starben einige tausend Pferde an neurologischen Symptomen. Fast hundert Jahre unterlag man dem Irrtum, dass die Bornavirus-Infektion bei Pferden fast immer tödlich endet, weil nur die Gehirnuntersuchung nach dem Tod zugrunde gelegt wurde und über die Verbreitung der Infektion in der Pferdepopulation nichts bekannt war [5].

Erst durch unsere Entdeckung neuer Infektionszeichen des Virus im Blut zur Jahrtausendwende [6] wurde offenbar, dass Bornaviren weder bei Pferden noch bei Menschen Killerviren sind, sondern über sehr lange Zeiträume der Co-Evolution angepasste Viren, die relativ weit verbreitet sind (30 % bei Menschen [6], 60 % bei Pferden in Mitteleuropa [12]) und die Mehrheit der Infizierten symptomfrei lassen (Abb. 2). Allerdings bedeutet eine relativ hohe Durchseuchung (Infektion gesunder Träger) auch, dass die wodurch auch immer geschwächte, anfällige Minderheit infizierter Individuen, die ein hohes Erkrankungsrisiko hat, zahlenmäßig erheblich sein kann (siehe auch Punkt 3).

Seitdem Antikörper beim Menschen mit Immunfluoreszenztechnik nachgewiesen werden können [1], wird über eine mögliche Beteiligung von Bornaviren an psychiatrischen Störungen gestritten [30]. Jedoch erst unsere 2001 publizierten neuen Infektionszeichen, die Bornavirus-spezifischen Immunkomplexe (BDV-CIC) im Blut [6], die aus den Virusproteinen N und P plus Antikörpern bestehen, haben das wahre Ausmaß der Verbreitung der Bornavirusinfektion gezeigt, welche – in Analogie zu anderen Säugetieren – als einzige die Potenz zur Beeinflussung von

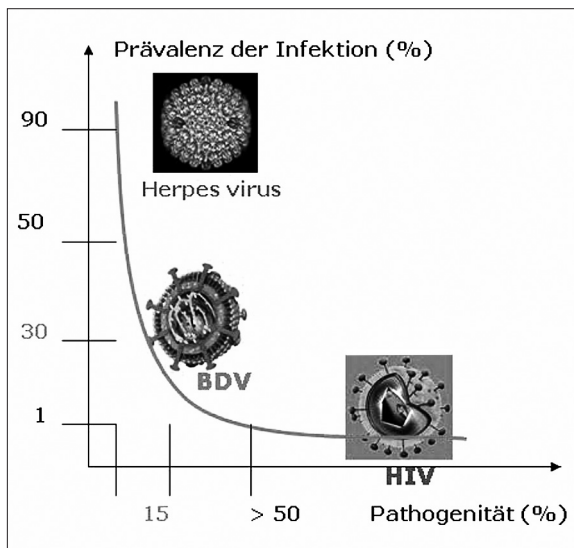


Abb. 2: Beziehung zwischen Infektionshäufigkeit (Prävalenz; Durchseuchung gesunder Träger) und dem Krankheitspotential (Pathogenität) eines Erregers [Ref. 9]. BDV (Bornavirus) hat bei einer Durchseuchung von 30 % ein moderates Krankheitspotential (15 %); Einer von 6 Infizierten hat danach ein hohes Risiko oder ist bereits krank.

Emotionen und kognitiven Leistungen auch beim Menschen hat. Mit dem oben dargestellten Risiko-Szenario wurde die Hypothese von Bornaviren als Mitverursacher von Depressionen erschreckend plausibel [7, 8]. Das hat die Bornavirus-Forschung endgültig in Befürworter und Gegner polarisiert [9].

Die Befürwortung unserer Hypothese einer Infektionsbeteiligung bei vielen psychischen Störungen mit Fokus auf Bornavirus bedeutet einen Paradigmenwechsel in der Psychiatrie, der gesundheitspolitisch trotz unterstützender Datenlage gegenwärtig nicht gewollt ist. Unsere klinisch orientierte Bornavirus-Forschung am Robert Koch Institut (RKI) wurde zum Jahresende 2005 eingestellt. Dass dies angesichts der Prognose der WHO über einen Anstieg depressiver Erkrankungen im nächsten Jahrzehnt das falsche Signal war, ist nicht nur meine eigene, sondern auch die Meinung vieler Kooperationspartner, Patienten und Ärzte [30].

2. Depression – eine weltweite Bedrohung der Gesundheit

Von einer depressiven Erkrankung ist nach Angaben der WHO (Weltgesundheitsorganisation) jeder zehnte Mensch auf der Erde mindestens einmal im Leben betroffen [36]. Mindestens die Hälfte aller Depressionen verlaufen in regelmäßig wiederkehrenden Episoden (Major Depression), ein Teil davon abwechselnd mit Phasen übersteigerter Euphorie

(Manie) (Bipolare Störung; synonym manisch-depressive Erkrankung). In der *Depression* drücken tiefe Traurigkeit, der Verlust von Antrieb und Motivation, die Unfähigkeit zu Entscheidungen, Gefühle der Wertlosigkeit und Zwangsgedanken an Selbstmord die betroffenen Menschen nieder. In der Manie überwiegen hektische Aktivität und Unruhe, übertriebene, euphorische oder gereizte Stimmungen, ruinöse Geldausgaben und Sprunghaftigkeit bis hin zum schmerzlichen Gefühl des Kontrollverlustes.

Da es für das individuelle Leid kein Maß geben kann, vergleicht die WHO die Belastung durch chronische Krankheiten auf der Basis verlorener Lebensjahre durch vorzeitigen Tod (DALY=disability adjusted life years) und der Jahre mit Behinderung (YLD=years of life lived with disability). Global stand die Major Depression an 4. Stelle mit 4,4 % aller durch Krankheiten verlorenen Lebensjahre (HIV/AIDS 6,1 %), für die Altersgruppe der 15- bis 44-Jährigen ursächlich sogar an 2. Stelle mit 8,6 % aller durch Krankheiten verlorenen Lebensjahre (HIV/AIDS: 13 %), Zahlen für das Jahr 2000) [36]. Unbehandelt liegt die Selbstmordrate durch Depression bei 20 %.

Gesundheit ist mehr als die Abwesenheit von Krankheit. Der Verlust der Lebensqualität wiegt schwer. Mit 11,9 % aller global durch Behinderung verlorenen Jahre normaler beruflicher und familiärer Aktivitäten (YLDs) führt die Major Depression die traurige Statistik vor allen anderen Krankheiten an. Für 2020 hat die WHO prognostiziert, dass die Depression mit 5,6 % DALYs weltweit auf Platz Nr. 2 aller Krankheiten rückt.

Die gesundheitsökonomische Seite der Depression ist nicht minder alarmierend. Für die europäischen Staaten mit 460 Millionen Einwohnern fielen nach neuesten Berechnungen für 21 Millionen Depressionspatienten im Jahr (4,5 %) 118 Milliarden Euro aufgewendete direkte und indirekte Kosten an (253 € pro Einwohner), was 1 % des gesamten Bruttonationalprodukts in der Europäischen Union (EU) entspricht [35]. Damit ist die Depression mit 33 % der Kosten die teuerste aller Gehirnerkrankungen in Europa.

Angesichts der gewaltigen individuellen und gesellschaftlichen Belastungen durch depressive Erkrankungen wären sogar Forschungsansätze mit einer weit schlechteren Konzeption und Datenlage als in der Bornavirus-Forschung es wert, mit einer Mindestförderung eine Chance zu erhalten. Um so weniger ist nachvollziehbar, dass die Bornavirus-Forschung nur im Bereich von Tiermodellen und Grundlagenvirologie gefördert wird, nicht jedoch im

patientennahen Bereich klinischer und epidemiologischer Studien, an denen in meinem Projekt am RKI bis zur Schließung Ende 2005 gearbeitet worden ist [5, 6, 11–15, 17, 23, 34].

3. Ist Bornavirus das „Gemütsvirus“ des Menschen?

Neurobiologisch gesehen handelt es sich bei der Depression und anderen psychiatrischen Störungen um eine Balancestörung der Botenstoffe im limbischen System des Gehirns. Wie eingangs ausgeführt ist das *Limbische System*, zu dem verschiedene evolutionär sehr alte Gehirnstrukturen wie Hippocampus und Amygdala (Mandelkern) gehören, der Sitz von Gefühlen, Stimmungen und Motivation, es filtert Entscheidungen in ‚wichtig‘ und ‚unwichtig‘, ebenso wie das persönliche Gedächtnis, und es trägt entscheidend zur Persönlichkeitsstruktur bei.

Ist es möglich, dass sich ein Virus in dieses überaus sensible System einnistet und an den bisher unerklärlichen Ursachen der Balancestörung mitwirkt? Dies ist im Kern die aufregende Hypothese, der unsere Bornavirus-Forschung nachgegangen ist [8]. Infektionserreger wurden durchaus schon in früheren Jahrzehnten mit Geisteskrankheiten in Verbindung gebracht, aber erst mit Bornavirus hat ein „Kandidat“ die Bühne betreten, der entwicklungs geschichtlich, biologisch und genetisch die Voraussetzungen eines „Gemütsvirus“ erfüllen würde. Hierzu zählen die Infektion eines Millionen Jahre alten Gehirnbereichs, das außergewöhnlich große Wirtsspektrum (Mensch, zahlreiche Säugetiere und Vögel), das weltweite Vorkommen und das aufgrund seines konservierten Genoms hohe entwicklungsbiologische Alter von Bornavirus. Schon seit der Evolution der Säugetiere vor etwa 60 Millionen Jahren könnte sich das Virus im Gehirn der Vorfahren unserer Haus- und Nutztiere und später im Menschen selbst eingenistet haben. Tatsache ist, dass das Bornavirus Gehirn und Blut befällt und Verhalten und Lernen von Tieren ändern kann. Macht es auch den Menschen gemütskrank?

Die Vorstellung, dass Krankheitserreger den Menschen schon seit Anbeginn seiner Entwicklung begleiten, mag spekulativ klingen, ist aber inzwischen für das Magenbakterium *Helicobacter pylori* wissenschaftlich belegt. Evolutionsforscher der Max Planck Gesellschaft (MPG) haben 2007 in einer internationalen Studie zeigen können, dass genetische Fingerabdrücke von *H. pylori* Völkerwanderungen des frühen Menschen reflektieren und die „Out of Africa“-These erneut belegen [25]. Den Entdeckern von *He-*

licobacter pylori, den Australiern Barry Marshall und Robin Warren, hatte ihre These, dieses Bakterium sitze in der sauren Magenschleimhaut und sei der Erreger von Magengeschwüren, vor zwei Jahrzehnten nur Hohn und Spott eingebracht, weil kaum jemand diese Möglichkeit in Betracht ziehen wollte. Erst im Jahre 2005 wurde ihre Entdeckung, die einen Paradigmenwechsel in der Krankheitsursache und Therapie bewirkte und Millionen von Menschen von Leiden erlöst hat, endlich gebührend mit dem Nobelpreis für Medizin gewürdigt.

Entwicklungsgeschichtlich alte Erreger, die lange Anpassungszeiten im Wirtsorganismus hinter sich haben (Co-Evolution von Parasit und Wirt), zeichnen sich in der Regel durch hohe Verbreitung bei relativ geringer Krankheitsrate aus (siehe Abb. 2). Dies gilt für *H. pylori* mit Durchseuchungsraten von 30–50 % in Europa und bis zu 90 % in Entwicklungsländern und trifft nach unseren Untersuchungen analog für Bornavirus-Infektionen zu mit 30 % Durchseuchung (Daten Deutschland und Australien) und mindestens 5 % mit erhöhtem Erkrankungsrisiko oder bereits ausgebrochener Krankheit (Abb. 3). Bezogen auf den nach Stichproben geschätzten Anteil der infizierten Träger in Deutschland (30 %; 24 Millionen) würde ein zeitweise oder sogar lebenslang erhöhtes Erkrankungsrisiko rechnerisch eine gar nicht kleine Minderheit von 3,8 Millionen Menschen betreffen (jeder 6. oder 16 % der Infizierten).

Die Major Depression, die weltweit (wie unter Punkt 2 ausgeführt) die Hälfte aller Depressionser-

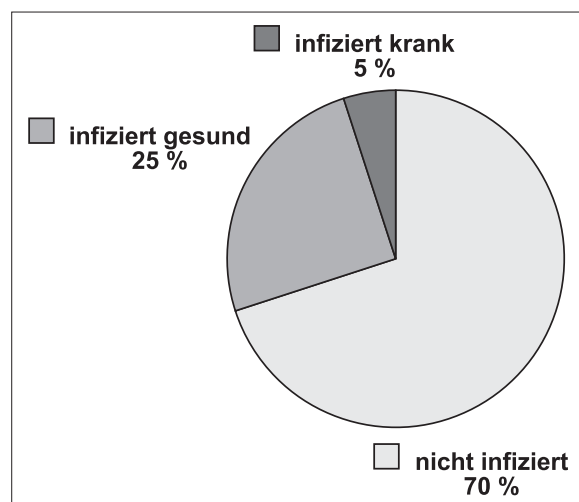


Abb. 3: Prävalenz der Bornavirus-Infektion. Stichproben (Deutschland, Australien) haben eine Häufigkeit der Bornavirus-Infektion von 30% ergeben. Die Mehrheit (25 %) ist unbemerkt infiziert, schätzungsweise 5 % haben ein erhöhtes Krankheitsrisiko, 70 % sind nicht infiziert (Infektionsrate bestimmt durch Bornavirus Immunkomplexe im Plasma [BDV-CIC]).

krankungen ausmacht, hat eine sog. Lebenszeitprävalenz von 5 %, womit mindestens eine Episode im Leben zugrunde gelegt wird [8]. In Deutschland sind danach etwa 4 Millionen Menschen von dem Risiko einer Major Depression betroffen oder haben bereits eine Krankheitsphase erlitten.

Wir haben in verschiedenen Studien das Blutplasma von Patienten mit der Diagnose einer Major Depression oder einer Bipolaren Störung in einer *akuten depressiven Episode* auf Anzeichen einer aktivierten Bornavirus-Infektion getestet. Dabei fanden wir bei über 90 % Bornavirus-Immunkomplexe (BDV-CIC), was eine dreifach so hohe Prävalenz wie bei gesunden infizierten Trägern bedeutet. Der gleichzeitige Nachweis von (noch) nicht durch Antikörper gebundenen Viruseiweißen (N/P-Protein, Virusantigene im Plasma) gelang umso häufiger, je schwerer die Patienten erkrankt waren. Der Nachweis von Viruserbgut im Plasma gelang nur, wenn die Konzentration der Virusantigene hoch war [6]. Gelingt der Viruserbgut-Nachweis im Plasma, ist dies gleichbedeutend mit dem Nachweis infektiöser RNPs (Ribonukleoprotein-Komplexe), weil die RNA außerhalb der RNPs nicht stabil ist. Bezogen auf alle Depressionserkrankungen wäre nach diesen Daten mindestens die Hälfte mit häufigen Aktivierungen von Bornavirus belastet, ein Befund, der die Hypothese vom „Gemütsvirus“ stützt und weitere Forschungsanstrengungen beflügeln sollte.

Nicht nur bei der Depression, sondern auch bei anderen komplexen Störungen, an denen das limbische System direkt beteiligt ist, konnten auf der Grundlage des Nachweises von Bornavirus-Immunkomplexen deutlich über der Durchseuchungsrate liegende Infektionsraten belegt werden. Die nachfolgende Auflistung fasst die wichtigsten Krankheiten zusammen, für die eine Untersuchung auf Bornavirus-Infektion sinnvoll erscheint:

- Patienten mit primären mentalen Störungen
 - Depression, Zwangsstörung, Angsterkrankung, Aufmerksamkeitsstörung, Chronisches Müdigkeitssyndrom.
- Patienten mit sekundären mentalen Störungen
 - infolge chronischer Grunderkrankungen des Immun- oder Nervensystems (z.B. Depression bei multipler Sklerose [MS])
 - infolge chronischer anderer Infektionen (z.B. HIV/AIDS)
 - infolge medikamentöser Immunsuppression (z.B. bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen)

Was bedeutet der Nachweis von Bornavirus-Aktivitätsmarkern (in erster Linie BDV-CIC und/oder BDV-Antigene) bei den oben genannten Erkrankungen und was bedeutet er nicht?

Unser Forschungsansatz ist immer davon ausgegangen, dass Bornavirus aufgrund seiner einzigartigen Eigenschaften ein wichtiger „Mitspieler“ bei mentalen Störungen ist (bei der Depression vielleicht sogar einer der Hauptakteure), jedoch andere Faktoren hinzukommen müssen, die in einem multi-faktoriellen Szenario schließlich zur Ausprägung der klinischen Symptomatik führen [7, 8]. Die Bornavirus-gestützte Infektionshypothese in der Psychiatrie hat also absolut *nichts* mit auch für andere Krankheiten nicht mehr zutreffenden monokausalen Konzepten zu tun, wonach die Infektion die (einzige) Ursache für die mentale Störung wäre. Vielmehr geht es im Kern darum, Bornavirus als herausragenden infektiologischen Risikofaktor für mentale Störungen im limbischen System zu berücksichtigen. Die Hypothese ist, dass er lebenslang immer dann zur Gesundheitsgefahr zu werden droht, wenn die Bedingungen zur häufigen Aktivierung und Bildung der krankmachenden Eiweiße gegeben sind durch hinzukommende andere Belastungsfaktoren, die den infizierten Menschen oder das infizierte Tier schwächen. Bei bereits erkrankten Patienten mit Störungen der Gefühls- und Stimmungslage, mit geminderter Motivation, Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistung bedeutet ein positiver BDV-Immunkomplex-Nachweis im Blut einerseits, dass dieses Risiko-Szenario bereits eingetreten ist, und eröffnet andererseits die Möglichkeit einer Behandlung zur Reduktion der unerwünschten Virusaktivität (siehe unter Punkt 7). Dass dieses Risikopotential durch Bornavirus als wichtigem Mitspieler bei psychiatrischen Erkrankungen einbezogen wird, d.h. eine Bornavirus-Infektion bei diesen so häufigen und schwerwiegenden Störungen diagnostisch abzuklären ist, wie eine *H. pylori*-Infektion inzwischen bei Magenerkrankungen, wäre genau der aus meiner Sicht anstehende Paradigmenwechsel, der eine wesentliche, dem Patienten zugute kommende Innovation im medizinischen und gesellschaftlichen Verständnis psychiatrischer Krankheiten bedeuten würde.

4. Stress und Aktivierung von Bornaviren

Entsprechend der oben dargestellten Hypothese eines multi-faktoriellen Szenarios, das zur Entstehung und Aufrechterhaltung einer mentalen Stö-

rung erforderlich ist, sind Bornavirus-Infektionen (ebenso wie *H. pylori*-Infektionen) nicht à priori eine Gesundheitsbedrohung, wie auch die Durchseuchungsrate von 30 % verdeutlicht. Sie werden für einen Teil der Infizierten erst durch deren häufige oder sogar chronische Aktivierung zur Gefahr.

Zu den bedeutendsten **Risikofaktoren**, die eine Aktivierung „schlafender“ Bornaviren begünstigen, gehört negativer emotionaler Stress (z.B. Partnerverlust, Kränkungen, zu hohe Arbeitsbelastung und Überforderung im Beruf, Arbeitslosigkeit u.a.). Chronischer Stress führt zu einer krankhaft veränderten Kommunikation von Gehirn und Immunsystem, was durch eine Kaskade von Fehlregulationen bei Stresshormonen und bestimmten Botenstoffen des Immunsystems (Zytokinen) in eine chronische Schwächung der Immunabwehr mündet, die eine lang andauernde Aktivierung der Bornaviren bewirkt. Depressionen und die anderen oben aufgelisteten Störungen haben gemeinsam, dass sie sehr stark auf Stress reagieren, d.h. eine neue Episode oder eine bereits chronische Verlaufsform durch Stress begünstigt wird (Stress-reactive disorders). Die erhöhte Konzentration von Stresshormonen war bei Depressionspatienten mit BDV-Aktivitätsmarkern assoziiert [11].

Je länger negativer Stress anhält, desto mehr steigt das Risiko, dass Bornavirus-Eiweiße (Kernantigene N und P) im Überschuss gebildet werden. Die Viruseiweiße wirken sehr wahrscheinlich im Gehirn an der Fehlregulation der Botenstoffe (tierexperimentelle Daten) mit und gelangen im Körper in das Blutplasma, wo sie zur Antikörperbildung mit anschließender Formierung der erwähnten zirkulierenden Bornavirus-spezifischen Immunkomplexe (BDV-CIC) führen. Dieser bei allen Bornavirus-Infektionen (Menschen und Tieren) stattfindende Mechanismus der Immunkomplexbildung wurde Ende der 1990er Jahre von meiner Arbeitsgruppe gemeinsam mit Prof. Dr. Hanns Ludwig (Freie Universität Berlin) entdeckt [6]. Er hat unseres Erachtens grundlegende Bedeutung für das Verständnis der in Aktivierungsschüben verlaufenden lebenslangen Bornavirus-Infektion und ermöglicht erst, die Verbreitung der Infektion in der gesunden Bevölkerung einzuschätzen.

Während das Risiko der Reaktivierung einer bestehenden Bornavirus-Infektion hauptsächlich von stressbedingten Gesundheitsbelastungen und (noch nicht bekannten) disponierenden Erbfaktoren bestimmt wird und an gestiegenen oder dauerhaft erhöhten Immunkomplexwerten erkennbar ist, ist wenig bekannt über die Ansteckungswege bei Neuinfektionen.

5. Mögliche Ansteckungswege

Prinzipiell sind drei Übertragungswege mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit in der Diskussion:

- Horizontale Übertragung
 - Mensch-zu-Mensch?
 - Tier zu Mensch (Zoonose)?
 - Tier zu Tier (gleiche Tierart)
- Vertikale Übertragung (Mutter-Kind)
- Kontrovers bewertetes Risiko durch Blutplasma.

Zur horizontalen Übertragung gibt es bisher nur Anhaltspunkte bei Tieren. Experimentell sind Ratten und Kaninchen intranasal (über Nasensekret) infizierbar [26, 29]. Aus der Tatsache, dass Bornaviren eine auffallend niedrige Vermehrungsrate haben, d.h. nur wenige infektionstüchtige Viruspartikel an die Außenwelt gelangen und als behüllte Virionen labil in der Umwelt sind, wird allgemein postuliert, dass die horizontale Infektionsrate gering sein dürfte. Dafür sprechen auch unsere Beobachtungen in einem gesunden Pferdebestand, wonach sich der Infektionsstatus bei in Boxen aufgestellten Pferden nach einem halben Jahr nicht verändert hatte, obwohl Bornavirus-positive und -negative Pferde in benachbarten Boxen standen. Enger, täglicher Nasenkontakt (Pferdefreundschaft) über einige Monate kann das Infektionsrisiko aber deutlich für das Bornavirus-negative Tier erhöhen, wie Einzelfälle gezeigt haben. Besonders gefährdet sind Bornavirus-negative Pferde, wenn sie in einen neuen Bestand kommen, in dem unerkannt Bornavirus-positive (gesunde) Pferde gehalten werden. Sie sind durch den Stress der Umstallung empfindlicher als sonst und haben bei Neuinfektion ein erhöhtes Risiko, Symptome der Borna'schen Krankheit zu entwickeln.

Die Frage, ob Tiere ein Ansteckungsrisiko für Menschen darstellen, ist bisher unbeantwortet geblieben, was den besonderen Schwierigkeiten einer Isolierung von Bornaviren [3] und der geringen genetischen Unterschiede von Viren aus verschiedenen Spezies geschuldet ist. Bei einem hohen Expositionsrisiko, d.h. täglichem engen Kontakt, kann ein solches Risiko in Einzelfällen nicht ausgeschlossen werden, was jedoch angesichts der hohen Durchseuchung relativiert wird. Als Hauptansteckungsquellen für Menschen kommen Tierinfektionen aber eher *nicht* in Frage. Bei gleicher Häufigkeit der Humaninfektion in Deutschland und Australien gibt es bei uns eine hohe Verbreitung der Bornaviren in der Pferdepopulation [12], während australische Pferde fast komplett negativ sind [23].

Nach der bisherigen Datenlage ist wahrscheinlich, dass ein Großteil der Infektionen vertikal, d.h. vorgeburtlich während der Schwangerschaft oder bei Geburt übertragen wird, wie Daten aus einer Untersuchung von über 100 Mutter/Kind-Paaren nahelegen. Die erste große Studie (mehr als 1000 Kinder), die wir gemeinsam mit dem Kinderarzt PD Dr. Thomas Scholbach (damals Leipzig) durchgeführt haben, hat gezeigt, dass bereits in frühester Kindheit eine starke Durchseuchung mit Bornavirus stattfindet, die durchschnittlich doppelt so hoch ist wie im Erwachsenenalter [34]. Ähnliche Durchschnittszahlen gibt es aus Italien, wobei dort regionale Unterschiede auffallen, die bei uns nicht untersucht werden konnten [32]. Angesichts der tierexperimentell vielfältig belegten Beeinträchtigung des sich entwickelnden Gehirns durch Bornavirus-Infektion [20] weisen die obigen Zahlen auf die Dringlichkeit hin, altersabhängige Risiken durch Bornavirus gerade bei Kleinkindern möglichst international oder zumindest europaweit abzuklären. Unsere eigene Initiative konnte durch die Schließung des Forschungsprojekts nicht mehr umgesetzt werden.

Ebenso wenig konnte die kontrovers diskutierte Frage des potentiellen Risikos einer Infektion durch Plasmaspenden bislang beantwortet werden. Nach unserem Befund eines stark mit Bornavirus-Antigenen belasteten Spenders aus einem kleinen Zufallspanel, dessen Plasmaprobe auch für infektiöse Virus-kernbestandteile (RNPs) positiv war, und unterstützenden Daten aus Australien [17] könnte in der Größenordnung bis 1 % der Spender unerkannt (punktuell oder längere Zeit) mit Bornavirus-RNPs belastetes Plasma spenden (rechnerisch 40 Spenden täglich in Deutschland). Ob meine Risikowahrnehmung, die von der VDW unterstützt wird (www.vdw-ev.de/Whistleblower), richtig ist, wonach ein solcher Spender vorsorglich ausgeschlossen werden sollte, oder ob das unangemessen wäre, kann am besten mit Hilfe multi-zentrischer Studien großer Panels und Folgeuntersuchungen positiver Spender beantwortet werden.

6. Diagnose von Bornavirus-Infektionen

Die diagnostischen Methoden, mit denen die Infektion mit einem bestimmten Erreger nachgewiesen wird, spielen eine Schlüsselrolle in der Infektiologie. Welcher Methodenkanon jeweils am besten geeignet ist, führt wegen der unterschiedlichen Nachweisempfindlichkeit (Sensitivität) und Erregerspezifität häufig zu kontroversen Auffassungen. Leider hat sich bei

der Diagnose der menschlichen Bornavirus-Infektion bis heute keine einheitliche Auffassung durchsetzen können [9]. Eine der wichtigsten Durchbrüche wurde Mitte der 1990er Jahre mit dem Nachweis von Virusprotein- und Erbguttragenden Blutzellen erzielt [2]. Damit war außer Antikörpern prinzipiell auch der Nachweis direkter Virusbestandteile im Blut als dem wichtigsten, leicht zugänglichen Probenmaterial möglich. Im Gegensatz zu anderen Blutviren (wie z.B. HIV und Hepatitisviren), bei denen der Nachweis von Erbgut genauso geeignet ist wie der Virus-eiweiß-(Antigen)-Nachweis, waren die Ergebnisse verschiedener Verfahren und Forschergruppen bei Bornavirus uneinheitlich [21].

Erst unsere Entdeckung, dass die Immunkomplexe (BDV-CIC) die häufigsten Erkennungsmarker für aktivierte Bornavirus-Infektionen sind, hat viele Ungereimtheiten früherer Befunde erklären können [6, 7]. Obwohl die Bildung erregerspezifischer Immunkomplexe auch für andere Blutviren bekannt ist (z.B. HIV und Hepatitisviren), sind die Bornavirus-Immunkomplexe ins Zentrum der Kontroverse gerückt [37, 16], zu Unrecht, wie ich in einem aktuellen Übersichtsartikel im Detail dargelegt habe [9].

Für die *praktische Untersuchung auf Bornavirus* haben wir quantifizierbare Farbtests (ELISA) entwickelt, womit Patienten mit einer einzigen kleinen Blutprobe auf das Vorhandensein der Immunkomplexe (BDV-CIC-Test), sowie zusätzlich auf nicht gebundene Viruseiweiße (N/P-Antigene) (BDV-pAG-Test) und Antikörper (BDV-AB) getestet werden können. Benötigt werden 5–10 ml Citratblut. Gegenwärtig besteht die Möglichkeit der Untersuchung im Bornavirus-Zentrum der GITZ-Klinik (www.gitzclinic.com). Fachinformationen erteilt Prof. Dr. Hanns Ludwig (hanns.ludwig@web.de).

7. Kann die BDV-Infektion behandelt werden?

Seit es uns in den Jahren 1994–1996 mit viel Mühe gelungen war, die ersten infektionstüchtigen Bornaviren aus psychiatrischen Patienten zu isolieren und in Zellkulturen zu vermehren [3], konnten antivirale Substanzen auf ihre Wirkung gegen menschliche Bornaviren getestet werden. Durch die gute Zusammenarbeit mit Psychiatern der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH; insbesondere Prof. Dr. Detlef Dietrich) entdeckten wir gemeinsam, dass Amantadin(sulfat) eine exzellente Wirkung hat. In Zellkulturen hemmte es die Neuinfektion bzw. Ausbreitung von menschlichen Bornaviren und die

Virusvermehrung, bei einer infizierten depressiven Patientin verschwand mit der reduzierten Virusaktivität die Depression mit einer Dosierung, die gut verträglich war und (Blutspiegel-bezogen) der antiviralen Wirkung in Zellkultur entsprach [4].

Amantadin ist ein seit mehr als drei Jahrzehnten zugelassener, gut verträglicher Wirkstoff zur Behandlung der Virusgrippe (Influenza A Virus). Später kam die Indikation zur unterstützenden Therapie bei der Parkinson'schen Krankheit hinzu, wodurch belegt ist, dass der sehr vielseitige Wirkstoff auch die Bluthirnschranke überwindet. Die Leber wird zudem nicht belastet, da Amantadin unverändert durch die Niere ausgeschieden wird.

Die antidepressive Wirkung der antiviralen Behandlung BDV-infizierter Patienten mit Amantadinsulfat (Dosisbereich 2–4 mg pro kg Körpergewicht pro Tag, oral, Einnahmezeit durchschnittlich 12 Wochen) wurde bisher durch zwei offene klinische Studien (FU-Berlin und MHH) [15, 13] sowie eine Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie (MHH) gestützt. Dass die Virusmarker (Immunkomplexe, Antigene und Antikörper) während eines solchen Zeitraums signifikant reduziert werden, hat eine weitere Studie bestätigt [14]. Auch zahlreiche Pferde mit Bornascher Krankheit konnten erfolgreich und bei schweren Verläufen nicht selten lebensrettend behandelt werden [12]. In Zellkulturen konnte die Empfindlichkeit weiterer Human- und Pferdevirusisolate gegenüber Amantadin bestätigt werden. Laborviren erwiesen sich aber überraschend als resistent [29, 7].

Es ist unbestritten, dass multi-zentrische Therapiestudien nötig sind, um die Wirksamkeit von Amantadin mit größeren Patientenzahlen weiter zu untermauern. Angesichts der überraschend mageren Effizienz von Antidepressiva des neueren Typs (SSRIs, serotonin re-uptake inhibitors), die 2008 in einer Meta-Analyse von Zulassungsdaten aus den USA aufgedeckt wurden [24], halte ich Amantadin als Behandlungsoption (kombiniert oder allein) für eine bedenkenswerte Alternative, wenn nicht für einen seltenen Glücksfall.

8. Ausblick

Das Thema Bornavirus ist in der Fachöffentlichkeit und der Gesundheitspolitik durch Kontroversen negativ belastet. Es ist zwar nicht ungewöhnlich, dass neue Konzepte, die in Kollision mit der Lehrmeinung stehen, viel mehr Gegner als Befürworter haben. Angesichts der potentiell sehr großen Bedeu-

tung unserer Infektionshypothese für Patienten und Gesundheitsökonomie würde ich mir wünschen, dass unser „Gemütsvirus-Konzept“ mit Unterstützung der Öffentlichkeit, der Medien und des Internets mehr als bisher bekannt gemacht und diskutiert wird, um den politisch verordneten Stillstand in der Forschung zu überwinden.

Dieser Artikel ist auch ein Appell, den ich erneut an die BDV-Forscher, die Fachgesellschaften und verantwortlichen Gesundheitspolitiker richten möchte, als ersten Schritt einen bereits 2006 vorgeschlagenen Ringversuch für BDV-Immunkomplexe und BDV-Antigene zu unterstützen, wobei zwei gegen ein Hauptviruseiweiß (N-Protein) gerichtete Antikörpersonden in ihrer Spezifität verglichen werden sollen. Die bisherige Haltung, unsere Tests mit nicht stichhaltigen Versuchen [37] als unspezifisch zu kritisieren und gleichzeitig eine Überprüfung durch den vorgeschlagenen Ringversuch zu verweigern, ist unverständlich und sollte überwunden werden, zumal Ringversuche zum Standardrepertoire in der Infektions- und Labormedizin gehören. Internationale Untersuchungen kranken nach wie vor an mangelnder Vergleichbarkeit wegen unterschiedlicher Testverfahren und Parameter. Der Ringversuch könnte am Beginn eines zu erarbeitenden Konsenses zur Harmonisierung der Bornavirus-Diagnostik stehen. Wenn klinische und epidemiologische Studien weltweit zukünftig durch mindestens einen von allen verwendeten Infektionsmarker vergleichbar gemacht werden können, würden diese bedeutend schneller als bisher zur Klärung der länderbezogenen Verbreitung der Infektion, des Pathogenitätsspektrums, der Wirkung von Therapien und der Klärung der Übertragungswege beitragen.

In der Bornavirus-Forschung sollte das Für und Wider eines Paradigmenwechsels für mentale Störungen global auf breiter Basis geprüft werden, damit das Ergebnis schneller, als dies bei *H. pylori* der Fall war, im medizinischen Alltag den Patienten zugute kommen kann.

Quellenangaben

1. Bode L. Human infections with Borna disease virus and potential pathogenic implications. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995; 190:103–130.
2. Bode L, Zimmermann W, Ferszt R, Steinbach F, Ludwig H. Borna disease virus genome transcribed and expressed in psychiatric patients. *Nature Med* 1995; 1: 232–236.
3. Bode L, Dürrwald R, Rantam FA, Ferszt R, Ludwig H. First isolates of infectious human Borna disease virus from patients with mood disorders. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 200–212.

4. Bode L, Dietrich DE, Stoyloff R, Emrich HM, Ludwig H. Amantadine and human Borna disease virus in vitro and in vivo in an infected patient with bipolar depression. *Lancet* 1997; 349: 178–179.
5. Bode L. Borna Disease Virus – natürliche Infektion und Krankheit bei Mensch und Tier. Wissensstand und Neubewertung von Diagnostik, Pathogenese und Epidemiologie unter Einbeziehung eigener Studien. Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi für Virologie und Infektiologie am Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin 1999. http://www.diss.fu-berlin.de/2002/250/bode_habil.pdf
6. Bode L, Reckwald P, Severus WE, Stoyloff R, Ferszt R, Dietrich DE, et al. Borna disease virus-specific circulating immune complexes, antigenemia, and free antibodies – the key marker triplet determining infection and prevailing in severe mood disorders. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 481–491.
7. Bode L, Ludwig H. Borna disease virus infection, a human mental-health risk. *Clin Microbiol Rev* 2003;16: 534–545.
8. Bode L, Dietrich DE, Ludwig H. Borna disease virus – impact on mood and cognition (Chapter 23). In: *Biology of depression: towards a novel understanding and therapeutic strategies*. Licinio J, Wong M-L, editors. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.
9. Bode L. Human Bornavirus infection – towards a valid diagnostic system. *APMIS Suppl* 124, 2008; 116: 21–39.
10. De la Torre JC, Bode L, Carbone KM, Dietzschold B, Ikuta K, Lipkin WI, et al. Family Bornaviridae. In: *Virus taxonomy*. Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, editors. London: Academic Press, 2001.
11. Deuschle M, Bode L, Schnitzler P, Meyding-Lamade U, Plesch A, Ludwig H, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) system activity in depression and infection with Borna disease virus and Chlamydia pneumonia. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 469–470.
12. Dieckhöfer R, Bode L, Ludwig H, Kiefer M, Reckwald P, Rupp A. Bornavirus (BDV) beim Pferd – Klinik, Diagnostik und Therapie bei einem lokalen Infektionsgeschehen im Saarland und tierseuchenrechtliche Betrachtungen. *Tierärztl Umschau* 2004; 59: 619–632.
13. Dietrich DE, Bode L, Spannhuth CW, Lau T, Huber TJ, Brodhun B, et al. Amantadine in depressive patients with Borna disease virus (BDV) infection: an open trial. *Bipolar Dis* 2000; 2: 65–70.
14. Dietrich DE, Bode L. Human Borna disease virus infection and its therapy in affective disorders. *APMIS Suppl* 124, 2008; 116: 61–65.
15. Ferszt R, Kühl KP, Bode L, Severus EW, Winzer B, Berghöfer A, et al. Amantadine revisited: an open trial of amantadine sulfate treatment in chronically depressed patients with Borna disease virus infection. *Pharmacopsychiatry*, 1999; 32:142–147.
16. Flower R, Ludwig H. Presence of Borna disease virus (BDV)-specific structural components in human blood plasma. *J Clin Virol* 2006; 36: 312–313.
17. Flower RLP, Kamhieh S, McLean L, Bode L, Ludwig H, Ward CM. Human Borna disease virus infection in Australia: serological markers of infection in multi-transfused patients. *APMIS Suppl* 124, 2008; 116: 89–93.
18. Gosztonyi G, Ludwig H. Interactions of viral proteins with neurotransmitter receptors may protect or destroy neurons. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 253: 121–144.
19. Gosztonyi G. Natural and experimental Borna disease virus infections – neuropathology and pathogenetic considerations. *APMIS Suppl* 124, 2008; 116: 53–57.
20. Hornig M, Solbrig M, Horscroft H, Weissenböck H, Lipkin WI. Borna virus infection of adult and neonatal rats: models for neuropsychiatric disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 253: 157–177.
21. Ikuta K, Ibrahim, MS, Kobayashi T, Tomonaga K. Borna disease virus and infection in humans, *Front Biosci* 2002; 7: d470–495.
22. Kamitani W, Ono E, Yoshino S, Kobayashi T, Taharaguchi S, Lee B-J, et al. Glial expression of Borna disease virus phosphoprotein induces behavioral and neurological abnormalities in transgenic mice. *PNAS* 2003; 100: 8969–8974.
23. Kamhieh S, Hodgson J, Bode L, Ludwig H, Ward C, Flower RL. No evidence of endemic Borna disease virus infection in Australian horses in contrast with endemic infection in other continents. *Arch Virol* 2006; 151: 709–719.
24. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5(2): 0260-0268.
25. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007; 445: 915–918.
26. Ludwig H, Bode L, Gosztonyi G. Borna disease: a persistent virus infection of the central nervous system. *Prog med Virol* 1988; 35: 107–151.
27. Ludwig H, Furuya K, Bode L, Klein N, Dürrwald R, Lee DS. Biology and neurobiology of Borna disease viruses (BDV), defined by antibodies, neutralizability and their pathogenic potential. *Arch Virol* 1993; suppl 7: 111–133.
28. Ludwig H, Bode L. The neuropathogenesis of Borna disease virus infections. *Intervirology* 1997; 40: 185–197.
29. Ludwig H, Bode L. Borna disease virus – an old pathogen in animals and humans. In: *An update on zoonosis*. Blancou J, editor. *Rev sci tech Off int Epiz* 2000; 19: 259–288.
30. Ludwig H. Essentials in Bornavirus virology – an epilogue. *APMIS Suppl* 124, 2008; 116: 94–97.
31. Ludwig H, Bode L. Borna-Virus. In: *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen*. Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie. Darai G, Handermann M, Sonntag H-G, Tidon CA, Zöller L, Hrsg. Springer, Heidelberg, 3. vollständig überarbeitete Aufl., 2009.
32. Patti A-M, Vulcano A, Candelori E, Donfrancesco R, Ludwig H, Bode L. Borna disease virus infection in Italian children. A potential risk for the developing brain? *APMIS Suppl* 124, 2008; 116: 70–73.
33. Rott R, Herzog S, Fleischer B, Winokur A, Amsterdam J, Dyson W, et al. Detection of serum antibodies to Borna Disease virus in patients with psychiatric disorders. *Science* 1985; 228:755-756.
34. Scholbach T, Bode L. Borna disease virus infection in young children. *APMIS Suppl* 124, 2008; 116: 83-88.
35. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 2006; 9: 87-98.
36. WHO. The World Health Report 2001: Mental health, new understanding, new hope (bookorders@who.int)
37. Wolff T, Heins G, Pauli G, Burger R, Kurth R. Failure to detect Borna disease virus antigen and RNA in human blood. *J Clin Virol* 2006; 36: 309-311.