

BORNAVIRUS

Kontroverse um Humanpathogenität

Die Gesellschaft für Virologie und das Robert-Koch-Institut widersprechen Veröffentlichungen, die Bornaviren als Auslöser von neuropsychiatrischen Störungen sehen. Andere Forscher halten einen Zusammenhang durchaus für möglich.

Seit Mitte der 1980er-Jahre diskutieren Fachkreise über eine kausale Rolle von Viren bei der Entstehung neuropsychiatrischer Erkrankungen. Damals lagen die ersten Berichte vor, nach denen psychiatrische Patienten eine höhere Prävalenz von Antikörpern gegen das Bornavirus (Borna disease virus, BDV) haben sollten. Seitdem versuchten zahlreiche Wissenschaftler zu beweisen, dass das Bornavirus beim Menschen als infektiöses Agens verbreitet ist und Depressionen, Schizophrenie oder das Chronic Fatigue Syndrome auslösen kann.

Nach Angaben der Gesellschaft für Virologie (GfV) hingegen beruht die Behauptung, dass das BDV ein humanpathogenes Agens ist, mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einer Fehleinschätzung von Daten; die Kausalität sei durch wissenschaftliche Experimente nicht zu beweisen. Auch das Robert-Koch-Institut (RKI, Berlin) hält diese Assoziation zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht für gerechtfertigt und hat seine Forschung eingestellt. Andere Wissenschaftler vermuten jedoch immer noch, dass das Virus auch für Menschen gefährlich sein kann.

Variable Inkubationszeit

Das Bornavirus gehört zu den RNA-Viren, ist umhüllt und besitzt ein Genom aus nicht segmentierter, einzelsträngiger RNA negativer Polarität. Das Genom konnte erst zu Beginn der 1990er-Jahre entschlüsselt werden. Die natürliche Infektion bei Tieren verläuft wahrscheinlich über die Schleimhaut der oberen Luftwege. Ein Übertragungsweg auf den Menschen ist derzeit unerforscht. Abhängig von der Spezies dauert die Inkubationszeit Wochen bis Monate.

Bornavirus-Infektionen bei Pferden sind schon seit mehr als 100



Foto: Bayer

Jahren bekannt. Inzwischen weiß man, dass auch Schafe, Rinder, Hunde, Katzen, Ziegen und Zootiere erkranken können. Experimentell ist das Virus auch auf andere Arten wie Hühner, Nager und nicht humane Primaten übertragbar.

Bei der Borna-Krankheit (Borna Disease) leiden die Tiere an einer akuten bis subakuten, selten auch chronisch verlaufenden Meningoenzephalitis. Je nach Tierart bleibt die Infektion klinisch unauffällig, oder es zeigen sich neurologisch-psychiatrische Störungen (Verhaltensänderungen, Hypokinesien, Bewusstseinsstörungen oder Krampfanfälle). Bei Pferden endet die Infektion in mehr als 90 Prozent der Fälle letal. Die Borna-Krankheit unterliegt der Meldepflicht für Tierkrankheiten. Deshalb weiß man, dass sie in abgegrenzten Gebieten Deutschlands vorkommt.

Infektiöse Agenzien und das ZNS des Menschen: Influenzaviren, Borrelien, Streptokokken, Chlamydien, Toxoplasma gondii, Herpesviren, HIV und Bornaviren wurden als Verursacher diskutiert.

Hintergründe: Die Hypothese, dass Bornaviren Menschen infizieren und psychiatrische Erkrankungen auslösen können, basiert auf Befunden über den Nachweis von BDV-RNA und Antigen-Antikörperkomplexen bei Patienten und Probanden. Bemerkenswert fanden viele Wissenschaftler dabei die Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung mit dem Nachweis von zirkulierenden Bornavirus-Immunkomplexen in Verbindung mit einer hohen Antigenämie im Plasma.

Weitere Hinweise auf eine mögliche Assoziation waren angeblich gute Behandlungsergebnisse bei depressiven Patienten mit dem Wirkstoff Amantadin, der als Virostatikum und als Parkinsonmittel zugelassen ist. Zusätzlich legten tierexperimentelle Untersuchungen nahe, dass das Bornavirus die Axone der peripheren Nerven sowie den Bulbus olfactorius befällt und von dort zentripetal ins zentrale Nervensystem gelangt. Das Virus findet man dann in der limbischen und hypothalamischen Region, wo es Störungen der dopaminergen Neurotransmission auslöst. Nach Meinung einiger Wissenschaftler könnte dieser Effekt auf die Neurotransmitterfunktion durchaus affektive Störungen beim Menschen erklären.

Kontra-Advokaten: Das RKI startete Anfang der 1990er-Jahre ein Forschungsprojekt unter der Leitung von Dr. med. Liv Bode, welches das Bornavirus und seine mögliche Rolle bei der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen untersuchen sollte. Dieses wurde jedoch Ende 2005 mit folgender Begründung eingestellt: Trotz aller intensiven und jahrelangen Bemühungen gebe es keine klaren Hinweise, dass das Bornavirus ein Pathogen für den Menschen darstelle. Zudem fehlten

auch weiterhin belastbare Belege für einen Zusammenhang zwischen Bornaviren und psychiatrischen Erkrankungen des Menschen. „Es gibt derzeit keine wissenschaftlichen Erkenntnisse, die diese Assoziation belegen oder sogar Therapieversuche rechtfertigen“, so Prof. Dr. med. Reinhard Kurth (Leiter des RKI) gegenüber dem Deutschen Ärzteblatt.

Eine ähnliche Meinung vertritt auch die Gesellschaft für Virologie. Laut GfV konnten im Blut von psychiatrischen Patienten und Kontrollgruppen weder BDV-RNA, virale Proteine (p40 und p24) noch zirkulierende BDV-spezifische Immunkomplexe nachgewiesen werden.

Um die verwendeten diagnostischen Methoden zu vergleichen und (wenn möglich) zu validieren, führte das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in den Jahren 1996–99 Ringversuche unter Mitwirkung der meisten in der deutschen Bornaforschung tätigen Gruppen durch. Hierbei ergaben sich laut RKI sowohl bei den serologischen Verfahren (Western Blot, indirekte Immunfluoreszenz, Enzymimmunoassays) als auch bei den Nukleinsäureamplifikations-Tests große Widersprüche zwischen den Resultaten der einzelnen Arbeitsgruppen.

Letztlich habe sich gezeigt, dass keine der eingesetzten Methoden hinreichend zuverlässige Ergebnisse geliefert habe, um den Nachweis einer BDV-Infektion beim Menschen für klinische Zwecke zu nutzen. Es habe sich nicht einmal klären lassen, so das RKI, ob Patientematerial überhaupt mit BDV belastet gewesen sei.

Nicht validiertes Testverfahren

Seit 2001 benutzte die RKI-Gruppe zur Probestung eine selbst hergestellte Sandwich-ELISA-Methode auf Basis zweier monoklonaler Antikörper, die nach der Immunisierung mit viralen Proteinen erzeugt worden waren. Dieses Verfahren sollte im menschlichen Blut vorliegende Bornavirus-Proteine (Antigene) sowie frei zirkulierende bornavirus-spezifische „Immunkomplexe“ identifizieren (Bode et al., *Mol Psychiatry* 2001; 6[4]: 481–91).

In einer Untersuchung der Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2001 zeigten cir-

ca 30 Prozent der Kontrollpatienten (Blutspender) eine Reaktivität in dem beschriebenen ELISA-Test; unter Psychriepatienten lag diese Quote bei bis zu 100 Prozent. Laut RKI unterblieb allerdings die Validierung dieses Testverfahrens. Aus diesem Grund seien die Untersuchungsergebnisse in Fachkreisen angezweifelt worden. Mehrere Forschungsgruppen im In- und Ausland hätten das Institut um eine unabhängige Überprüfung der Befunde gebeten.

Das RKI initiierte daraufhin zwei Untersuchungen zur Reaktivität der monoklonalen Antikörper aus dem diagnostischen ELISA-Test. Die Analysen wurden im RKI beziehungsweise extern durchgeführt. Die Tests ergaben laut RKI keine Hinweise auf die Präsenz von viralen Antigenen in reaktiven Plasmaproben (Wolff et al., 2006a: Failure to detect Borna disease virus antigen and RNA in human blood. *J Clin Virol* 2006; 36: 309; Wolff et al., 2006b: Absence of Borna virus in human blood. *J Clin Virol* 2006).

Im In- und Ausland versuchten andere Arbeitsgruppen, bornavirus-reaktive Antikörper und virale Genombestandteile beziehungsweise den Erreger selbst aus Probenmaterial zu isolieren. Auf seiner Homepage verweist das RKI auf einen Artikel von Lipkin et al., der eine Übersicht über die Studien gibt (*Trends Microbiol* 2001; 9: 295–8) und zu folgendem Ergebnis kommt: Die Fälle, in denen man glaubte, Bornavirus-RNA oder das Virus selbst in menschlichen Proben gefunden zu haben, scheinen auf Laborkontaminationen zurückzuführen zu sein. Die Folge: Die Messungen hätten nicht im Patientenblut enthaltene, sondern in den jeweiligen Labors verwendete Viren beziehungsweise deren RNA nachgewiesen und so zu falschpositiven Befunden geführt.

Das RKI zieht daraus das Fazit, dass derzeit keine den gängigen methodischen Mindestanforderungen für klinische Testungen entsprechende Verfahren zum Nachweis von Bornavirus-Infektionen beim Menschen vorhanden seien. Auch der 2001 von Bode et al. beschriebene Test sei ungeeignet für eine aussagefähige Diagnostik. Laut RKI existie-

ren deshalb keine belastbaren Hinweise, dass das Bornavirus einen Krankheitserreger für den Menschen darstellt und dass es eine Assoziation von Bornaviren und psychiatrischen Erkrankungen des Menschen gibt. Daher sei keine wissenschaftlich fundierte Grundlage für weitere Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet gegeben. Dies würde auch vom internen Forschungsrat und vom externen Wissenschaftlichen Beirat des RKI so gesehen. Die Entscheidung, das Projekt „Bornavirus“ Ende 2005 einzustellen, sei vom Bundesministerium für Gesundheit ausdrücklich gebilligt worden, betonte das RKI.

Laborkontaminationen

Auch eine neue Metaanalyse (Dürwald, Kolodziejek, Herzog, Nowotny, *Rev Med Virol* 2007, im Druck), in der alle bisher veröffentlichten menschlichen BDV-Gensequenzen untersucht worden waren, kommt zu dem Schluss, dass es sich sehr wahrscheinlich bei allen Sequenzen um Laborkontaminationen handelt. Die Autoren stellen deshalb auch die Beteiligung von BDV bei menschlichen psychiatrischen Erkrankungen infrage.

Pro-Advokaten: Andere Wissenschaftler halten hingegen eine Infektion des Menschen mit BDV durchaus für möglich und gehen auch von einer Beteiligung des Virus bei psychiatrischen Erkrankungen aus. Auch Bode vertrat jahrelang diesen Standpunkt – gemeinsam mit Prof. Hanns Ludwig (FU Berlin), der eng mit ihr zusammengearbeitet hatte. Im Juni 2006 bat er deshalb den Ausschuss für Gesundheit im Deutschen Bundestag um Hilfe, die Forschung am RKI weiter fortsetzen zu können.

Im Kreuzfeuer stünden einfache Bluttests, schrieb er an die Ausschussmitglieder, mit denen eine 30-prozentige Durchseuchung in der Bevölkerung nachweisbar sei. Bei einer Minderheit (drei bis fünf Prozent) bestünde eine enge Beziehung zu schwerwiegenden Krankheitsbildern (zum Beispiel Depressionen), die sich bei bis zu 80 Prozent der akut Erkrankten (Mensch und Tier) durch eine antivirale Therapie bessern ließen. ▶

Ludwig regte deshalb 2006 einen direkten Laborvergleich der in den kritisierten ELISA-Tests verwendeten Antikörper im Rahmen eines Ringversuches an. Bisher wurden diese Ringversuche nicht durchgeführt. Genauso warnen die beiden Wissenschaftler schon seit einigen Jahren vor dem Risiko bornavirusinfizierter Blutspenden. Dahingegen

Neue Erkenntnisse sprächen dafür, dass eine bestimmte genetische Disposition und auch Umweltfaktoren darüber bestimmten, ob und wie ein Mensch an einem Erreger, zum Beispiel am Bornavirus, tatsächlich erkrankt. Bechter, der schon seit mehr als 20 Jahren über Bornaviren forscht, kritisiert jedoch die bisherigen Untersuchungsmethoden.

roimmunologie auf Schloss Reisingburg bei Günzburg/Ulm. „Es gibt heute eindeutige Hinweise, dass schwere psychische Erkrankungen mit Infektionen oder den von ihnen hervorgerufenen Immunvorgängen, im Zusammenhang stehen könnten“, erklärte Bechter als Tagungsleiter. So seien in Gehirnzellen von depressiven oder schizophrenen Menschen Anzeichen für Entzündungsvorgänge gefunden worden.

Im Verdacht stehen mindestens 13 Erreger, wie etwa Influenzaviren, Borrelien, Streptokokken, Chlamydien, Toxoplasma gondii, Herpesviren, HIV oder Bornaviren. Bechter berichtete von einem guten und konstanten Behandlungserfolg bei einer Patientin mit einer therapieresistenten Depression, nachdem sie eine hoch dosierte Penicillintherapie erhalten habe und tonsillektomiert worden sei. Er nimmt an, dass die psychischen Beschwerden durch eine streptokokkenassoziierte Autoimmunerkrankung hervorgerufen wurden.

Auch andere Hinweise stützen die Hypothese von autoimmunologischen und neuroinflammatorischen Hirngewebsveränderungen als (Teil-)Ursache psychischer Erkrankungen. So zeigt eine Studie von Prof. Dr. med. Norbert Müller (LMU München) neue therapeutische Perspektiven auf: Er hatte schizophrene und depressive Patienten erfolgreich mit einer Kombination aus entzündungshemmenden COX-II-Inhibitoren und Psychopharmaka behandelt. Bekannt sei zudem, so auch Priv.-Doz. Dr. med. Markus J. Schwarz (LMU München), dass die klassischen Medikamente zur Therapie psychischer Erkrankungen zusätzlich eine deutliche immunmodulatorische Wirkung besäßen. Möglicherweise, so Schwarz, sei zu wenig berücksichtigt worden, dass ein Teil des Therapieerfolges auf diese Effekte zurückzuführen sei.

Prof. Dr. med. Bernhard Bogerts (Universität Magdeburg) betonte, dass man bei den Ursachen psychiatrischer Störungen unterscheiden müsse zwischen wahrscheinlich entzündlich bedingten und solchen mit rein psychischem Hintergrund, wie etwa durch Traumata. ■

Katrin Breitenborn



Foto: Fotolia/Koewest

Depression: Schätzungsweise fünf Prozent der Deutschen leiden an einer behandlungsbedürftigen Depression. Die Ursachen der zugrunde liegenden Stoffwechseleränderungen im Gehirn sind unbekannt.

sieht das RKI nach heutigem Wissensstand keinen Hinweis für eine Gefährdung durch Bluttransfusionen.

Im Gegensatz zu Bode verwendet die Arbeitsgruppe von Dr. med. Sybille Herzog (Universität Gießen) seit Jahren einen indirekten Immunfluoreszenztest zur Identifizierung von BDV-Antikörpern bei Tieren und Menschen. Nach Angaben der Wissenschaftlerin ist der Test inzwischen auch von der Deutschen Akkreditierungsstelle Chemie (DACH) belaubigt. Mit ihm, so Herzog, habe sie eine doppelt so hohe Prävalenz von BDV-Serum-AK bei psychiatrischen Patienten (sechs Prozent) als bei Kontrollpatienten (Blutspendern drei Prozent) feststellen können.

Laut Prof. Dr. med. Karl Bechter (Bezirkskrankenhaus Günzburg, Universität Ulm) zeigen tierexperimentelle Untersuchungen, dass das Virus selbst nur kurz im Gehirn nachweisbar sein kann, aber dennoch eine Autoimmunreaktion auszulösen vermag, die auf Dauer Stoffwechsellvorgänge im Gehirn beeinflusst. Dieser Beweis sei allerdings beim Menschen noch nicht gelungen, vom Modell her aber seiner Meinung nach übertragbar. Er halte das Virus allerdings für wenig humanpathogen.

Prof. Dr. med. Ron Ferszt (Berlin), der bis 2001 mit Bode zusammen geforscht und publiziert hatte, weist darauf hin, dass Bornaviren bei Tieren lang anhaltende Verhaltensänderungen hervorrufen könnten, ohne dass diese neurologisch krank erschienen. Es gäbe prinzipiell keinen Grund, weshalb dies beim Menschen nicht möglich sein sollte – unabhängig davon, hinter welchem klinischen Syndrom sich Verhaltensänderungen letztendlich manifestieren könnten (Depressionen, Antriebsstörungen, Wahnvorstellungen, Aggressivität et cetera).

„Nun stelle man sich vor, welche evolutionären und kulturellen Konsequenzen es hätte, wenn Bevölkerungen bestimmter Landstriche durch Endemie solcher Viren über Generationen verhaltensmodifizierenden Erregern ausgesetzt wären. Ein neues Kapitel der Bioethnologie täte sich auf“, so der Ferszt gegenüber dem Deutschen Ärzteblatt. Er bedauert deshalb, dass das RKI die Forschung eingestellt habe.

Mit der Rolle von Erregern bei der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen beschäftigte sich im März auch das 9. internationale Expertentreffen für Psycho- und Neu-