

Hanns Ludwig, Liv Bode, 2012. Borna-Virus.

In: **Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen**,
Gholamreza Darai, Michaela Handermann, Hans-Günther
Sonntag, Lothar Zöller (Hrsg.). 4. vollständig überarbeitete und
aktualisierte Auflage 2012, Springer- Verlag Berlin Heidelberg
New York, S. 107-113.

Urheberrechtlich geschützt

ISBN 978-3-642-17157-4

<http://www.springer.com>

Gholamreza Darai
Michaela Handermann
Hans-Günther Sonntag
Lothar Zöller
(Hrsg.)

Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen

Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe
4., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage

 Springer

Prof. Dr. Gholamreza Darai
Blumenthalstraße 9
69120 Heidelberg

Dr. Michaela Handermann
Sektion Nephrologie
Medizinische Universitätsklinik
Im Neuenheimer Feld 162
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Dr. Hans-Günther Sonntag
Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 346
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Lothar Zöller
Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
Neuherbergstraße 11
80937 München

ISBN 978-3-642-17157-4

4. Auflage 2012 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

SpringerMedizin

Springer-Verlag GmbH
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media
springer.de

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1998, 2003, 2009, 2012

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Dr. Sabine Ehlenbeck, Heidelberg

Projektmanagement: Hiltrud Willbertz, Heidelberg

Coverabbildung links: *Yersinia pestis*: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme – Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München, mit freundlicher Genehmigung

Coverabbildung rechts: © Hinochika / shutterstock.com

Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Satz: wiskom e.K., Friedrichshafen

SPIN 12813889

Gedruckt auf säurefreiem Papier 106/2111 wi – 5 4 3 2 1 0

ten sollten gleichfalls durch Impfung gegen Pertussis geschützt werden. In verschiedenen Ländern (USA, Kanada) wird die universelle Impfung aller Erwachsenen empfohlen.

Ausbruchsmangement

Nicht erforderlich.

Meldepflicht

Keine Meldepflicht nach InfSG.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlabor: Prof Dr. CH Wirsing von König, Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin, Klinikum Krefeld, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld; www.klinikum-krefeld.de/Hygiene/index.html

Webadressen

- Impfeempfehlungen der STIKO: www.rki.de/GESUND/IMPFEN/IMPFEN.HTM
- US-Impfeempfehlungen des ACIP: www.cdc.gov/nip/publications/ACIP-list.htm

Schlüsselliteratur

1. Edwards KM, Decker MD (2004) Pertussis Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds) Vaccines, 4th edn. WB Saunders, Philadelphia, pp 471–528
2. Loeffelholz M (2003) Bordetella. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC (eds) Manual of Clinical Microbiology, 8th edn. ASM, Washington, pp 780–788
3. Versteegh FGA, Schellekens JFP, Fleer A, Roord JJ (2005) Pertussis: a concise historical review including diagnosis, incidence, clinical manifestations and the role of treatment and vaccination in management, Rev.Med.Microbiol 16 (3): 79–89

Borna-Virus

HANNS LUDWIG, LIV BODE[#]

Erreger

Synonym(e)

Bornavirus.

Erregerspezies

Borna disease virus (BDV)

Subspezies: *Avian Bornavirus* (ABV)

Taxonomie

BDV: Familie Bornaviridae; Ordnung: Mononegavirales. Genom: Einzelsträngige, unsegmentierte RNA negativer Polarität, 8910 Nukleotide und sechs ORFs. Replikation im Kern; ein ORF (X-Protein) nur bei der Familie Bornaviridae zu finden. Hauptproteine: N- und P-Protein (sog. s-(soluble-)Antigen). Wie die an-

deren Mononegavirales besitzt BDV eine L-Polymerase und ein klassisches Glykoprotein (G-Protein). Ungewöhnlich, M-Protein kommt mit Zuckeranteil vor, scheint jedoch strukturell kein Glykoprotein zu sein. RNA-Genom enthält drei Introns. Replikation zeichnet sich durch komplizierte Splicing-Mechanismen aus, findet im Gegensatz zu allen anderen Mononegavirales im Kern statt. Ungewöhnlich stark konservierte Genomstruktur von BDV bei Tier und Mensch lässt es als evolutionär sehr alt erkennen. Neue Untersuchungen an Genomfragmenten, eingebaut in das Erbgut von Mensch und Tier, unterstützen diese Annahme [4, 5].

Weitere Detailbeschreibungen zur Taxonomie, siehe Schlüsselliteratur [7]. Kürzlich Entdeckung eines neuen Vogelvirus, genannt aviäres Bornavirus (ABV) [6]. Könnte wegen der Unterschiede zu BDV als Subspezies eingestuft werden.

Historie

Die Borna-Krankheit, ursprünglich beim Pferd und Schaf beschrieben, wird seit 100 Jahren nach der Amtshauptmannschaft Borna (bei Leipzig) benannt. Dort kam es gehäuft zu seuchenhaftem Pferdesterben. Natürliche Infektionen wurden bei Rind, Katze, Hund und Straußen beschrieben [8]. Für die aviäre proventrikuläre Dilatationskrankheit (PDD) ist ursächlich das ABV verantwortlich gemacht worden [6]. Große Bedeutung hat BDV erlangt, als serologische Befunde auf menschliche Infektionen hingewiesen hatten und dann Virusantigen (N- und P-Protein) und Nukleinsäure in peripheren weißen Blutzellen nachgewiesen [2] sowie Humanisolate gewonnen wurden. Inzwischen existieren 5 Isolate von psychiatrischen Patienten, davon 4 von unserer Berliner Gruppe charakterisiert: 2 Patienten mit manisch-depressiver Erkrankung (engl.: Bipolar Disorder), 1 Patient mit einer chronischen Zwangserkrankung (engl.: Obsessive Compulsive Disorder; OCD), 1 depressiver Patient mit dem chronischen Müdigkeitssyndrom (engl.: Chronic Fatigue Syndrome; CFS) und ein Gehirnisolat aus Autopsiematerial eines Schizophrenie-Patienten (japanische Gruppe). Mit der Entdeckung neuer Laborparameter (zirkulierende Immunkomplexe und Plasma-Antigen) ließen sich Zusammenhänge einer aktivierten BDV-Infektion mit bestimmten Erkrankungsbildern (vor allem psychiatrischer Art) aufzeigen [3]. Die Entdeckung, dass BDV Genomanteile in das Wirtserbgut eingebaut werden [5], unterstreicht die Risiken mentaler Störungen bei persistent infizierten Menschen [4].

Morphologie

EM-Aufnahmen zeigen 90 nm große eingehüllte Viren und 60 nm große ikosaedrische Partikel, die Nukleokapside oder defekte Virusstrukturen darstellen. Dass es sich bei BDV um ein ikosaedrisches, eingehülltes Virus handelt, wurde in Japan bestätigt. Struk-

[#] Der Beitrag gibt ausschließlich die persönliche Auffassung der Autorin wieder.

turelle und molekulare Verwandtschaftsbeziehungen zu anderen *Mononegavirales* werden in Ref. [7] aufgeführt.

Genom

Das BDV-Genom ist zuerst aus gereinigten Virionen (animaler Referenzstamm: Stamm V) als nicht segmentierte, einzelsträngige RNA mit negativer Polarität, bestehend aus 8910 Nukleotiden, charakterisiert worden. Auf dem Genom liegen sechs Leserahmen (Gene) für die Proteine p40, 24, 10, 16, 56 und 190 (N-, P-, X-, M-, G-Protein und L-Polymerase), in die 3 Introns eingebaut sind [7]. Neben dem G-Protein gibt es Hinweise, dass auch das M-Protein ähnlich wie ein Glykoprotein zu funktionieren scheint, jedoch mit strukturellen Unterschieden (Stoyloff, Bode, Ludwig et al., 2005, unpublizierte Daten).

Das G-Protein besitzt in glykosylierter Form ein Molekulargewicht von 94 kDa und hat eine dominante Furinspaltstelle. Es wird als wichtiges Hüllprotein in vergleichsweise geringen Mengen produziert, mit dem Ergebnis oft fehlender neutralisierender Antikörper. Die Hauptgenprodukte stellen das N- und P-Protein dar, die während der Replikation im Überschuss produziert werden (s-Antigen).

BDV besitzt ein ungewöhnlich hoch konserviertes Genom mit > 95 % Sequenzhomologie – ein Hinweis auf ein evolutionär sehr altes Virus. Die Genome der neu entdeckten ABVs besitzen eine Gesamthomologie mit BDV von rund 60% [6]. Die Teilsequenzen der Humanisolate sind untereinander und mit BDV-Referenzstamm V eng verwandt, weisen allerdings individuelle Mutationen auf, die nicht bei Tierstämmen gefunden wurden [3].

Vermehrung

Beim Menschen kann analog zur tierischen Infektion angenommen werden, dass sich BDV auch im limbischen System (Hippocampus, Amygdala, Hypothalamus, limbischer Cortex etc.) vermehrt. Virale RNA konnte in Hirnautopsie-Proben Verstorbener mit psychiatrischen Vorerkrankungen amplifiziert werden [7]. Virusantigene im Liquor cerebrospinalis konnten bisher als Ausdruck einer zumindest transienten Virusvermehrung im Gehirn nur bei Patienten mit rezidivierender Major Depression, nicht bei anderen psychiatrischen Störungen nachgewiesen werden [1, S17].

In Zellkulturen verschiedener Spezies lässt sich BDV als persistente Infektion ohne CPE halten [1, S15]. Die Vermehrung des Virus findet im Gegensatz zu allen anderen *Mononegavirales* im Kern statt, wo auch die RNPs zusammengebaut werden [7]. Generell werden nur wenige infektiöse Einheiten (eine oder weniger) per Zelle gebildet und freigesetzt. Die Hauptantigene (N- und P-Protein) werden allerdings in großer Menge nicht nur in Zellkultur, sondern auch im infizierten Organismus gebildet [8].

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität von BDV wird bei Mensch und Tier durch Eigenschaften des Virusstammes und die individuelle Resistenz/Vulnerabilität des entsprechenden Wirts bestimmt. Asymptomatische Infektionen können bei 30% erwachsener Menschen vorkommen (BDV-spezifische Immunkomplexe), bei Pferden in Mitteleuropa durchschnittlich doppelt so häufig. Mindestens 5 % (Pferde 10 %) der Gesamtbevölkerung haben aufgrund häufiger und/oder stärkerer Antigenämiephasen ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko oder sind bereits manifest erkrankt. Das klinische Spektrum – am besten bekannt beim Pferd [8] – reicht von episodischen Verhaltens-, Bewegungs- und Fressstörungen (Apathie, Panikattacken, Lern- und Leistungsschwäche, Zwangsbewegungen, Gangunsicherheit, Appetitlosigkeit u. a.) bis zu fatalen neurologischen Verläufen (letztere selten).

Beim Menschen wird angenommen, dass neben genetisch prädisponierenden Faktoren chronischer Stress und/oder geminderte Stressresistenz die Aktivierung latenter BDV-Infektionen fördern und damit zu dem komplexen Szenario mutmaßlicher multifaktorieller Pathogenese-Effekte von Wirts- und Virusseite beitragen [3].

Das Morbiditätsrisiko durch eine BDV-Infektion ist bei prädisponierten Personen wahrscheinlich als hoch, bei nicht vorbelasteten Personen dagegen eher als gering einzuschätzen. Diagnostisch sind häufige und/oder längere Antigenämiephasen (Plasma-Antigen plus BDV-Immunkomplexe) als Aktivierungszustände (engl.: „state marker“) interpretierbar, die ein gegenüber dem „latenten“ Zustand (serologisch nur Antikörper) gestiegenes individuelles Erkrankungsrisiko signalisieren. Auch infizierte Personen mit fehlendem genetischen Risikoprofil für Affektstörungen können solche Infektionsphasen entwickeln (z. B. durch medikamentöse Immunsuppression) und damit ihr Krankheitsrisiko für eine mentale Störungen steigern.

Über die Kontagiosität des humanen Virus ist bisher nichts bekannt. Ob und in welchem Umfang Virusaktivitätsphasen auf Reaktivierungen bereits bestehender Infektionen beruhen oder auf Neuinfektionen mit einem virulenteren oder Antigen veränderten Stamm zurückzuführen sind, ist bisher nicht unterscheidbar. Eine Impfprophylaxe ist in Sicht. Vielmehr sollte die bereits existierende gut verträgliche antivirale Amantadin- Therapie für Symptomträger als Option erachtet werden. Amantadin reduziert *in vitro* die Titer humaner und equiner Wildviren (jedoch nicht Laborviren) signifikant und dosisabhängig [3] und führt *in vivo* zu einer klinischen Besserung sowie Reduktion der Infektionsmarker bei etwa 70–80 % der Patienten [1, S62-64].

Aufgrund des sehr konservierten BDV-Genoms ist die Antigenvariabilität gering. Die zum Antigennachweis eingesetzten monoklonalen Antikörper erkennen spe-

ziesübergreifend N- bzw. P-Protein des Borna-Virus [3].

Erkrankungen

Die Borna-Krankheit ist für unsere Haustiere gut definiert [8]. Beim Menschen wird von Borna-Virus-Infektionen mit Risikopotenzial für die mentale Gesundheit gesprochen. Aktivierte Infektionen können zu primären und sekundären psychiatrischen Störungen beitragen [3; 1, S27–32].

1. Major Depressionen und Bipolare Störungen, Zwangserkrankungen.

Synonym(e)

Major Depressive Disorder and Bipolar Typ I and II Disorders (DSM IV No. 296.xx) and OCD (DSM IV No. 300.3 [1, S62].

Inkubationszeit

Die Inkubationszeiten lassen sich beim Menschen bisher nicht eingrenzen. Im Tierexperiment am adulten Individuum treten Krankheitssymptome nach ca. 2 bis 3 Wochen auf (Kaninchen). Beim infizierten Neonaten (Ratte, Maus) entsteht eine tolerante Infektion, bei der ohne Angabemöglichkeiten zur Inkubationszeit, Verhaltensänderungen und Lernstörungen zu beobachten sind.

Leitsymptome

Manische und depressive Symptomatik, i. d. R. ohne psychotische Anteile, kognitive Defizite und anhaltende Minderung der intellektuellen Leistungsfähigkeit häufig bei infizierten Patienten. Verlauf zu Beginn episodisch mit symptomfreien Intervallen, später mit zunehmender Tendenz zur Chronifizierung.

Zwangshandlungen und Zwangsgedanken, einzeln oder kombiniert, mit frühzeitiger Chronifizierung und erheblicher Behinderung und Einbußen der Lebensqualität [3].

Symptome

Die BDV-Infektion persistiert in der Regel lebenslang, mit symptomlosen Verläufen in allen Wirtsspezies. Zum besseren Verständnis der Symptomatik beim Menschen sei auf die gut dokumentierten Symptomenkomplexe beim Tier hingewiesen. Mortalität kommt entgegen früheren Annahmen jedoch nur sporadisch bei Tieren vor [8].

Beim Menschen ist eine Koinzidenz von aktivierter Virusinfektion mit akuten psychiatrischen Krankheitsbildern offensichtlich, vor allem für rekurrende „endogene“ Depressionen (Major Depression, unipolar und bipolar) [3]. In der Remission geht auch die Virusaktivität zurück bzw. ist nicht mehr nachweisbar. Auch ein Teil der Zwangserkrankungen kann mit chronischer Virusaktivierung zusammenhängen. Hier konnten sogar BDV-Immunkomplexe im Blut mit

krankheitsbezogenen Abweichungen von Gehirnpotenzialen signifikant korreliert werden [1, S18].

Auch bei dem heterogenen chronischen Müdigkeitssyndrom (CFS/ME) konnte bei einem Teil der Patienten ein deutlich erhöhter BDV-Antigentiter gemessen werden. Wegen der Behandlungsoption mit Amantadin für infizierte Patienten macht es Sinn, bei CFS/ME differenzialdiagnostisch auf Borna-Virus zu untersuchen. Die (aktivierte) BDV-Infektion ist als wichtiger Faktor zu bewerten, der – zusammen mit genetischer Prädisposition und das Immunsystem beeinflussenden Stressfaktoren (vulnerable HPA-Achse) – das klinische Bild rekurrender Gemütsstörungen beeinflusst [3; 1, S62]. Nach der DSM-IV-Klassifikation (American Psychiatric Association) sollten insbesondere Störungen der Diagnose-Nummern 296.xx und 300.3, sowie zusätzlich 311, 300.4 und 295.70 differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden. Darüber hinaus kann eine aktivierte BDV-Infektion auch mit anderen Krankheitsbildern, die auf eine funktionelle Fehlsteuerung im limbischen System hinweisen, einhergehen (z. B. ADHS; engl.: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Syndrom; DSM IV No. 314.9).

Pathophysiologie

Humanes BDV ist erstmalig aus peripheren weißen Blutzellen isoliert worden, d. h. es hat Zielzellen außerhalb des Gehirns [3]. Virale RNA konnte durch RT-PCR in Hirnautopsie-Proben Verstorbener mit psychiatrischen Vorerkrankungen amplifiziert [7] und Virusantigene im Liquor cerebrospinalis als zumindest transiente Virusaktivität im Gehirn (nur bei Patienten mit Major Depression) nachgewiesen werden [3, 8].

Immunantwort

Antikörper sind im Serum/Plasma nachweisbar, allerdings (methodenabhängig) nicht zu jedem Zeitpunkt der persistenten Infektion. Dies ist erklärbar mit der Bildung von Immunkomplexen, die im Blut zirkulieren und als Folge von Antigenschüben entstehen. Die Antikörper sind bei Mensch und Tier vor allem gegen das N- und P-Protein gerichtet und haben keine Schutzwirkung [3]. Neutralisierende Antikörper (bisher nur bei Tieren nachgewiesen) sind erheblich seltener [8]. Sie erkennen vor allem das G-Protein, teilweise allerdings auch das M-Protein. Die zelluläre Immunantwort ist bisher nur gründlich im experimentellen Tiermodell (Ratte) untersucht [7]. Immunpathologische Ereignisse treten gegenüber den ätiopathogenetisch bedeutsamen Balancestörungen im Neurotransmitter-Netzwerk in den Hintergrund oder spielen zumindest keine initiale Rolle bei Verhaltensänderungen.

Differenzialdiagnose

Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems mit negativem BDV-Blutbefund, z. B. Enzephalitiden viraler Genese sowie die Frühstadien von

nvCJD und möglicherweise auch die Frühsymptomatik der Alzheimer-Krankheit; außerdem die Borreliose-Infektion (Neuroborreliose), bei der ein heterogenes Symptomenbild angenommen wird, das sich wenig mit der Ausprägung einer (BDV-spezifischen) Dysfunktion im limbischen System deckt.

2. Psychiatrische Störungen

Sekundär bedingte psychiatrische Störungen, in Folge von organischen Erkrankungen, die mit einer pathologischen Veränderung des Immunsystems einhergehen (Autoimmunkrankheiten, onkologische Erkrankungen, HIV-Infektion/AIDS u. a.) oder für deren Behandlung medikamentöse Immunsuppression erforderlich ist (Transplantationsmedizin, MS-Behandlung u. a.).

Synonym(e)

Kognitive Spätfolgen bei Kindern mit ausgeheilter Leukämie nach Knochenmarktransplantation, Depressionen bei Tumorpatienten, Depressionen bei MS-Patienten.

Inkubationszeit

► Erkrankung 1

Leitsymptome

Auffälligkeiten im Verhalten, Aufmerksamkeits- und Lernstörungen (Kinder), Depressionen bei Patienten mit soliden Tumormetastasen, Depressionen bei Patienten mit MS nach Behandlung eines akuten Schubs.

Symptome

Ausgehend von Langzeituntersuchungen bei Kindern, die erfolgreich von Leukämien geheilt worden waren und später Auffälligkeiten im Verhalten oder Aufmerksamkeits- und Lernstörungen in der Schule zeigten, wurden in einer Pilotstudie ca. 300 Plasmen von 18 Kindern mit Leukämie vor und nach der Transplantation auf BDV untersucht, mit dem Ergebnis, dass mehr als die Hälfte kurz nach Transplantation viele Wochen dauernde Antigenämiephasen durchlief und damit ein signifikant erhöhtes Risiko für die potenzielle Entwicklung einer Lernstörung entwickelt hatte (Greil, Bode, Niethammer, unpubl.). In einer weiteren Studie mit erwachsenen onkologischen Patienten (N = 55), die sich in einem fortgeschrittenen Stadium (IV) mit soliden Tumormetastasen befanden, zeigten Patienten, die eine Major Depression entwickelt hatten (N = 26), einen signifikanten Anstieg von BDV-Antigen und Antikörpern im Plasma im Vergleich zu nicht depressiven Tumorpatienten (Jehn, Pfeiffer, Bode, Possinger et al., unpubl.).

Pathophysiologie

Starke Antigenämie im Plasma nach medikamentöser Immunsuppression (Leukämiekinder), veränderte

HPA-Achse bei Depressionspatienten mit BDV-Infektion.

Immunantwort

► Erkrankung 1

Differenzialdiagnose

Jegliche anderen ätiopathogenetisch denkbaren Ursachen für die Ausprägung dieser klinischen Bilder.

3. Entwicklungsstörungen im Kindesalter

► Schlüsselliteratur [1, S86; Scholbach und Bode, unpubl.]

BDV-assoziierte Entwicklungsstörungen.

Synonym(e)

Nicht organische Gedeihstörung (engl.: Non-Organic Failure to Thrive; NOFT) und sonstige Verhaltensauffälligkeiten insbesondere beim Kleinkind (bis 3 Jahre).

Inkubationszeit

► Erkrankung 1

Leitsymptome

Nahrungsverweigerung, oft kombiniert mit Schreikrämpfen, Gewichtsentwicklung unterhalb der altersgemäßen Perzentile, auffällige Abweichungen vom Normalverhalten.

Symptome

Deutliche Abneigung gegenüber dem Essen (Ernährung über Magenschlundsonde). Kinder nehmen nicht zu und drohen zu verhungern (immer Hospitalisierung). Im Alterssegment der Ein- bis Dreijährigen waren Nahrungsverweigerung und NOFT hochsignifikant mit BDV-Antigenämie, Immunkomplexen und Antikörpern korreliert. Die bisher als unbehandelbar geltenden Störungen konnten mit Amantadin-Gaben erfolgreich therapiert werden (Scholbach, Bode, Ludwig et al., unpubl.).

Ein bestimmter Prozentsatz von Kindern mit einem Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und Virusbelastung deutet auf ähnliche Zusammenhänge hin.

Pathophysiologie

Das NOFT-Syndrom hat gravierende Entwicklungsstörungen des Gehirns zur Folge. Beim Hyperaktivitätssyndrom wird vermutet, dass ähnliche, die Entwicklung des ZNS störende Einflüsse, durch verstärkte BDV-Aktivität mit beeinflusst werden könnten. Experimentelle Infektionen von kleinen Nagern, bei denen, wie japanische Forscher zeigen konnten, die Synapsen-Aussprossung und die Funktion des „nerve out growth factors“ durch BDV-Infektion inhibiert werden konnten, unterstützen diese Annahme [7].

Immunantwort

► Erkrankung 1

Differenzialdiagnose

Sonstige Agens-bedingte oder Umwelt-verursachte Noxen, die die Entwicklung des Gehirns beeinflussen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Citratblutproben (ca. 10 ml) sind optimal geeignet, vor allem im Plasma, aber auch in Leukozyten, Infektionsparameter zu überwachen. Beim Tier kommt *post mortem* Gehirnmateriale des limbischen Systems hinzu.

Diagnostische Verfahren

Die Labor-Diagnostik der BDV-Infektion wurde über Jahrzehnte von der Fluoreszenz-Antikörper Technik beherrscht. Ein negativer Befund schließt aber eine Infektion nicht aus [3]. Neu entdeckte Laborparameter erlauben eine sichere Diagnose [3]. Benötigt werden eine oder mehrere Citratblut-Proben (10 ml), möglichst während akuter Krankheitsepisoden entnommen, aus denen Plasma und weiße Blutzellen getrennt gewonnen werden. Im Plasma werden mit ELISA-Techniken, die auf spezifischen Epitop-definierten monoklonalen Antikörpern basieren [1, S30–31] zirkulierende BDV-spezifische Immunkomplexe (CICs) sowie virale Proteine (Plasma-Antigen) und ggf. Antikörper (3 Teste) gemessen. BDV-CICs sind die am häufigsten nachweisbaren Infektionsmarker und eignen sich optimal für Suchtests [3]. In den Blutzellen können zeitweise ebenfalls Virusproteine (intrazelluläres Antigen) sowie Virusnukleinsäure (mit nested RT-PCR) gefunden werden [2]. Bei schweren psychiatrischen Erkrankungen, aber auch bei normalen Blut-(Spender)Proben mit hohen Antigenwerten bei gleichzeitiger CIC-Präsenz kann der BDV-spezifische Nukleinsäurenachweis direkt aus Plasma (Serum) gelingen [3].

Die Diagnostik der humanen BDV-Infektion (die Tierinfektion einschließend) wird gegenwärtig nur von wenigen Forschungslaboratorien im In- und Ausland (Italien, Tschechoslowakei, Ungarn, Iran, China), eine aussagekräftige Serologie unter Einschluss von Antigen und CICs [3], in Deutschland nur von dem unten erwähnten Referenzlabor angeboten.

Befund / Interpretation

Der Laborbefund kann allein über die quantitativen CIC-Werte erstellt werden. Zusätzlich ist der Antigen-test hilfreich. Dies gilt auch für eine präventive Abklärung erhöhter Gesundheitsrisiken bei bislang symptomfrei infizierten Personen (Tieren) mit geschwächter Immunabwehr. Die Antikörpertestung spielt eher eine untergeordnete Rolle und bleibt ohne Aussagewert für Prophylaxe, Prognose und Therapie BDV-assoziiierter Krankheitsprozesse. Die drei laboridiagnostisch erhobenen Parameter gemeinsam erlauben jedoch eine Prognostik für die Krankheit [3].

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Nach tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten hat BDV vermutlich einen kompetitiv-inhibierenden oder modulatorischen Effekt auf das Neurotransmitter-Netzwerk im limbischen System [1, S54]. Es ist nicht bekannt, ob die üblichen Psychopharmaka die Aktivität von BDV beeinflussen, weil aktivierte Infektionen in ihrer Gegenwart nachweisbar sind. Die von uns kürzlich entdeckte antivirale (virostatische) Wirksamkeit von Amantadinsulfat (2–4 mg/kg KG/d oral, Einnahmezeit durchschnittlich 12 Wochen), wurde bisher durch zwei offene klinische Studien, sowie eine Placebo kontrollierte Doppelblindstudie an Humanpatienten gestützt [1, S63–64]. Die erfolgreiche Behandlung zahlreicher Pferde mit typischen Symptomen einer BDV-Infektion unterstreicht diese These (mindestens N = 500 mit kontrolliertem Verlauf) [1, S42]. Eine beachtliche, über die Behandlungsdauer hinaus anhaltende antidepressive Wirksamkeit (ca. 70 % Responder) konnte bei BDV-infizierten Patienten mit Major Depression beobachtet werden, die gegenüber konventioneller Medikation bereits weitgehend therapieresistent waren. Die erfolgreiche Behandlung der Manie mit Amantadin (Pilotstudie; [1, S64]) bestärkt die Hypothese, dass hier gleiche (Virus-geschädigte) neurophysiologische Regelmechanismen angesprochen werden. Die antivirale Wirkung von Amantadinsulfat gegen BDV konnte auch *in vitro* an den verschiedenen Human- und Pferde-Isolaten erfolgreich nachgewiesen werden, nicht jedoch bei Laborstämmen [3].

Resistenz

BDV ist durch UV, Hitze und die üblichen Desinfektionsmittel (wie die anderen *Mononegavirales*) leicht zu inaktivieren [7]. Gegen die einzige bisher als spezifisch erkannte antivirale Substanz, Amantadin, sind Wildstämme (nicht Laborstämme) empfindlich. Resistenzen gegen Amantadin (wie bei Influenza-Viren üblich) sind bisher nicht bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

BDV ist beim Menschen weltweit verbreitet [1]. Die equine Virusinfektion ist in vielen Ländern Europas und Asiens endemisch, nicht jedoch in Australien (Prävalenz von < 1 %).

Die Infektionsprävalenz bei gesunden Menschen (d. h. auch Blutspendern) liegt bei 20–30 %, gegenüber einer Prävalenz von über 90 % bei Akutpatienten mit Major Depression, beides basierend auf dem Nachweis von BDV-CICs [3]. Nicht nur klinische Studien, sondern auch epidemiologische Untersuchungen gesunder Bevölkerungsgruppen (und gesunder Tierbestände) werden durch ein „BDV-CIC“-Screening zukünftig wesentlich erleichtert werden.

Wirtsbereich / Reservoir

Das ungemein breite Wirtsspektrum umfasst Pferd, Schaf, Rind, Katze, Hund, Straußenvögel sowie den Menschen. Die neu entdeckten aviären Bornaviren (ABV), die bei Proventrikulärer Dilatationskrankheit (PDD) vorkommen, sind vor allem bei exotischen Vögeln nachgewiesen worden [6]. Das Mammalier-BDV kann experimentell auf zahlreiche Tierspezies übertragen sowie an deren Zellen in Kultur adaptiert werden. In Bezug auf einen Organotropismus *in vivo* muss die Lokalisation im limbischen System (Gehirn) als Prädiaktionsstelle hervorgehoben werden. Bei allen Spezies gibt es aber auch Zielzellen (z. B. weiße Blutzellen) in der Peripherie des Körpers. Über das Zusammenspiel von Gehirn- und Blutzell-Virus ist bisher nichts bekannt. Spekulationen zu Reservoiren in der Natur können ausgeschlossen werden. Bei einer 30%igen Durchseuchung der Menschen und 60%igen der Pferde Mitteleuropas müssen beide Spezies als natürliche Reservoir angesehen werden.

Risikogruppen

Bezüglich der Verbreitung von BDV ist keine Prävalenz für bestimmte ethnische Gruppen bekannt. Das Risiko häufiger Virusaktivitätsschübe besteht nach heutigem Wissensstand bei „endogenen“ Affekterkrankungen (mit und ohne genetische Prädisposition) und wird durch zusätzliche Stressoren (besondere persönliche Belastungen) als Einwirkung auf die HPA-Achse und herabgesetzte immunologische Resistenz deutlich verstärkt. Parallele BDV-Aktivität mit klinischer Symptomatik konnte bei akuten rekurrenden „endogenen“ Depressionen gezeigt werden [3]. Neue Aspekte haben sich bei Kindern ergeben mit besonderen Risiken für Entwicklungsstörungen in der Altersgruppe der Ein- bis Dreijährigen [1, S83]. Für onkologische Patienten gibt es erhöhte Risiken sekundärer psychiatrischer Störungen (unpubl.).

Ob ein Gefährdungspotenzial für Empfänger von Blutplasma besteht, ist strittig, nachdem bei 1 % der Spender zeitweise eine hohe Belastung durch infektiöse BDV-Strukturkomponenten nachgewiesen wurde [3; 1, S91].

Transmission / Vektoren

Über die natürlichen Übertragungswege von BDV ist wenig bekannt. Ebenso bleibt offen, ob infizierte Tiere ein relevantes Ansteckungsrisiko für den Menschen darstellen. Allerdings muss von der zoonotischen Potenz des Virus ausgegangen werden. Eine mögliche Eintrittspforte stellen die Nasenschleimhäute dar. Bei Mensch und Tier ist die Übertragung Mutter-Kind nachgewiesen [1, S84].

Virusausscheidung findet vermutlich während längerer Virusaktivierungsphasen (Antigenämie) statt. Es ist andererseits bekannt, dass die Hauptantigene im Überschuss gebildet werden. Das heißt, dass Antigenämie nicht zwingend mit der Präsenz infektiöser Par-

tikel gleichzusetzen ist. Ein positiver Antikörperstatus oder geringe Konzentrationen von CICs im Blut sind vermutlich selten mit Ausscheidung verbunden. Eine Übertragung des Borna-Virus mittels Vektoren kann dagegen ausgeschlossen werden.

Die Gefahr einer iatrogenen Transmission durch Blutspenden (Plasma) muss dringend weiter abgeklärt werden, nachdem in Deutschland und Australien unabhängig bei normalen Blutspenden 1 % mit hoher Antigen- und CIC-Belastung gefunden worden sind, wobei auch Nukleinsäure nachweisbar war. In Australien wurde bei multitransfunden Patienten ein erhöhtes Maß an BDV-Markern mit Korrelation zur Art der Blutspende gemessen [3, 1 S91].

Prävention / Impfstoffe

Das Bestehen einer aktivierten Infektion kann in einer einzigen Blutprobe (10 ml Citratblut) über BDV-Immunkomplexe und Antigen im Plasma abgeklärt werden, eine latente Infektion über Antikörper. Für einen sicheren Nachweis/Ausschluss einer BDV-Infektion sind die Untersuchungen mehrerer Parameter während akuter Krankheitsphasen unbedingt empfehlenswert sowie mindestens zwei Untersuchungen im Krankheitsverlauf [3]. Infizierte Patienten können vermutlich von den therapeutischen Interventionsmöglichkeiten durch Amantadin profitieren. Monatliche Blutuntersuchungen sollten die virologische Behandlungseffizienz kontrollieren.

Die Impfung hat sich beim Tier nicht bewährt und steht beim Menschen nicht in Aussicht.

Ausbruchmanagement

Gute hygienische Maßnahmen stellen eine angemessene Vorbeugung dar. Neben der Diagnose klinischer Erkrankter sind epidemiologische Untersuchungen zur Erfassung gesunder Träger bei Familienmitgliedern und in Tierbeständen erstrebenswert. Hierdurch können Verbreitungsdaten erhalten, zukünftig Infektketten aufgeklärt und individuell erhöhte Risiken bei symptomfrei infizierten rechtzeitig erkannt werden. Ein zoonotischer Transfer des Virus von Tier auf Mensch oder *vice versa* erscheint möglich. Die neuen diagnostischen Verfahren bieten hierzu erstmalig optimale Voraussetzungen.

Als konventionelles eingehülltes Virus ist BDV mit den üblichen Desinfektionsmitteln inaktivierbar.

Meldepflicht

Das Infektionsschutzgesetz (IfSG) schreibt keine Meldepflicht vor. Die bisher geltende Meldepflicht für die Borna-Krankheit (post mortem) bei Pferden sowie den Nachweis des Erregers bzw. seiner Bestandteile (*intra vitam*) wurde in der Neufassung der tierseuchenrechtlichen Verordnung vom 11.02.2011 gestrichen.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Da bisher kein offizielles nationales oder internationales Referenzzentrum existiert, wurden entsprechende Aufgaben, humane und tierische Borna-Virus-Infektionen betreffend, bis Ende 2005 von der Arbeitsgruppe am Robert Koch-Institut (RKI; PD Dr. Liv Bode) und am Institut für Virologie der Freien Universität Berlin (Prof. Dr. H. Ludwig) wahrgenommen. Die umfangreiche Referenzproben- und Datensammlung (Borna-Biobank) wird ab 2011 stufenweise an eine neue Trägerinstitution übergeben. Bei DIAMEDIS (Labormedizin), Dunlopstr. 50, 33689 Bielefeld (Ansprechpartner Univ.-Prof. Dr. H. Ludwig und Dr. A. Kuhlencord) werden die BDV-Diagnostik und ein Konsiliarlabor weitergeführt.

Web-Adressen

- Habilitationsschrift Bode: http://library.vetmed.fu-berlin.de/resources/global/contents/2654808/bode_habil.pdf
- VDW: <http://www.vdw-ev.de>
- <http://www.diamedis.eu>

Schlüsselliteratur

1. APMIS (2008) The International Berlin Symposium on Bornavirus Infections- from animals to man – 50 years of development (Norrild B, ed.), Suppl 124, 116:14–97
2. Bode L, Zimmermann W, Ferszt R, Steinbach F, Ludwig H (1995) Borna disease virus genome transcribed and expressed in psychiatric patients. *Nature Med* 1 (3):232–236
3. Bode L, Ludwig H (2003) Borna disease virus infection, a human mental-health risk. *Clin Microbiol Rev* 16 (3):534–545
4. Feschotte C (2010) Bornavirus enters the genome. *Nature* 463:39–40
5. Horie H, Honda T, Suzuki Y, Kobayashi Y, Daito T, Oshida T, Ikuta K, Jern P, Gojobori T, Coffin JM, Tomonaga K (2010) Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature* 463:84–87
6. Kistler AL, Gancz A, Clubb S, Skewes-Cox P, Fischer K, Sorber K, Chiu C Y, Lublin A, Mechani S, Farnoushi Y, Greninger A, Wen CC, Karlene SB, Ganem D, DeRisi JL (2008) Recovery of divergent avian bornaviruses from cases of proventricular dilatation disease: identification of a candidate etiologic agent. *Virology* 378:5–88 doi:10.1016/j.virus.2008.05.011
7. Lipkin WI, Briese T. Bornaviridae (2007). In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Field's Virology*. 5th edition. Vol 2. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams & Wilkins, pp 1829–1851
8. Ludwig H, Bode L (2000) Borna disease virus: new aspects on infection, disease, diagnosis and epidemiology. *Rev sci tech Off int Epiz* 19 (1):259–288

Bornholm-Krankheit

- ▶ Coxsackieviren

Borrelien

LOTHAR ZÖLLER

Erreger

Erregerspezies

Borrelia recurrentis, *B. duttonii*, *B. hispanica*, *B. crocidurae*, *B. persica*, *B. caucasica*, *B. latyschewii*, *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parkeri*, *B. mazzottii*, *B. graingeri*, *B. venezuelensis*, *B. burgdorferi sensu lato*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, *B. lonestari*, *B. anserina*

Taxonomie

Ordnung: Spirochaetales; Familie: Spirochaetaceae; Genus: *Borrelia* (weitere Genera in der Familie: *Treponema*, *Spirochaeta*, *Serpulina*, *Cristispira*, *Brachyspira*, *Brevinema*). Prototypspezies des Genus *Borrelia* ist *B. anserina*, Erreger der Borreliose bei Vögeln. Das Genus umfasst die folgenden humanpathogenen Spezies (▶ Tab. 1): (1) *B. recurrentis*: Erreger des Läuse-rückfallfiebers, (2) *B. duttonii* und weitere *Borrelia* spp.: Erreger des Zeckenrückfallfiebers, (3) *B. burgdorferi sensu lato*: Erreger der Lyme-Borreliose.

B. burgdorferi s.l. wird heute in mindestens 11 verschiedene Genospezies unterteilt. Davon sind mindestens vier gesichert humanpathogen (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*), wobei die drei erstgenannten mit Abstand die häufigsten Infektionen beim Menschen verursachen. *B. valaisiana* und *B. bissettii* sind vermutlich ebenfalls humanpathogen, worauf positive PCR-Befunde aus menschlichen Untersuchungsmaterialien hinweisen. *Borrelia lusitaniae* wurde nur ein einziges Mal aus menschlichem Untersuchungsmaterial isoliert, nämlich aus der Haut eines portugiesischen Patienten.

Die taxonomische Zuordnung der aus der Schildzeckenart *Amblyomma americanum* isolierten Spezies *B. lonestari*, die das im Süden der USA auftretende, als STARI (Southern Tick Associated Rash Illness) bezeichnete Krankheitsbild auslöst, ist noch nicht sicher geklärt. Daneben gehören zum Genus *Borrelia* einige tierpathogene *Borrelia* spp. (*B. anserina*, *B. coriaceae*).

Historie

Die erste gut dokumentierte Läuse-rückfallfieberepidemie trat 1739 in Irland auf. Während des ersten Weltkriegs wurden zahlreiche Ausbrüche in Militär- und Gefangenenlagern beobachtet. Das Zeckenrückfallfieber wurde erstmals 1857 beschrieben. Die Lyme-Borreliose wurde 1975 durch Allan Steere als nosologische Entität definiert, nachdem er eine ungewöhnliche Häufung juveniler Arthritiden in Lyme (Connecticut, USA) epidemiologisch untersucht hatte. Das Erythema migrans war allerdings schon 1909 durch Afzelius beschrieben worden, der auch bereits den ätiologischen Zusammenhang mit Zeckenstichen erkannt hatte. *B. burgdorferi* wurde erst 1983 durch Willy Burg-