

Bornaviren (BDV-1) töten Transplantatempfänger - eine verleugnete Infektion macht wieder Schlagzeilen

von PD Dr. Liv Bode und Prof. Dr. Hanns Ludwig (17. April 2018)

Replik zur Stellungnahme der Gesellschaft für Virologie (GfV)
(27.03.2018)

Ginge es nach der bis dato online abrufbaren Einschätzung des Robert Koch-Instituts (RKI), wonach schlüssige Hinweise auf eine Gefährdung des Menschen durch das klassische Borna disease virus (BDV-1) sowie geeignete Nachweismethoden nicht existieren [1], dürfte es die jetzt bekannt gewordenen Gehirnerkrankungen bei drei Transplantatempfängern gar nicht geben. Sie hatten Organe ein und desselben mit BDV-1 infizierten Organspenders erhalten. Zwei der Empfänger einer verseuchten Niere haben die 100 Tage später entwickelte BDV-1 assoziierte Enzephalitis nicht überlebt. Der dritte Empfänger eines Lebertransplantats überlebte, verlor aber das Sehvermögen durch eine virusbedingte Degeneration des Sehnervs [2]. Zwei weitere Fälle einer schweren tödlichen Gehirnentzündung durch BDV-1 haben dem Vernehmen nach keinen Bezug zu den o.g. Transplantationsfällen.

Dass es sich hier tatsächlich um das klassische Bornavirus, BDV-1, handelt, erscheint nach Datenlage unstrittig, auch wenn es bisher keine wissenschaftliche Publikation in einer Fachzeitschrift gibt. Maßgebliche Sequenzierarbeiten wurden von Forschern des Friedrich-Löffler-Instituts (FLI) durchgeführt, Antikörperteste an der Universität Freiburg und dem Bernhard-Nocht-Institut (BNI) in Hamburg, sowie Antigen- und RNA-Nachweise in den

Autopsieproben der Opfer über Immun- und genetische Nachweismethoden an der Universität Giessen [2, 3].

Die Brisanz dieser zweifellos bedeutsamen Befunde geht weit über die beklagenswerten aktuellen Todesfälle hinaus. Sie erschließt sich erst dann, wenn sie in den Kontext von Forschungsergebnissen aus den letzten (mehr als) 2 Jahrzehnten über humane BDV-Infektionen eingeordnet wird, die den neuen Fällen vorausgegangen sind. Erstmals 1995 waren BDV-Infektionen bei psychiatrischen Patienten über Virus-RNA im Blut nachgewiesen worden [4]; diese Forschungsdaten wurden vielfach repliziert. Der neue, ab den 1990iger Jahren verfolgte Forschungsansatz, der die Abklärung von Gesundheitsrisiken durch humane Bornaviren zum Ziel hatte, stand trotz oder wegen der Erfolge (Virusisolate, Therapieansätze, neue Diagnostik u.a.) stark unter Druck durch einseitig negative Bewertungen u.a. durch die damalige Leitung des RKI [1]. Die Forschung am RKI wurde 2005 schließlich eingestellt. Damit wurden Jahre verschenkt, in denen weitere Fortschritte in der Bornavirus-Forschung am RKI hätten erzielt werden können. Ebenfalls ungeklärt blieb damit auch die Untersuchung von Risiken durch Blutspenden. Im Jahre 2002 hatte sich der Verdacht einer mit infektiösem Bornavirus-Erbmaterial belasteten Blutplasmaspende ergeben. Die Spende stammte aus einem Zufallspanel von 50 Proben, die vom DRK-Blutspendedienst für Forschungszwecke zur Verfügung gestellt worden war. Die Probe war der RKI-Forschergruppe durch eine hohe Antigen- und Immunkomplex-konzentration aufgefallen, die bislang nur bei schwer erkrankten psychiatrischen Patienten gefunden worden war. Seitens der RKI-Leitung waren Maßnahmen zur Risikoabklärung und -begrenzung damals ausgeblieben. Die Beendigung der Forschung wurde seinerzeit auch mit knappen Forschungsressourcen begründet, die keine Abklärung unklarer Risiken erlaube angesichts von Aufgaben bei der Bekämpfung realer Gesundheitsgefahren [1].

Der RKI-Meinung, es gäbe keine menschlichen Bornaviren, schloss sich die Gesellschaft für Virologie (GfV) damals ohne eigene Daten an [5].

In Anbetracht dieser Vorgeschichte erscheint die jetzt eilig publizierte 7-Seiten lange Stellungnahme der GfV - zumal in ihrer Einseitigkeit - irritierend und für Patienten und Öffentlichkeit irreführend [6]. Die Fälle von 2018 werden dabei unzutreffenderweise als die allerersten Infektionsnachweise von BDV-1 beim Menschen deklariert. Das RKI schließt sich dieser Auffassung in einer im Epidemiologischen Bulletin veröffentlichten Kurzmitteilung mit Bezug auf das FLI an, das an der Untersuchung der aktuellen Todesfälle beteiligt war [3]. Damit wird die Forschung früherer Jahre erneut ignoriert oder als irrelevant abgetan.

Genau jetzt wäre aber der richtige Zeitpunkt für einen fairen wissenschaftlichen Diskurs, den es bisher nie gegeben hat.

Damit diese Chance nicht vertan wird, ist es notwendig, insbesondere die in der aktuellen GfV-Stellungnahme [6] vertretenen Auffassungen und die daraus abgeleiteten Empfehlungen im Detail zu betrachten. Das ist mühsam und kompliziert, aber Patienten, Fach- und Laien-Öffentlichkeit haben ein Recht auf eine zweite Expertenmeinung zu folgenden Fragen:

Ist BDV und BoDV-1 dasselbe Virus?

Wenn von Bornaviren die Rede ist, dann denkt man an Borna disease virus, kurz BDV. Der Name besteht seit fast 100 Jahren und war seit der taxonomischen Einführung der neuen Virusfamilie *Bornaviridae* (1996) bis zur Entdeckung von Vogelbornaviren das einzige Virus einer einzigen Virusspezies. Eine Aktualisierung der Taxonomie war notwendig nach Entdeckung neuer Spezies [7, 8], aber für die Änderung von BDV (-1) in BoDV-1 gibt es keinen wissenschaftlich nachvollziehbaren Grund. De facto verursacht diese Namensänderung nur Verwirrung und unterstellt eine Differenz von BoDV-1 zur früheren Forschung mit BDV (-1), die es nicht gibt.

Was hat BDV-1 mit dem Bornavirus der Hörnchen (VSBV-1) zu tun?

VSBV-1 wurde 2015 bei einigen Züchtern exotischer Hörnchen als Ursache tödlicher Gehirnentzündungen beschrieben [9]. Der genetische Unterschied zu BDV-1 ist mit über 30% gewaltig, die Verwandtschaft also gering. BDV-1 Viren, Prototypen der Säugetier-Bornaviren (Spezies *Mammalian 1 bornavirus*), sind dagegen sehr eng verwandt. Ihr Genom ist ungewöhnlich konserviert. Die Stämme unterscheiden sich genetisch weniger als 5%. BDV-1, das sogenannte klassische Bornavirus, infiziert Menschen, Haus- und Nutztiere und viele andere Säugetiere und hat also ein großes Wirtsspektrum erobert. Dagegen ist VSBV-1 ein Nischenvirus, das durch Import exotischer Hörnchen überhaupt erst eingeschleppt und einige wenige Menschen über engen Kontakt (Zucht) infizieren konnte.

Wie verbreitet sind BDV-1 Viren?

Die Verbreitung (Epidemiologie) der BDV-1 Viren ist die Schlüsselfrage der gesamten Debatte. Sie entscheidet darüber, ob BDV-1 Infektionen beim Menschen als äußerst seltene regionale Einzelfälle eingestuft werden, wie in der Stellungnahme der GfV [6] und dem Kurzbericht des RKI [3], oder als ernstzunehmendes Gesundheitsrisiko für viele Betroffene.

Die Behauptung, BDV-1 träte nur regional begrenzt auf, stützt sich ausschließlich auf Todesfälle bei Pferden und anderen Tieren. Aus der relativen genetischen Ähnlichkeit der Viren wurden sog. geographische Cluster abgeleitet, Endemieregionen [10]. Der entscheidende Schönheitsfehler besteht darin, dass Infektionen bei gesunden Tieren unberücksichtigt blieben. Dass vor 100 Jahren nur tote Pferde und Schafe untersucht wurden und dadurch die falsche Schlussfolgerung einer immer tödlichen Infektion aufkam, kann man den damaligen Forschern mangels nicht verfügbarer Blutdiagnostik nicht vorwerfen, wohl aber den heutigen. Schon mit den seit den 1980iger Jahren verfügbaren Immunfluoreszenz-Antikörpertesten wurden vor mehr als 20 Jahren gesunde infizierte Pferde [11] und Menschen [12] identifiziert. Epidemiologische Aussagen über die Verbreitung einer Infektion können nur unter Einschluss kranker und gesunder Individuen einer Tier- oder Humanpopulation getroffen werden, ein Standard, dessen Missachtung bei BDV-1 bis heute zu einer gefährlichen Fehleinschätzung

geführt hat, die nun von der GfV übernommen worden ist [6]. Die falsche Hypothese einiger weniger tödlicher Einzelfälle hat eine weitere, ebenso unbewiesene Theorie erforderlich gemacht, wonach die Feldspitzmaus als natürliches Reservoir für die Aufrechterhaltung der Infektion verantwortlich sein soll [13]. Ansonsten würden sich tödliche Infektionen ja selbst eliminieren.

Beide Hypothesen fallen in dem Moment in sich zusammen, in dem die weltweit große Anzahl von Arbeiten berücksichtigt wird, die zeigen, dass die gesunden Träger der Infektion in bisher jeder Wirtsspezies überwiegen, auch bei Pferden und Menschen. Tödliche Enzephalitiden sind, auch bei Pferden, die seltene Ausnahme – sozusagen eine Art „Betriebsunfall“ und bei den aktuellen menschlichen Opfern durch eine extrem unterdrückte Immunabwehr erklärbar.

Je nach verwendeter Methode (Antikörper, RNA in Blutzellen, Viruseiweiße im Plasma) wurden zwar unterschiedliche Häufigkeiten in gesunden Populationen und Ländern gefunden, aber an der Existenz gesunder Träger kann heute niemand vorbei [14-16].

Diese Datenlage legt auch für BDV-1 ein für viele Infektionen gültiges epidemiologisches Konzept nahe, nämlich die Aufrechterhaltung von Infektketten über unerkannt infizierte gesunde Träger. BDV-1 hat es als einziges aller bisher bekannten Bornaviren zu einer globalen Verbreitung geschafft, beim Menschen und seinen vielen tierischen Wirten. Die Viren können auch bei nicht sehr hoher Kontagiosität (Ansteckungsrate) in jeder Wirtsspezies unerkannt zirkulieren, auch von Mensch-zu-Mensch in Krankenhäusern [17]. Feldspitzmäuse sind in diesem Kontext weder erforderlich noch wahrscheinlich.

Wie steht es mit der Diagnostik von BDV-1 Infektionen?

Die Methoden zum Nachweis einer BDV-1-Infektion im Blut gehören, wie die Epidemiologie, zu den Schlüsselfragen der Debatte um die Bedeutung humaner Infektionen. Seit 30 Jahren macht die Hypothese, dass ein bis dato nur als Pferdegehirnvirus bekannter Erreger, BDV, beteiligt sein könnte an Depressionen beim Menschen, Virologen und Psychiater gleichermaßen nervös. Der innovative Forschungsansatz stand von Anbeginn unter Beschuss, konnte aber in schneller Folge mit Ergebnissen punkten, die hochrangig publiziert und dadurch

nicht einfach ignoriert werden konnten. Dazu gehörte der Erstnachweis von Virus-RNA in Blutzellen psychiatrischer Patienten [4], die Erstisolierung infektiöser Humanviren aus solchen Patienten [18], die Jahre später auch in Japan gelang [19], die Entdeckung eines antiviralen Medikaments (s. unten) und die Entwicklung neuer diagnostischer Blutteste [20].

Damals wie heute hatte dieser neue Forschungsansatz viele Gegner. Insbesondere die Virusisolate wurden in Frage gestellt mit der Behauptung, es seien Laborkontaminationen [21]. Dieser Vorwurf wurde durch BDV-1 typische Eigenschaften, nämlich die geringen genetischen Unterschiede der Humanviren zu Tierviren, die wir gefunden hatten [22], leicht gemacht. Falsch ist er trotzdem, wie inzwischen bewiesen werden konnte. Humanviren und im Labor veränderte Tierviren verhalten sich zellbiologisch vollkommen konträr [23, 24] und sind daher authentische eigene BDV-1 Stämme. Während das Humanvirus BDV-Hu-H1, isoliert aus den Blutzellen einer depressiven Patientin [18], die infizierten Zellen einer Gehirnzellkultur in ihrer Vermehrung hemmte und gleichzeitig den programmierten Zelltod (Apoptose) förderte, bewirkte die Infektion mit dem Laborvirus, BDV Stamm V, genau den gegenteiligen Effekt [23]. Stamm V geht auf ein Virus zurück, das 1927 aus dem Gehirn eines an BDV gestorbenen Pferdes isoliert und dann experimentell über Kaninchen, Ratten und Zell-Linien verändert worden war. Die komplexen biologischen Unterschiede von Humanvirus und Laborvirus zeigten sich auch in einer signifikant unterschiedlichen Beeinflussung des Zellstoffwechsels [24]. Die Adaptierungsprozesse beim Wechsel des Laborvirus von einer Wirtsspezies zu einer anderen sind noch weitgehend unverstanden, aber im Ergebnis waren unstrittig große biologische Unterschiede zum Humanvirus messbar, bei gleichzeitig geringen Differenzen im Erbgut. Die GfV wiederholt die damaligen Vorwürfe in ihrer Stellungnahme, ohne diese neueren Erkenntnisse zu berücksichtigen [6].

Die BDV-Diagnostik wurde lange Zeit durch den Nachweis von Serumantikörpern dominiert [12]. Der seit 1995 mögliche Nachweis der Virus-RNA [4] in Blutzellen war der erste direkte Nachweis eines Virusbestandteils und insofern ein Meilenstein. Die Entdeckung, dass zwei Viruseiweiße, das nukleäre und das Phosphoprotein (N und P), die eng mit dem Viruserbgut (RNA) assoziiert sind, im Überschuss produziert werden, hat die Diagnostik nochmals verändert

[20]. BDV-1 produziert bei seiner Vermehrung (Replikation) viel mehr N- und P-Proteine als für komplette Viruspartikel gebraucht werden. Deswegen sind diese Eiweiße die weit potenteren Indikatoren für den Infektionsnachweis als die BDV-RNA. Die Viruseiweiße gelangen in den Vermehrungsphasen des Virus auch in das Blutplasma und sind die Driver, die im Plasma zur Antikörperbildung im infizierten Menschen oder Tier führen. Antikörper binden an Viruseiweiße und bilden Immunkomplexe, die im Plasma zirkulieren (CIC). Alle drei Komponenten verändern sich dynamisch im Infektionsverlauf. CIC und Viruseiweiße zeigen aktive Phasen an, die in psychiatrischen Patienten erheblich häufiger vorkommen als in Gesunden [15, 25-27].

Die für den Nachweis entwickelten ELISA-Teste [20] wurden in klinischen und epidemiologischen Studien im In- und Ausland eingesetzt [15, 17, 25-28]. Die Daten stützen das Konzept einer verbreiteten Infektion bei gesunden Menschen (zwischen 10% und 30% je nach Land) und Pferden [29-30], die für eine empfindliche Minderheit aber erhebliche Gesundheitsrisiken bergen kann, ein Szenario, das für viele andere Viren (z.B. humanes Cytomegalovirus) genauso zutrifft.

Die neuen Enzephalitis-Fälle, die jetzt vom RKI, vom FLI und von der GfV als durch BDV-1 verursacht berichtet wurden, fügen sich nahtlos in dieses Konzept ein. Dass nach hochgradiger Unterdrückung des Immunsystems, die zur Standardbehandlung jeder Organtransplantation gehört, das Risiko einer fulminanten Entwicklung der BDV-Infektion sehr viel höher wird als bei intaktem Immunsystem eines gesunden Menschen, kann kaum bezweifelt werden. Dazu passt auch, dass der infizierte Spender zu Lebzeiten gesund war. Die nach Organtransplantation aufgetretenen neuen Enzephalitis-Fälle können also sehr wohl als eine Bestätigung der früheren oben skizzierten Daten angesehen werden. Dagegen bleibt der Kontext früherer Daten seitens des RKI unerwähnt [3] oder wird explizit verneint seitens der GfV [6]. RKI und GfV möchten jetzt die neuen Fälle als erste gesicherte BDV-1 Erkrankungen verstanden wissen. Offenkundig geschieht dies deshalb, weil sowohl die RKI-Leitung als auch die GfV frühere Fehleinschätzungen und Versäumnisse nicht einräumen wollen.

Wer bestimmt eigentlich, welche Diagnostik eingesetzt wird?

Eine höhere Verbreitung der BDV-Infektion in der Bevölkerung, die durch die damals von der Forschergruppe um Frau Dr. Bode neu entwickelten ELISA-Teste im Blutplasma nahegelegt wurde [20], hätte weitreichende Konsequenzen z.B. im Bereich Risikoprävention. Eine 2005 durchgeführte RKI-interne Prüfung, bei der vier CIC-ELISA positive humane Plasmaproben mit einer anderen Methodik (Affinitätschromatographie) untersucht worden waren, kam damals zwar zu einem negativen Ergebnis [31]. Diese Untersuchung hatte jedoch gravierende methodische Mängel. Erstens fehlte die notwendige Vorreinigung, d.h. die Entfernung der in hoher Konzentration im Plasma vorliegenden Eiweiße (Albumin, Immunglobuline) aus den zu testenden Proben. Zweitens fehlte ein Parallelversuch mit rekombinantem BDV-Antigen, das in absteigenden Mengen einer ELISA-negativen Plasmaprobe zugesetzt worden war. Ohne die auf diese Weise ermittelte Empfindlichkeit (Nachweisgrenze) blieb das negative Ergebnis aber ohne Beweiskraft. Ungeachtet dessen wurde die langjährige Forschung zu Gesundheitsrisiken durch humane BDV-Infektionen seinerzeit (2005) am RKI eingestellt und bis heute seitens des RKI auch auf eine unabhängige externe Prüfung der damaligen Forschungsergebnisse verzichtet.

Auch in der aktuellen GfV Stellungnahme [6] heißt es wiederum, die damals von der Forschergruppe um Frau Dr. Bode am RKI neu entwickelten und hochrangig publizierten ELISA-Teste [20] seien „unzureichend validiert“. Dabei bleibt unerwähnt und damit undiskutiert, dass die Spezifität der monoklonalen Antikörper, die aus der Forschung von Herrn Prof. Ludwig stammen und zu den Kernstücken der Teste zu rechnen sind, inzwischen auch auf molekularer Ebene (Epitopmapping) für BDV-N- und P-Protein durch weitere Daten belegt wurde [32]. Die vergleichende Verwendung eines anderen (anti-N) monoklonalen Antikörpers (Bo18) hatte zuvor auch schon die Spezifität der BDV CIC- und Antigen-ELISA Teste untermauert [33]. Die hohe Sensitivität der Teste wurde ferner 2008 mit rekombinanten Proteinen quantitativ bestimmt und damit erhärtet [32]. In einer aktuellen Studie aus Litauen konnte zudem die hoch signifikante Korrelation von BDV-Immunkomplexen und freien Viruseiweißen (Antigenen) im

Plasma infizierter Menschen gezeigt werden, die unabhängig und in gleicher Weise bei Kranken und Gesunden mit den ELISA-Testen nachweisbar war [27].

In der GfV-Stellungnahme unerwähnt bleibt auch, dass die ELISA-Teste zur quantitativen Bestimmung von BDV-CIC und -Antigenen heute von einem akkreditierten Medizinlabor nach standardisierten Protokollen (SOPs; Standard Operating Procedures) durchgeführt werden können und Einsendern aus Human- und Veterinärmedizin zur Verfügung stehen. Die Voraussetzungen eines akkreditierten Labors mit Expertise in der BDV-Diagnostik sind erfüllt. Welche Teste ein Speziallabor für eine Diagnostikanfrage einsetzt, liegt in der Entscheidung des Labormediziners. Die Robustheit und Reproduzierbarkeit der oben genannten ELISA-Teste konnten darüber hinaus in Forschungslaboratorien im Ausland bestätigt werden [17, 25-29]. An einer unabhängigen weiteren Validierung der Teste fehlte hierzulande das Interesse, nachdem die Forschung am RKI vor mehr als 10 Jahren eingestellt worden war [1].

Wie steht es mit einer Therapie gegen BDV-1 Infektionen?

Seit der Erstpublikation von 1997 [34] gibt es Belege für eine gute antivirale Wirksamkeit von Amantadin sowohl in BDV-1 infizierten Zellkulturen als auch bei Patienten. Amantadin ist ein schon Jahrzehnte zur antiviralen Behandlung von Grippe (Influenza A-Viren) zugelassenes nebenwirkungsarmes Medikament. Die Entdeckung der Wirksamkeit gegen BDV-1 war ein Glücksfall. Entscheidend ist aber, dass Amantadin nur gegen natürliche Bornaviren wirkt, z.B. die aus Menschen und Pferden isolierten Viren, nicht aber gegen Laborviren [15]. Weil andere Forscher die üblichen Laborviren verwendeten, konnten sie die Wirksamkeit von Amantadin daher seinerzeit (1997) auch nicht bestätigen [35]. Inzwischen ist dieser pharmakologisch bedeutsame Unterschied von natürlichen Virusisolaten und Laborviren im Vergleich belegt [15].

Die aktuelle GfV-Stellungnahme erklärt mit ausschließlicher Berufung auf die negativen Laborvirus-Studien, dass der Beweis für die Wirksamkeit von Amantadin noch aussteht [6]. Damit wird die einzige, auch in der klinischen Anwendung in gut verträglichen Dosen wirksame anti-BDV Therapie in Frage gestellt. Dem stehen mit der BDV-Infektion belastete Patienten aus

offenen Studien [36-38] und vielen individuellen Heilversuchen gegenüber, die von der antiviralen Behandlungsoption (Off-Label-Use) mit deutlicher Besserung ihrer klinischen Symptomatik profitiert haben (antidepressiv, antimanisch). Die antivirale (virostatische) Wirksamkeit konnte auch unabhängig von klinischer Symptomatik gezeigt werden, messbar durch den Rückgang von Immunkomplexen, Antigenen und Antikörpern über die ELISA-Teste [39]. Hunderte Pferdehalter, deren infizierte und klinisch erkrankte Tiere erfolgreich mit Amantadin behandelt worden sind, können die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit des Medikaments bestätigen, bis zur Lebensrettung bei schwer erkrankten Pferden, die unbehandelt aufgegeben worden wären [30].

Ribavirin, ein auch gegen andere Viren zugelassener Wirkstoff, kann wegen seiner überaus schlechten Verträglichkeit nicht ernsthaft als Alternative zu Amantadin angesehen werden. Zudem steht der Wirksamkeitsnachweis bei BDV-1 infizierten Patienten aus.

Schlussfolgerungen

Die aktuellen Todesfälle durch BDV-1 assoziierte Gehirnentzündung bei Transplantatempfängern sind ein Weckruf für eine Neubewertung des Gesundheitsrisikos dieser Infektionen. Voraussetzung ist allerdings ein fairer wissenschaftlicher Diskurs, der frühere Forschungsdaten genauso berücksichtigt wie die neuen Befunde. Diese Replik zur aktuellen GfV-Stellungnahme soll deutlich machen, dass hier erheblicher Nachholbedarf besteht. Der von GfV und RKI vertretenen Einschätzung, es handle sich um äußerst seltene Einzelfälle, stehen gut begründete Zweifel entgegen, indem sie eine hohe Anzahl unerkannt infizierter gesunder Träger nahelegen. Auch der Spender der später verstorbenen Transplantatempfänger war unerkannt infiziert.

Patienten, die dringend auf ein lebensrettendes Organ warten, haben ein Recht auf vollumfängliche Aufklärung. Wenn die Infektion eben nicht selten, sondern weit verbreitet sein sollte, könnten Transplantatempfänger nicht nur durch unerkannt infizierte potentielle Spender, sondern auch durch eine eigene unerkannte BDV-1-Infektion gefährdet sein, die nach

Immununterdrückung im Zuge der Transplantation aktiviert werden und dann auch u. U. lebensgefährlich krank machen kann.

Die o.g. Diagnostik auf ELISA-Basis bietet die Chance, solche Infektionen sowohl im Vorfeld von Transplantationen zu erkennen, als auch den Infektionsverlauf nach Transplantation zu überwachen. Akut gefährdete Patienten könnten mit Amantadin geschützt werden.

Zweifellos gibt es nach der 2005 eingestellten früheren Forschung Nachholbedarf, um die Bornavirus-Diagnostik in Zukunft noch besser zu machen. Die bestehenden BDV-ELISA Tests sind aber gut genug, um den Patienten und Transplantationszentren schon jetzt diagnostische Hilfe zu bieten, die dringend geboten erscheint.

Zitierte Literatur:

1. Robert Koch-Institut (RKI): Hintergrund zur Einstellung der Bornavirus-Forschung im Robert Koch-Institut. Stellungnahme vom 30.05.2007; online erhältlich (Zugriff 16.04.2018) über https://www.rki.de/DE/Content/Forsch/Forschungsplan/NeueRisiken/NeuartigeErreger/Einstellung_Pr ojekt_Bornavirus.html.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Acute encephalitis associated with infection with Borna disease virus 1 – Germany, 2018. 26 March 2018. Stockholm: ECDC; 2018. Online erhältlich über <https://www.ecdc.europa.eu>.
3. Friedrich-Loeffler-Institut: Humane Infektionen mit dem Borna Disease Virus (BoDV-1). Epid Bull 2018;10:105 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-012; Online erhältlich über https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/10/Art_02.html.
4. Bode L, Zimmermann W, Ferszt R, Steinbach F, Ludwig H. Borna disease virus genome transcribed and expressed in psychiatric patients. Nature Medicine 1995; 1 (3): 232-236.
5. Stellungnahme der Gesellschaft für Virologie (GfV): Ist das Borna Disease Virus (BDV) ein humanpathogenes Agens? 2008; Online erhältlich über <http://www.gapinfo.de/gesundheitsamt/alle/seuche/infekt/viru/borna/gfv.htm>.
6. Stellungnahme der Gesellschaft für Virologie (GfV) zu humanen Infektionen mit dem Borna disease virus 1 (BoDV-1), 27.03.2018; online erhältlich über <http://www.g-f-v.org/>.
7. Kuhn JH, Dürrwald R, Bào Y, Briese T, Carbone K, Clawson AN, deRisi JL, Garten W, Jahrling PB, Kolodziejek J, Rubbenstroth D, Schwemmler M, Stenglein M, Tomonaga K, Weissenböck H, Nowotny N. Taxonomic reorganization of the family Bornaviridae. Arch Virol 2015;160(2):621-632. doi: 10.1007/s00705-014-2276-z.
8. Amarasinghe GK, Bào Y, Basler CF, Bavari S, Beer M, Bejerman N, Blasdel KR, Bochnowski A, Briese T, Bukreyev A, Calisher CH, Chandran K, Collins PL, Dietzgen RG, Dolnik O, Dürrwald R, Dye JM, Easton AJ, Ebihara H, Fang Q, Formenty P, Fouchier RAM, Ghedin E, Harding RM, Hewson R, Higgins CM, Hong J, Horie M, James AP, Jiāng D, Kobinger GP, Kondo H, Kurath G, Lamb RA, Lee B, Leroy EM, Li M, Maisner

- A, Mühlberger E, Netesov SV, Nowotny N, Patterson JL, Payne SL, Paweska JT, Pearson MN, Randall RE, Revill PA, Rima BK, Rota P, Rubbenstroth D, Schwemmler M, Smither SJ, Song Q, Stone DM, Takada A, Terregino C, Tesh RB, Tomonaga K, Tordo N, Towner JS, Vasilakis N, Volchkov VE, Wahl-Jensen V, Walker PJ, Wang B, Wang D, Wang F, Wang LF, Werren JH, Whitfield AE, Yan Z, Ye G, Kuhn JH. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2017. *Arch Virol*. 2017 Aug;162(8):2493-2504. doi: 10.1007/s00705-017-3311-7. Epub 2017 Apr 7.
9. Hoffmann B, Tappe D, Höper D, Herden C, Boldt A, Mawrin C, Niederstraßer O, Müller T, Jenckel M, van der Grinten E, Lutter C, Abendroth B, Teifke JP, Cadar D, Schmidt-Chanasit J, Ulrich RG, Beer M. A Variegated Squirrel Bornavirus Associated with Fatal Human Encephalitis. *N Engl J Med* 2015;373(2):154-162. doi: 10.1056/NEJMoa1415627.
 10. Kolodziejek J, Dürrwald R, Herzog S, Ehrensperger F, Lussy H, Nowotny N. Genetic clustering of Borna disease virus natural animal isolates, laboratory and vaccine strains strongly reflects their regional geographical origin. *J Gen Virol* 2005;86(Pt 2):385-398.
 11. Herzog S, Frese K, Richt JA, Rott R. Ein Beitrag zur Epizootiologie der Bornaschen Krankheit beim Pferd. *Wien Tierärztl Monatsschr* 1994;81: 374-379.
 12. Bode L, Riegel S, Lange W, Ludwig H. Human infections with Borna disease virus: seroprevalence in patients with chronic diseases and healthy individuals. *J Med Virol* 1992;36: 309-315.
 13. Nobach D, Bourg M, Herzog S, Lange-Herbst H, Encarnação JA, Eickmann M, Herden C. Shedding of Infectious Borna Disease Virus-1 in Living Bicolored White-Toothed Shrews. *PLoS One*. 2015;10(8): e0137018. doi: 10.1371/journal.pone.0137018. eCollection 2015.
 14. Ikuta K, Ibrahim MS, Kobayashi T, Tomonaga K. Borna disease virus and infection in humans. *Front Biosci* 2002;7: d470-495.
 15. Bode L, Ludwig H. Borna disease virus infection, a human mental-health risk. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16 (3):534-545.
 16. Zhang L, Wang X, Zhan Q, Wang Z, Xu M, Zhu D, He F, Liu X, Huang R, Li D, Lei Y, Xie P. Evidence for natural Borna disease virus infection in healthy domestic animals in three areas of western China. *Arch Virol*. 2014;159(8):1941-1949.
 17. Liu X, Bode L, Zhang L, Wang X, Liu S, Huang R, Wang M, Yang L, Chen S, Li Q, Zhu D, Ludwig H, Xie P. Health care professionals at risk of infection with Borna disease virus - evidence from a large hospital in China (Chongqing). *Virology J* 2015; 12:39. doi:10.1186/s12985-015-0239-y.
 18. 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 (3):200-212.
 19. Nakamura Y, Takahashi H, Shoya Y, Nakaya T, Watanabe M, Tomonaga K, Iwahashi K, Ameno K, Momiyama N, Taniyama H, Sata T, Kurata T, de la Torre JC, Ikuta K. Isolation of Borna disease virus from human brain tissue. *J Virol* 2000;74(10):4601-4611.
 20. Bode L, Reckwald P, Severus WE, Stoyloff R, Ferszt R, Dietrich DE, Ludwig H. 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 (4):481-491. doi:10.1038/sj.mp.4000909.
 21. Dürrwald R, Kolodziejek J, Herzog S, Nowotny N. Meta-analysis of putative human bornavirus sequences fails to provide evidence implicating Borna disease virus in mental illness. *Rev Med Virol*. 2007;17(3):181-203. Review.
 22. De la Torre JC, Bode L, Dürrwald R, Cubitt B, Ludwig H. Sequence characterization of human Borna disease virus. *Virus Res* 1996; 44:33-44.
 23. Li D, Lei Y, Deng J, Zhou C, Zhang Y, Li W, Huang H, Cheng S, Zhang H, Zhang L, Huang R, Liu X, Ma L, Wang X, Li J, Xie P. Human but not laboratory Borna disease virus inhibits proliferation and induces apoptosis in human oligodendrocytes in vitro. *PLoS One* 2013;8(6): e66623.

24. Liu S, Bode L, Zhang L, He P, Huang R, Sun L, Chen S, Zhang H, Guo Y, Zhou J, Fu Y, Zhu D, Xie P. GC-MS-Based Metabonomic Profiling Displayed Differing Effects of Borna Disease Virus Natural Strain Hu-H1 and Laboratory Strain V Infection in Rat Cortical Neurons. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):19347-19368. doi:10.3390/ijms160819347.
25. Rackova S, Janu L, Kabickova H. Borna disease virus (BDV) circulating immunocomplex positivity in addicted patients in the Czech Republic: a prospective cohort analysis. *BMC Psychiatry* 2010;10:70. doi:10.1186/1471-244X-10-70.
26. Mazaheri-Tehrani E, Maghsoudi N, Shams J, Soori H, Atashi H, Motamedi F, Bode L, Ludwig H. Borna disease virus (BDV) infection in psychiatric patients and healthy controls in Iran. *Virology J* 2014; 11:161. doi:10.1186/1743-422X-11-161.
27. Zaliunaite V, Steibliene V, Bode L, Podlipskyte A, Bunevicius R, Ludwig H. Primary psychosis and Borna disease virus infection in Lithuania: a case control study. *BMC Psychiatry* 2016;16(1):369.
28. Patti AM, Vulcano A, Candelori E, Ludwig H, Bode L. Borna disease virus infection in the population of Latium (Italy). *APMIS Suppl* 2008;(124):74-76.
29. Pisoni G, Nativi D, Bronzo V, Codazza D. Sero-epidemiological study of Borna disease virus infection in the Italian equine population. *Vet Res Commun* 2007;31 Suppl 1:245-248.
30. Dieckhöfer R. Infections in horses: diagnosis and therapy. *APMIS Suppl* 2008;(124):40-43.
31. 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.
32. Bode L. Human Bornavirus infection – towards a valid diagnostic system. *APMIS Suppl* 2008; (124):21-39.
33. Flower R, Ludwig H. Presence of Borna disease virus (BDV)-specific structural components in human blood plasma. *J Clin Virol.* 2006; 36:312–313. author reply 314.
34. 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(9046):178-179.
35. Cubitt B, de la Torre JC. Amantadine does not have antiviral activity against Borna disease virus. *Arch Virol* 1997;142(10):2035-2042.
36. Dietrich DE, Bode L, Spannhuth CW, Lau T, Huber TJ, Brodhun B, Ludwig H, Emrich HM. Amantadine in depressive patients with Borna disease virus (BDV)infection: an open trial. *Bipolar Disord* 2000;2(1):65-70.
37. Ferszt R, Kühl KP, Bode L, Severus EW, Winzer B, Berghöfer A, Beelitz G, Brodhun B, Müller-Oerlinghausen B, Ludwig H. Amantadine revisited: an open trial of amantadine sulfate treatment in chronically depressed patients with Borna disease virus infection. *Pharmacopsychiatry* 1999;32(4):142-147.
38. Ohlmeier MD, Zhang Y, Bode L, Sieg S, Feutl S, Ludwig H, Emrich HM, Dietrich DE. Amantadine reduces mania in borna disease virus-infected non-psychotic bipolar patients. *Pharmacopsychiatry.* 2008 Sep;41(5):202-203. doi:10.1055/s-2008-1078748.
39. Dietrich DE, Bode L. Human Borna disease virus infection and its therapy in affective disorders. *APMIS Suppl* 2008; (124): 61-65.

Übersichtsartikel mit Stand 2012 in Lexikonformat:Ludwig H, Bode L. Borna-Virus. In: G Darai, M Handermann, HG Sonntag, L Zöller (eds), *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen. Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe.* 4. Vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, 2012; ISBN 978-3-642-17157-4; Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 107-113.