

LÄKARTIDNINGEN

VOLYM/ÅRGÅNG 94 · 10 DECEMBER 1997

50/97

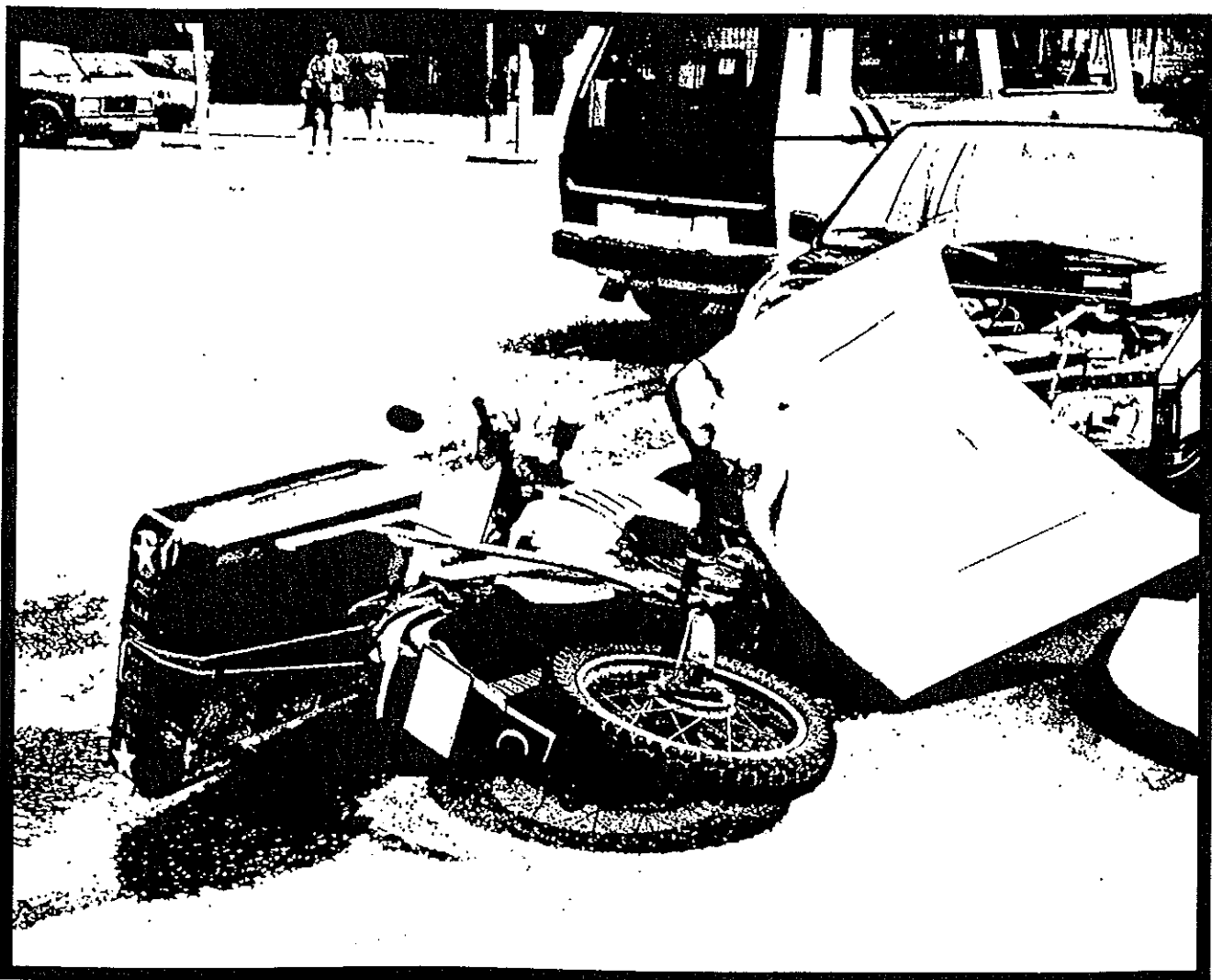


FOTO: BO DAKENBILDHuset

• Mer alkohol
dödar fler i trafiken

• Hur hålla sig flytande
i informationsfloden?

• Virus från djur
på väg till människa

KÄNT VIRUS HOS DJUR MISSTÄNKTS HOS MÄNNISKA

Borna disease-virus har spårats vid human neurosjukdom

Borna disease-virus (BDV) är känt sedan slutet av 1800-talet för att orsaka sjukdom i centrala nervsystemet hos djur. Under senaste tiden har rapporter kommit som talar för en association mellan Borna disease-virus och schizofreni, affektiva tillstånd, depression och kroniskt trötthetssyndrom. Mycken forskning återstår dock för att utröna om Borna disease-virus verkligen är ett potentiellt humanpatogent virus.

Den senaste tiden har Borna disease-virus, BDV, rönt internationell uppmärksamhet som varande ett potentiellt humanpatogent virus. Framför allt är det ett eventuellt samband med sjukdomar i centrala nervsystemet som rönt intresse.

Bornavirus infekterar många varmblodiga djur, alltifrån fåglar till primater. Infektion resulterar i meningoencefalit med svåra neurologiska fynd eller en mild persistent infektion med kognitiv påverkan. Förändringar av rörelsemönster och uppförande hos det smittade djuret påminner om vissa neuropsykiatriska syndrom hos människa. Än finns ingen klar koppling mellan fynd av detta virus och sjukdom hos människa, men rapporter har kommit som kan tala för en association mellan BDV och schizofreni, affektiva till-

stånd, depression och kroniskt trötthetssyndrom [1].

Känt som orsak till CNS-sjukdom hos djur

BDV är sedan slutet av 1800-talet känt för att orsaka sjukdom, särskilt i centrala nervsystemet hos djur. Namnet Borna kommer efter den ort i östra Tyskland där hästar 1895 insjuknade i encefalit med hög mortalitet, vilket kom att påverka kapaciteten hos det preussiska kavalleriet.

År 1927 gjordes överföringsförsök med hjärnhomogenat, och man förstod att det var ett infektiöst agens [2]. En hjärninfektion hos människa, Economo-encefalit, verkade dela vissa histopatologiska förändringar med naturlig Bornainfektion hos hästar, men annars har under de senaste 50 åren bornavirus betraktats som en icke-human patogen. Idag finns fynd som kan tala för att detta virus kan orsaka sjukdom hos människor.

BDV är nu klassificerat som prototyp för familjen Bornaviridae (Mononegavirales) som är ett icke-segmenterat, negativt-strängat hölje-försett RNA-virus [3, 4].

Liksom influensavirus replikerar det i kärnan i cellen. Där sker också transkriptionen [5, 6]. Detta virus utmärks också av tydlig konservering av kodningsekvensen hos många djurarter och vävnadskulturer [7].

BDV karakteriseras vidare av att det replikerar sig i lägre grad än de flesta kända virus [8]. Det är inte lytiskt, och det kan persistera i nervsystemet trots ett kraftigt immunsvär. Den kliniska bilden kan vara tydlig, bara anas eller inte märkas, troligen beroende på värdens immunsvär mot virala genprodukter [9].

Infekterade råttor visar beteendestörningar

BDV-patogenesen har studerats framför allt hos Lewis-råttan. Råttor som infekteras som vuxna har en immunmedierad sjukdom som manifesteras som hyperaktivitet och förstärkta reaktioner, vilka uppkommer samtidigt med att virala genprodukter kan påvisas i neuron i limbiska systemet och infiltr-

ation av mononukleära celler i hjärnan [10]. Inflammationen avtar efter några veckor, men virus persisterar. Dessa djur uppvisar stereotypa motoriska rörelser, dyskinesi, dystoni och böjda sittställningar, vilka associeras med tydliga förändringar i dopaminsystemet i centrala nervsystemet [11]. Om råttor infekteras som nyfödda uppstår inte ett cellulärt immunsvär mot viruset, och symtomen blir annorlunda [12]. Den karakteriseras av minskad tillväxt, hyperaktivitet, vissa inlärningssvårigheter och förändrad smak.

Även primater som rhesusapor uppvisar beteendestörningar [13, 14].

Global epidemiologi

Naturliga infektioner har påvisats hos häst, får, lama, katt, nötboskap och är rapporterad hos struts [15]. Virus verkar förekomma globalt. Experimentellt kan många fler arter infekteras, och det troliga är att de flesta djurslag kan drabbas. De BDV-specifika proteiner som bildas i kärnan och cytoplasman hos de infekterade cellerna används i serologisk diagnostik och för epidemiologiska studier. Antikroppar har påvisats i serum, i lägre frekvens även i cerebrospinalvätska hos hästar och kaniner [16, 17].

Överföringen är okänd men en trolig väg är via olfaktoriska bulben. Intranasal infektion är effektiv och olfaktoriska bulben hos hästar uppvisar inflammation och ödem tidigt i sjukdomsförloppet [18, 19]. Rapporter om BDV-nukleinsyror och protein i perifera mononukleära celler indikerar också att en hematogen transmission är möjlig [21-26].

Troligen är det tämligen vanligt med subkliniska infektioner medan enstaka djur får en sjukdom med letal utgång. I endemiskt område i östra Tyskland var prevalensen för BD-fall i en stor hästpopulation 0,1-1 procent [27]. En seroprevalensstudie hos häst i västra Tyskland visade att 12 procent av friska hästar hade antikroppar [28].

Överföringen till människa är ännu helt okänd. En möjlig väg kan vara via kontakt med husdjur. Bornavirus har påvisats i hjärnan hos katt med s k vingelkattsjuka [29, 30]. Denna sjukdom

Författare

BIRGITTA EVENGÅRD

docent, institutionen för infektionssjukdomar, mikrobiologi, patologi och immunologi, Huddinge sjukhus

W IAN LIPKIN

professor, Laboratory for Neurovirology, Department of Neurology, Anatomy and Neurobiology, Microbiology and Molecular genetics, University of California, Irvine, USA.

har påvisats hos katt sedan drygt 20 år i Sverige, framför allt i Mälardalen. Kliniken liknar på flera sätt BD hos häst och får. Hos 50 procent av katter med denna sjukdom kunde antikroppar påvisas. Förlamning av bakben, ataxi, feber, oförmåga att dra tillbaka klorna, liksom depression och ökad tillgivenhet förekommer. Dock, i Japan har hos katter utan neurologiska symtom påvisats BDV-RNA i perifera mononukleära celler [31].

Seroprevalensstudier hos människa visar även här en kosmopolitisk förekomst.

Molekylärbio-logiska metoder används för att spåra virus

Detta virus uppvisar låg produktivitet och är tätt associerat med plasmamembraner, vilket skapar svårigheter för isolering. BDV-nukleinsyror klonades samtidigt av två grupper genom användande av sk subtraktionsanalys [32, 33]. Virusgenomet klonades sedan [6], och med kunskapen om virussekvensen kunde nya diagnostiska reagenser, som rekombinanta antigen, börja användas liksom oligonukleotider som startsekvenser och prober för molekylärepidemiologi. Med RT-PCR-teknik kunde kodande och icke-kodande sekvenser av virus från olika stammar amplifieras och klonas. Hos människa förekommer virus i lägre koncentration i hjärna och perifera mononukleära celler än hos de djurarter som infekterats experimentellt och studerats. Det gör att teknikerna som används i dag ligger på tröskeln till vad som kan upptäckas. Det gör att motstridiga fynd kan förklaras av olika känsligheter hos de metoder som används.

Ger BDV neuropsykiatrisk sjukdom hos människa?

Virus kosmopolitiska förekomst och förmåga att infektera många djurslag, liksom de förändringar som iakttagits hos djur tydande på en påverkan på limbiska systemet har föranlett studier om huruvida det föreligger ett samband mellan BDV och neuropsykiatrisk sjukdom hos människa.

Ett antal studier är utförda på en blandad psykiatrisk population, och seroprevalensen varierar från 0,6 till 30 procent för patienterna och från 0 till 11,1 procent hos kontrollerna med olika tekniker [23, 24, 34-37]. Hos patienter med affektiv sjukdom fann man antikroppar hos 4,2 till 37 procent av patienterna och från 0 till 16 procent hos kontrollerna [26, 34, 38-40]. Hos undersökta patienter med schizofreni varierade seroprevalensen mellan 14 och 32 procent och hos kontrollerna mellan 1,5 och 20 procent [26, 40, 41]. En japansk studie visade en seroprevalens på 24

procent (6/25) hos patienter med kroniskt trötthetssyndrom, inga kontroller anges här [25].

Hos HIV-positiva patienter i olika stadier har prevalensen varierat från 7,8 till 14 procent medan kontrollpopulationerna haft antikroppar i 2 procent [36, 37, 42].

Patienter som varit i tropiska trakter och ådragit sig schistosomiasis eller malaria har haft antikroppar i 9,8 procent (19/193) mot 2 procent av kontrollerna [42].

På en blandad psykiatrisk population (minor och major depression, paranoid psykos, schizofreni, ångest och personlighetsförändringar) gjordes en seroprevalensstudie vid flera tillfällen på 71 patienter [20, 21]. Prevalensen på immunreaktiviteten mot BDV var större än 20 procent – att jämföra med 2-4 procent i en tidigare studie då endast ett serum togs från varje individ.

Även koppling mellan schizofreni och BDV har gjorts då en hypotes till utveckling av denna sjukdom är att individen har en tidig hjärninsult (infektion), som resulterar i onormal utveckling av hjärnan [43]. Immunreaktivitet mot minst två av BDV-antigenen eller så kallat matrixantigen var signifikant korrelerat med abnormal hjärnmorfologi med magnetkamera (MRI) hos en subgrupp med klinisk diagnos inkluderande social tillbakadragenhet, neurologisk dysfunktion och neuroanatomisk abnormalitet. En korrelation med förekomst av BDV-specifika antikroppar och MRI-påvisad cerebral atrofi hos schizofrena patienter har också gjorts [44].

Även molekylärbio-logiska metoder har använts för epidemiologiska studier. Nukleinsyror har påvisats i perifera mononukleära celler hos patienter med kroniskt trötthetssyndrom i Japan [25] och i hippocampus hos fyra av fem patienter i USA med diagnos hippocampusskleros [45].

I studier på en varierad psykiatrisk population påvisades i klart ökad utsträckning jämfört med kontroller nukleinsyror i perifera mononukleära celler [21-24, 26, 45] liksom hos patienter med affektiv sjukdom [26, 35, 46]. I perifera celler hos patienter med schizofreni varierade fynden från 0 till 63,6 procent medan inga fynd gjordes hos kontroller [26, 35, 46, 47].

Nukleinsyror från BDV påvisades i hjärna från 9/17 av avlidna med diagnos schizofreni och hos 2/5 med bipolär sjukdom, medan inga fynd gjordes hos avlidna med neurologiska sjukdomar som Alzheimer, Parkinson eller MS eller utan neurologisk sjukdom [48].

Vidare har isolering av infektiöst BDV kunnat göras efter odling av perifera mononukleära celler från patienter

med neuropsykiatrisk diagnos med en oligodendrogial cellinje. I en nyligen utförd studie i Tyskland har Bornavirus isolerats i perifera mononukleära celler hos två patienter med bipolär sjukdom och akut depression och hos en patient med kroniskt obsessiv tvångssyndrom [22].

Behandlingsförsök har gjorts med amantadin

Studier med amantadin, ett antiviral medel som också är en neurokemisk modulator, har givit upphov till kontroversiella resultat. Bode och medarbetare [49] rapporterar att drogen inhiberar viruset i in vitro-kultur och har använt drogen i kliniska försök. Dock har andra forskargrupper inte kunnat påvisa en antiviral effekt [Salvatore de la Torre, pers medd].

Mycken forskning återstår

De beteendeförändringar som Borna disease-virus framkallar hos experimentellt och naturligt infekterade djur talar för att om virus framkallar sjukdom hos människa är det troligen associerat med neuropsykiatrisk sjukdom. Mycket är dock ännu förborgat inom detta område, och de fynd som hittills gjorts hos människa talar för att virus finns i endast mycket liten mängd.

Fynd av Bornavirus-antigen och RNA har gjorts i hippocampus hos människa. Är det så att endast enstaka delar av hjärnan är mottagliga, vilket orsakar mildare symtom än hos vissa djurslag?

Endast med extremt känsliga metoder kan virus påvisas, och kontaminationsrisken är stor med falskt positiva fynd som följd.

Då detta virus är konserverat i hög grad hos de olika värdarna kan sekvensering av fynd inte utesluta artefakter.

Detta kräver standardiseringsarbete mellan de laboratorier som arbetar med detta virus, och sådant samarbete pågår för närvarande i multicenterprojekt med forskargrupper i Europa och USA.

Endast genom ett sådant samarbete kan seroprevalensfynd utvärderas liksom utvärdering görs av de fynd av BDV-nukleinsyror som gjorts i hjärna och perifera mononukleära celler. Rekommendationer om vilka metoder som bör användas måste tas fram. Värdering av eventuell korrelation mellan fynd av antikroppar mot BDV eller virala nukleinsyror och neuropsykiatrisk sjukdom hos människa måste göras innan detta virus kan anses kunna orsaka sjukdom hos människa. De behandlingsförsök som görs måste också standardiseras. Med tanke på hur många sjuka och hjälpsökande människor som kan bibringas hopp får inte enstaka fall-

beskrivningar användas i icke-kontrollerade behandlingsförsök.

Det återstår mycken forskning om eventuellt samband mellan BDV och neuropsykiatrisk sjukdom hos människa innan frågetecknen kan rätas ut.

Referenser

1. Hatalski CG, Lewis AJ, Lipkin WI. Borna disease. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 2.
4. Schneemann A, Schneider PA, Lamb RA, Lipkin WI. The remarkable coding strategy of Borna disease virus: a new member of the nonsegmented negative strand RNA viruses. *Virology* 1995; 210: 1-8.
5. Briese T, de la Torre JC, Lewis A, Ludwig H, Lipkin WI. Borna disease virus, a negative-strand RNA virus, transcribes in the nucleus of infected cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 11486-9.
8. Ludwig H, Bode L, Gosztonyi G. Borna disease: a persistent disease of the central nervous system. *Prog Med Virol* 1988; 35: 107-51.
16. Ludwig H, Thein P. Demonstration of specific antibodies in the central nervous system of horses naturally infected with Borna disease virus. *Med Microbiol Immunol* 1977; 163: 215-26.
20. Bode L. Human infections with Borna disease virus and potential pathologic implications. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995; 190: 103-30.
21. Bode L, Zimmermann W, Ferszt R, Steinbach F, Ludwig H. Borna disease virus genome transcribed and expressed in psychiatric patients. *Nat Med* 1995; 1: 232-6.
22. Bode L, Durrwald R, Rantam FA, Ferszt R, Ludwig H. First isolates of infectious human Borna disease virus from patients with mood disorders. *Molecular Psychiatry* 1996; 1: 200-12.
23. Kishi M, Nakaya T, Nakamura Y, Zhong Q, Ikeda K, Senjo M et al. Demonstration of human Borna disease virus RNA in human peripheral blood mononuclear cells. *FEBS Lett* 1995; 3645: 293-7.
25. Nakaya T, Takahashi H, Nakamura Y, Asahi S, Tobiume M, Kuratsune H et al. Demonstration of Borna disease virus RNA in peripheral blood mononuclear cells derived from Japanese patients with chronic fatigue syndrome. *FEBS Lett* 1996; 378: 145-9.
26. Sauder C, Muller A, Cubitt B, Maer J, Steinmetz J, Trabert W et al. Detection of Borna disease virus (BDV) antibodies and BDV RNA in psychiatric patients: evidence for high sequence conservation of human blood-derived BDV RNA. *J Virol* 1996; 70: 7713-24.
29. Lundgren AL, Czech G, Bode L, Ludwig H. Natural Borna disease in domestic animals other than horses and sheep. *J Vet Med Sci* 1993; 40: 298-303.
36. Bode L, Riegel S, Ludwig H, Amsterdam J, Lange W, Koprowski H. Borna disease virus-specific antibodies in patients with HIV infection and with mental disorder. *Lancet* 1988; 2: 689.
38. Amsterdam J, Winokur A, Dyson W, Herzog S, Gonzalez F, Koprowski H. Borna disease virus: a possible etiologic factor in human affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 1093-6.
40. Bode L, Ferszt R, Czech G. Borna disease virus infection and affective disorders in man. *Arch Virol Suppl* 1993; 7: 159-67.
42. 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: 309-15.

43. Yolken RH, Torrey EF. Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 131-45.
45. de la Torre JC, Gonzalez-Dunia D, Cubitt B, Mallory M, Mueller-Lantzsch N, Grasser F et al. Detection of Borna disease virus antigen and RNA in human autopsy brain samples from neuropsychiatric patients. *Virology* 1996; 223: 272-82.
48. Salvatore M, Morzunov S, Schwemmler M, W Ian Lipkin and the Bornavirus Study Group. Borna disease virus in brains of North American and European people with schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 1997; 349: 1813-4.
49. 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.

En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från Birgitta Evengård, Engelbrektskatan 4, S-114 32 Stockholm.

Summary

A known viral disease in animals is suspected in humans; BDV has been detected in cases of human neuropathy.

Birgitta Evengård, W Ian Lipkin

Läkartidningen 1997; 94: 4753-6

Borna disease virus (BDV) is a newly classified non-segmented neurotrophic negative-strand RNA virus with a worldwide distribution and affecting warm-blooded animals ranging from birds to primates. Infection may be asymptomatic or result in manifest disturbances of movement behaviour.

Although BDV has not been unequivocally implicated in any human disease, several reports have suggested relationship to exist between BDV infection and certain neuropsychiatric syndromes including affective disorders, chronic fatigue syndrome, and schizophrenia. Moreover, at least one centre has initiated a trial of antiviral therapy in patients with affective disorders attributable to BDV. The article consists in a review of recent advances in the molecular biology, pathogenesis and epidemiology of BDV, and an outline of anticipated directions for future research.

Correspondence: Associate Professor Birgitta Evengård, Engelbrektskatan 4, S-114 32 Stockholm.



Särtryck av serien om

VÅLD
och

AGGRESSIVITET

Många människor uppfattar våldet som en av de största hälsoriskerna. Våldet möter läkare från olika specialiteter på skilda nivåer inom vården. Det kan också drabba dem själva.

Under 1994-95 publicerade *Läkartidningen* 26 artiklar som tillsammans gav ett brett medicinskt perspektiv på ämnet våld och aggressivitet. De har nu samlats i ett 84-sidigt häfte som kan beställas med kupongen nedan.

Pris 95 kronor. Vid 11-50 ex 95 kronor, vid högre upplagor 80 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Våld

Namn

Adress

Postnummer/Postadress

Insändes till *Läkartidningen*,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet »Våld»

Telefax 08-20 76 19