

Stellungnahme der Gesellschaft für Virologie (GfV) und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) zu humanen Infektionen mit dem Borna disease virus 1 (BoDV-1)

27.03.18

Einleitung & aktuelle humane Fälle

Das klassische Borna disease virus 1 (BoDV-1, früher BDV; Spezies *Mammalian 1 orthobornavirus*; Familie *Bornaviridae*) ist der Erreger der Borna'schen Krankheit, einer schweren und oftmals tödlichen neurologischen Erkrankung, die vornehmlich bei Pferden und Schafen auftritt. BoDV-1 ist verwandt mit dem Bornavirus der Hörnchen (variegated squirrel bornavirus 1, VSBV-1; Spezies *Mammalian 2 orthobornavirus*), das in Einzelfällen bei Züchtern exotischer Hörnchen als Verursacher einer tödlichen Entzündung des Gehirns (Enzephalitis) beschrieben wurde [1]. Inwiefern beim Menschen BoDV-1-Infektionen auftreten und mit welchen Krankheitsbildern diese Infektionen gegebenenfalls assoziiert sind, ist bis heute Gegenstand kontroverser Diskussionen [2-4].

Jetzt wurden erstmals BoDV-1-Infektionen des Menschen zweifelsfrei nachgewiesen. Untersuchungen des Friedrich-Loeffler-Instituts (FLI) in Zusammenarbeit mit verschiedenen Universitätskliniken und weiteren wissenschaftlichen Einrichtungen identifizierten BoDV-1 als offensichtlichen Auslöser schwerer Enzephalitiden beim Menschen. Die Erkrankung trat bei drei Empfängern von Spenderorganen eines einzelnen postmortalen Organspenders auf. Zwei der Organempfänger verstarben im weiteren Verlauf. Darüber hinaus wurde eine BoDV-1-Infektion in zwei weiteren voneinander unabhängigen Todesfällen mit Symptomen einer akuten Enzephalitis nachgewiesen [5].

Epidemiologie des BoDV-1

Das Virus tritt regional begrenzt auf. Sein Vorkommen ist nach heutigem Wissensstand auf Teile Ost- und Süddeutschlands, Österreichs, der Schweiz und Lichtensteins beschränkt. Sein natürliches Reservoir ist die Feldspitzmaus (*Crocidura leucodon*), ein Vertreter der Ordnung Insektenfresser und somit nicht näher verwandt mit Nagern wie Hausmaus oder Ratte. Ob BoDV-1 weitere, mit der Feldspitzmaus verwandte Arten als Reservoir dienen ist bisher nicht bekannt. In Feldspitzmäusen etabliert das Virus lebenslang persistierende Infektionen des gesamten Organismus, ohne dass es zu einer Erkrankung des Wirtes kommt. Die Virusausscheidung kann über Urin und Speichel erfolgen [6, 7]. Gelegentlich kommt es zur Übertragung von BoDV-1 auf andere Säugetiere, sogenannte Fehlwirte, bei denen es zum Ausbruch der Borna'schen Krankheit kommen kann. Vor allem Pferde und Schafe sind für

die Erkrankung empfänglich. Im Gegensatz zur Feldspitzmaus ist die Infektion bei Fehlwirten weitgehend auf das zentrale Nervensystem beschränkt. Nach derzeitigem Stand des Wissens wird das Virus von Fehlwirten nicht ausgeschieden und ist auch in ihrem Blut allenfalls in äußerst geringen Mengen nachweisbar. Eine Übertragung des Virus von infizierten Pferden oder Schafen auf andere Säugetiere wurde bisher nicht nachgewiesen.

Die jetzt beim Menschen festgestellten BoDV-1-Infektionen lassen, ähnlich wie die Borna'sche Krankheit bei anderen Fehlwirten, einen regionalen Zusammenhang mit dem Vorkommen von BoDV-1 erkennen. Alle Patienten sowie der Organspender stammen aus einem der bekannten Verbreitungsgebiete des BoDV-1. Zudem weist das Erbgut der bei ihnen festgestellten BoDV-1-Stämme die jeweils höchste Übereinstimmung mit Stämmen auf, die von Pferden und Spitzmäusen aus der jeweiligen Herkunftsregion der Erkrankten bzw. des Organspenders stammen. Auf welchem Übertragungsweg die nicht Transplantations-assoziierten Infektionen stattgefunden haben, ist bisher unklar. Ein direkter oder indirekter Kontakt mit infizierten Spitzmäusen oder ihren Ausscheidungen kann nicht ausgeschlossen werden. Eine Virusausscheidung durch infizierte Menschen konnte mit den bisher eingesetzten Nachweismethoden nicht dokumentiert werden. Es muss daher weiterhin davon ausgegangen werden, dass eine natürliche Übertragung von Mensch zu Mensch nicht stattfindet. Im Sonderfall des Organspenders wurde jedoch die nosokomiale Übertragung durch die Transplantation von Niere und Leber nachgewiesen.

Abgrenzung zu in der Vergangenheit diskutierten Nachweisen humaner BoDV-1-Infektionen

Seit den 1980er Jahren wurde in einer Reihe publizierter Arbeiten berichtet, dass weltweit ein großer Teil der menschlichen Bevölkerung (bis zu 30%) mit BoDV-1 infiziert sei und die Infektion mit einer großen Bandbreite neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder assoziiert sein könnte [8]. Die zugrunde liegenden Daten basierten zum einen auf dem Nachweis viraler RNA in Blutproben mittels hochsensitiver, jedoch äußerst kontaminationsanfällig, sogenannter „nested PCR“ Verfahren. Zum anderen wurde der Nachweis von Virusantigenen und von gegen das Virus gerichteten Antikörpern in Serumproben beschrieben, zumeist basierend auf unzureichend validierten ELISA-Verfahren. In Einzelfällen wurde auch über die Isolierung des Virus in Zellkulturen berichtet. Rückblickend muss jedoch davon ausgegangen werden, dass diese vermeintlichen BoDV-1 Nachweise auf verschiedene Laborartefakte und nicht auf tatsächliche BoDV-1-Infektionen zurückzuführen sind. Durch die Analyse von Genomsequenzen konnte retrospektiv gezeigt werden, dass die damaligen Virusisolate und RNA-Nachweise aus menschlichen Proben mit höchster Wahrscheinlichkeit die Folge von Kontaminationen mit Laborstämmen des BoDV-1 waren [9]. Eine Validierung der damals für den Antigen- und Antikörpernachweis im menschlichen

Serum verwendeten serologischen Methoden, wie sie heute für akkreditierte Nachweisverfahren beim Menschen generell gefordert wird, ist bis heute nicht erfolgt.

Die jetzt festgestellten akuten Fälle unterscheiden sich deutlich von dem damals skizzierten Bild eines weit verbreiteten, endemischen BoDV-1-Infektionsgeschehens beim Menschen. Sie zeichnen sich durch einen epidemiologischen Bezug zum Virusreservoir, das fulminante und klar umschriebene Krankheitsbild, sowie den absolut eindeutigen und übereinstimmenden Nachweis der Infektion mit verschiedenen unabhängigen Methoden des direkten und indirekten Virusnachweises aus. Dabei zeigen sie sehr große Ähnlichkeit mit der Borna'schen Krankheit bei Pferd und Schaf sowie mit humanen VSBV-1-Infektionen bei Haltern exotischer Hörnchen in Deutschland. Die neuen Fälle stellen daher keine Bestätigung der in der Vergangenheit veröffentlichten Studien zum weit verbreiteten Vorkommen von BoDV-1-Infektionen beim Menschen dar.

Diagnostik von BoDV-1-Infektionen beim Menschen

Bei akut Erkrankten und an der Infektion verstorbenen Menschen lässt sich die BoDV-1 Infektion mit den heute zur Verfügung stehenden molekularen und serologischen Untersuchungsmethoden mit sehr großer Sicherheit nachweisen. In den fünf bisher bekanntgewordenen akuten Fällen konnten hohe Konzentrationen Bornavirus-spezifischer Antikörper im Blut der Patienten nachgewiesen werden. Bei allen verstorbenen Patienten wurden zudem im Gehirn und anderen Bereichen des zentralen Nervensystems sehr große Mengen der viralen Erbinformation (RNA) mittels RT-PCR, „next generation sequencing“ und *in situ* Hybridisierungsverfahren festgestellt. Eine zweifelsfreie Bestätigung der BoDV-1 Infektion konnte auch durch den direkten immunhistochemischen Nachweis von Bornavirus-Antigen im Gehirn der verstorbenen Patienten erbracht werden. Bei zwei immunsupprimierten Patienten konnte darüber hinaus Virusgenom in der Niere detektiert werden. Im Gegensatz dazu war BoDV-1 RNA mit denselben Nachweisverfahren im Blut der akut infizierten Patienten nicht oder nicht sicher nachweisbar. Auch im Liquor wurden keine oder nur geringe Kopienzahlen des BoDV-1 Genoms festgestellt.

Ob und in welchem Umfang darüber hinaus subakute, klinisch unauffällige BoDV-1-Infektionen des Menschen auftreten, ist aufgrund bisher fehlender für diesen Zweck validierter Diagnostikverfahren nicht mit ausreichender Sicherheit zu beantworten. Es ist weiterhin unklar, in welchen Fällen eine schwach-positive Reaktivität in serologischen Testverfahren eine tatsächliche Infektion oder Exposition mit BoDV-1 widerspiegelt. Die Verlässlichkeit der derzeit von einigen Diagnostiklaboren zum Antigen- und Antikörpernachweis eingesetzten ELISA-Systeme konnte bislang nicht unabhängig validiert werden. Ohne eine solche unabhängige Validierung ist von einem Einsatz dieser Testsysteme

abzuraten. Der Nachweis der BoDV-1-Infektion sollte prinzipiell nur bei konkretem Krankheitsverdacht und unter fachärztlicher Aufsicht in akkreditierten humanvirologischen Laboren mit entsprechender Expertise in der Bornavirus-Diagnostik erfolgen, um eine umfassende und kritische Interpretation der Laborergebnisse sicherzustellen.

Antivirale Therapie

Zurzeit gibt es keine zugelassene antivirale Therapie gegen Bornavirus-Infektionen beim Menschen. Experimentell konnte gezeigt werden, dass der für andere Viruserkrankungen zugelassene antivirale Wirkstoff Ribavirin sowohl in infizierten Zellkulturen als auch in Tiermodellen eine Wirksamkeit gegen BoDV-1 und andere Bornaviren aufweist [10-12]. Gleiches konnte im Rahmen einer kürzlich veröffentlichten Arbeit in Zellkulturansätzen für den verwandten Wirkstoff Favipiravir (T-705) gezeigt werden [13]. Erfahrungen aus Tiermodellen liegen für T-705 bisher nicht vor. Eine Studie aus dem Jahr 1997 berichtet über die vermeintliche Wirksamkeit von Amantadin gegen das BoDV-1 in Zellkultur [14]. Diese Ergebnisse konnten in der Folge jedoch von verschiedenen anderen Arbeitsgruppen nicht bestätigt werden [15-17]. Ein wissenschaftlicher Beweis für die Wirksamkeit von Amantadin gegen Bornaviren steht somit aus.

Bedeutung und Konsequenzen

Es ist davon auszugehen, dass es sich bei den jetzt beschriebenen zoonotischen BoDV-1-Infektionen des Menschen um sehr seltene Einzelfälle handelt. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass im Zuge verbesserter Diagnostikmethoden und erhöhter Sensibilisierung behandelnder Ärzte durch die Bekanntmachung der humanen Infektionsfälle in Zukunft weitere Fälle identifiziert werden. Infektionen mit BoDV-1 sind vor allem innerhalb der bekannten Verbreitungsgebiete des Virus und bei potentiell direktem oder indirektem Kontakt zum Virusreservoir zu erwarten.

Bei der erstmalig beschriebenen Übertragung durch einen unerkannt infizierten Organspender handelt es sich nach übereinstimmender Einschätzung der beteiligten Einrichtungen und des Robert Koch-Instituts (RKI) um einen äußerst seltenen Einzelfall. Eine Routine-Diagnostik von möglichen Organspendern wird aufgrund dieses Umstands und nicht zuletzt in Anbetracht bislang fehlender validierter Nachweisverfahren für die Erkennung klinisch unauffälliger BoDV-1-Infektionen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht empfohlen.

Forschungsbedarf und laufende Forschung

Während die eindeutige Diagnose von BoDV-1-Infektionen bei schwer Erkrankten und bei Verstorbenen zuverlässig möglich ist, besteht aktuell großer Forschungsbedarf bei der Optimierung und Validierung einer sicheren Bornavirus-Diagnostik im Frühstadium der Infektion. Darüber hinaus sind detailliertere Erkenntnisse zur Epidemiologie der Infektionen notwendig. Dies umfasst die präzise Erfassung des Verbreitungsgebietes des Virus in seinem Reservoir, die Identifikation potentieller weiterer Reservoirwirte sowie die Aufklärung potenzieller Übertragungswege auf den Menschen. Systematische retro- und prospektive Untersuchungen bei ungeklärten Enzephalitisfällen, einschließlich Organempfängern, müssen die Frage klären, ob BoDV-1 über die aktuellen Einzelfälle hinaus eine Rolle als zoonotischer Erreger spielt und inwieweit immunsuppressive Therapien eine Disposition für die Krankheitsentstehung und den -verlauf darstellen. Weitere Arbeiten betreffen die Identifikation und klinische Erprobung antiviraler Substanzen mit Wirksamkeit gegen Bornaviren. Im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanzierten, interdisziplinären Projektes „Zoonotic Bornavirus Consortium“ (ZooBoCo; Teil des Nationalen Forschungsnetzes zoonotische Infektionskrankheiten) [18] wurden bereits in allen genannten Bereichen entsprechende Forschungsprojekte begonnen und werden nun weiter intensiviert.

Literaturquellen:

- [1] Hoffmann B, Tappe D, Höper D, Herden C, Boldt A, Mawrin C, et al. A variegated squirrel bornavirus associated with fatal human encephalitis. *The New England journal of medicine* 2015 Jul 9;373(2):154-62.
- [2] Hornig M, Briese T, Licinio J, Khabbaz RF, Altshuler LL, Potkin SG, et al. Absence of evidence for bornavirus infection in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *Molecular psychiatry* 2012 Jan 31;17(5):486-93.
- [3] Ludwig H. Essentials in bornavirus virology - an epilogue. *Apmis* 2008(124):94-7.
- [4] Stellungnahme der Gesellschaft für Virologie (GfV): Ist das Borna Disease Virus (BDV) ein humanpathogenes Agens? 2008 [cited March 19, 2018]; Available from: <http://www.gapinfo.de/gesundheitsamt/alle/seuche/infekt/viru/borna/gfv.htm>
- [5] Robert Koch Institut (RKI): Humane Infektionen mit dem Borna Disease Virus (BoDV-1). *Epidemiologisches Bulletin* 10/2018 [cited March 19, 2018]; Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/10/Art_02.html
- [6] Nobach D, Bourg M, Herzog S, Lange-Herbst H, Encarnacao JA, Eickmann M, et al. Shedding of infectious Borna disease virus 1 in living bicolored white-toothed shrews. *PloS one* 2015;10(8):e0137018.
- [7] Dürrwald R, Kolodziejek J, Weissenböck H, Nowotny N. The bicolored white-toothed shrew *Crocidura leucodon* (HERMANN 1780) is an indigenous host of mammalian Borna disease virus. *PloS one* 2014;9(4):e93659.
- [8] Chalmers RM, Thomas DR, Salmon RL. Borna disease virus and the evidence for human pathogenicity: a systematic review. *Qjm* 2005 Apr;98(4):255-74.
- [9] 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. *Reviews in medical virology* 2007 May-Jun;17(3):181-203.

- [10] Lee BJ, Matsunaga H, Ikuta K, Tomonaga K. Ribavirin inhibits Borna disease virus proliferation and fatal neurological diseases in neonatally infected gerbils. *Antiviral research* 2008 Dec;80(3):380-4.
- [11] Jordan I, Briese T, Averett DR, Lipkin WI. Inhibition of Borna disease virus replication by ribavirin. *J Virol* 1999 Sep;73(9):7903-6.
- [12] Solbrig MV, Schlaberg R, Briese T, Horscroft N, Lipkin WI. Neuroprotection and reduced proliferation of microglia in ribavirin-treated bornavirus-infected rats. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2002 Jul;46(7):2287-91.
- [13] Tokunaga T, Yamamoto Y, Sakai M, Tomonaga K, Honda T. Antiviral activity of favipiravir (T-705) against mammalian and avian bornaviruses. *Antiviral research* 2017 Jul;143:237-45.
- [14] 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 Jan 18;349(9046):178-9.
- [15] Cubitt B, de la Torre JC. Amantadine does not have antiviral activity against Borna disease virus. *Archives of virology* 1997;142(10):2035-42.
- [16] Hallensleben W, Zocher M, Staeheli P. Borna disease virus is not sensitive to amantadine. *Archives of virology* 1997;142(10):2043-8.
- [17] Stitz L, Planz O, Bilzer T. Lack of antiviral effect of amantadine in Borna disease virus infection. *Medical microbiology and immunology* 1998 Mar;186(4):195-200.
- [18] ZooBoCo. [cited March 19, 2018]; Available from: <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/zooboco-6833.php>

Autoren:

Dr. Dennis Rubbenstroth
Institut für Virologie, Fakultät für Medizin der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg und
Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Dr. Martin Schwemmler
Institut für Virologie, Fakultät für Medizin der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg und
Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Dr. Martin Beer
Institut für Virusdiagnostik, Friedrich Loeffler Institut (FLI), Greifswald-Insel Riems

Prof. Dr. Armin Ensser
Virologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. Hartmut Hengel
Institut für Virologie, Fakultät für Medizin der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg und
Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Dr. Barbara Schmidt
Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Regensburg

Prof. Dr. Jonas Schmidt-Chanasit
Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin (BNITM), Hamburg

Prof. Dr. Thomas Vahlenkamp
Institut für Virologie, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig