



Udział infekcji wirusem Borna w patogenezie schizofrenii

The Borna disease virus (BDV) infections in the pathogenesis of schizophrenia

TADEUSZ PIETRAS*

Z Kliniki Pneumonologii i Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy jest próba omówienia prawdopodobnego związku pomiędzy okołoporodowymi infekcjami wirusem Borna a późniejszymi zachorowaniami na schizofrenię.

Poglądy. Wirus Borna jest jednoniciowym, niesegmentowanym wirusem RNA o ujemnej polarności replikującym się bez cytolizy komórek w ośrodkowym układzie nerwowym. Wirus ten jest przyczyną powikłań neurologicznych u koni i u owiec. Na związek pomiędzy przebytą infekcją wirusem Borna a zaburzeniami psychicznymi i zaburzeniami zachowania wskazują liczne opublikowane badania z wykorzystaniem technik biologii molekularnej i technik serologicznych. Publikowane są również badania wskazujące na powiązania pomiędzy zakażeniem wirusem a objawami zarówno schizofrenii, jak i choroby afektywnej dwubiegunowej. Infekcja wirusem w okresie okołoporodowym u szczurów wywołuje podobne zmiany w mózgach zwierząt, jakie obserwuje się u ludzi w przebiegu chorób neurodevelopmentalnych, takich jak autyzm czy schizofrenia.

Wnioski. Okołoporodowa infekcja wirusem Borna jest czynnikiem ryzyka zachorowania na schizofrenię i na chorobę afektywną dwubiegunową.

SUMMARY

Objectives. An attempt was made in the study to discuss a probable relationship between neonatal infection with the Borna disease virus (BDV) and the onset of schizophrenia in later life.

Review. The BDV is a non-segmented, single-stranded, highly neurotropic RNA virus of negative-polarity with non-cytolytic replication in the central nervous system. The virus is the cause of neurological complications primarily in horses and sheep. An association between the history of BDV infection on the one hand and psychiatric disorders or behavioral disturbances on the other has been suggested by numerous serologic and molecular studies. Some publications indicate a relationship between infection with the BDV and clinical symptoms of not only schizophrenia, but also bipolar affective disorder. The damage produced in the rat brain by neonatal BDV infection is similar to that seen in humans in the course of some neurodevelopmental disorders, e.g. autism or schizophrenia.

Conclusion. The perinatal BDV infection is a probable risk factor for schizophrenia and bipolar affective disorder.

Słowa kluczowe: schizofrenia / wirus Borna

Key words: schizophrenia / Borna disease virus (BDV)

Schizofrenia stanowi polietiologiczny zespół rozwijający się zazwyczaj u młodych dorosłych [1]. Hipoteza neurorozwojowa schizofrenii zakłada, że u podstawy zaburzenia leży nieprawidłowy rozwój ośrodkowego układu nerwowego ujawniający się w okresie redukcji połączeń synaptycznych (tzw. trzebieży neuronów). Spośród wielu czynników warunkujących nieprawidłowy rozwój mózgowia wymienić należy czynniki genetyczne i środowiskowe. Wśród czynników środowiskowych ważną rolę odgrywają infekcje wirusowe uszkadzające rozwój mózgu w życiu płodowym. Rozwój ten u osób chorych na schizofrenię zaburzony jest zazwyczaj w stopniu minimalnym, stąd pierwsze objawy choroby rozwijają się zazwyczaj w okresie trzebieży neuronów, pod koniec okresu dojrzewania i we wczesnej dorosłości [2]. Bardziej złożone zaburzenia rozwoju mózgu (w tym pochodzenia infekcyjnego) są przyczyną upośledzenia umysłowego lub zabu-

rzeń z kręgu autystycznego i rozwijają się przed okresem dojrzewania [2, 3].

Wykazano, że infekcje wirusowe w okresie prenatalnym są czynnikiem ryzyka wystąpienia psychozy schizofrenicznej w okresie dojrzewania i później [2, 3]. Związek pomiędzy występowaniem infekcji wirusowych w okresie ciąży a schizofrenią u dzieci wykazano dla wirusa grypy [4], wirusa *herpes simplex* typu I [5] oraz dla retrowirusów [6, 7]. Szczególną rolę w patogenezie wielu chorób psychicznych przypisuje się sekwencjom endogennych wirusów (głównie retrowirusów) [8]. Sekwencje te stanowią aż 8% genomu człowieka i odpowiedzialne są za translokacje materiału genetycznego [8]. Odegrały one prawdopodobnie ważną rolę w ewolucji człowieka. O związku schizofrenii z infekcjami okołонатalnymi mogą pośrednio świadczyć fluktuacje w zapadalności na tę chorobę u osób urodzonych w różnych porach roku i różnych miesiącach [9]. Hipoteza

* Autor oświadcza, że przygotowywanie pracy nie wiązało się ze współpracą stwarzającą konflikt interesów.

o związku zakażeń wirusowych z zapadalnością na schizofrenię znana jest od dawna.

Jednym z wirusów podejrzewanych o udział w patogenezie części przypadków schizofrenii jest wirus Borna [10]. Wirus ten wydaje się szczególnie interesujący, gdyż podobnie jak wirus grypy, podejrzewany jest o udział nie tylko w patogenezie schizofrenii, lecz także choroby afektywnej dwubiegunowej i autyzmu [10]. Celem artykułu jest przegląd wiedzy na temat udziału wirusa Borna w patogenezie chorób psychicznych, ze szczególnym uwzględnieniem schizofrenii.

BIOLOGICZNE WŁAŚCIWOŚCI WIRUSA BORNA

Wirus Borna należy do neurotropowych wirusów z rodziny *Bornaviridae* rzędu *Mononegavirales* [11, 12, 13]. Do rzędu tego zalicza się blisko spokrewnione wirusy typu (-)RNA z rodzin *Bornaviridae*, *Filoviridae*, *Paramyxoviridae* i *Rhabdoviridae*. Rodziny te łączy jednosegmentowy genom RNA, ułożenie genów, komplementarność końców 3' i 5', obecność na końcu 3' sekwencji promotorowej dla syntezy mRNA, wreszcie obecność w wirionie wirusowo specyficznej polimerazy RNA zależnej od RNA (replikazy) [11, 12, 13].

Wirus Borna wyizolowano w Niemczech, w Saksonii, w mieście Borna, od chorych koni. Genom wirusa Borna zbudowany jest z jednoniciowego i ciągłego RNA o ujemnej polarności [11, 12, 13]. Genom zawiera 8,9 tysięcy zasad i wykazuje znaczny stopień homologii z wirusami z rodzin *Rhabdoviridae* (do której należy neurotropowy wirus wścieklizny) i *Paramyxoviridae* [11, 12, 13]. RNA wirusa koduje następujące białka (podane w kolejności od końca 3' do końca 5' RNA): białko p40 (białko N), białko p10, białko p24 (białko P-fosfoproteiny), glikoproteinę gp18, białko p67 (białko G) i białko p190 (polimerazę RNA zależną od RNA – replikazę) [11, 12, 13]. Białko p40 charakteryzuje się podobną sekwencją do replikazy i świadczy o bliskim pokrewieństwie wirusa Borna z radowirusami i myksowirusami. Wirus Borna namnaża się w jąderku, co odróżnia go od innych wirusów z rzędu *Mononegavirales* [11, 12, 13]. Wiriony wirusa Borna są kuliste (o symetrii ikosaedralnej) i mają średnicę od 50 do 100 nm [11, 12, 13]. Wirus dostaje się do komórki drogą endocytozy dzięki powierzchniowym glikoproteinom kodowanym przez genom wirusa [11, 12, 13].

Gospodarzami wirusa Borna są zwierzęta stałocieplne, w tym ptaki i ssaki [11, 12, 13]. Naturalny rezerwuuar wirusa dla człowieka stanowią prawdopodobnie konie [11, 12, 13]. Wirus ten u koni i owiec wywołuje postępującą i śmiertelną encefalomiopatię [11, 12, 13]. Śmiertelność zakażenia wirusem Borna u koni wynosi od 80% do 100%, u owiec natomiast ok. 50% [11, 12, 13]. U pozostałych gatunków zwierząt, w tym u człowieka, infekcja wirusem jest najczęściej bezobjawowa. Wirus Borna nie należy do wirusów cytotatycznych dla komórek. Po wtargnięciu do organizmu wędruje wzdłuż aksonów do opuszki węchowej, a stamtąd rozprzestrzenia się do hipokampa i do układu limbicznego [11, 12, 13]. Należy zwrócić uwagę, że namnaża się w tych strukturach mózgowia, których minimalne uszkodzenie wiąże się z objawami chorób psychicznych.

ZWIĄZEK POMIĘDZY SCHIZOFRENIĄ A INFEKCJĄ WIRUSEM BORNA

Pierwsze doniesienia o występowaniu przeciwciał przeciwko białkom wirusa Borna u chorych na schizofrenię pojawiły się w pracach Bechtera i wsp. [14, 15] i oraz Bode i wsp. [16]. Pracę wskazującą na wyraźny związek pomiędzy infekcją wirusem Borna a zapadalnością na schizofrenię opublikowano w roku 1995 [17]. U 14,4% pacjentów chorych na schizofrenię (wobec 0% w grupie kontrolnej) wykryto, metodą *Western Blot*, przeciwciała przeciwko więcej niż jednemu antygenowi białkowemu wirusa Borna [17]. W 1997 r. ten sam zespół badaczy opublikował pracę, w której wykazał związek pomiędzy objawami negatywnymi schizofrenii a obecnością przeciwciał przeciwko antygenom wirusa Borna [18]. W 1997 r. Kubo i wsp. [19] wykazali, z kolei, brak związku pomiędzy obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi Borna i zachorowaniami na schizofrenię w populacji japońskiej. W tymże samym roku Richt i wsp. [20] wykazali brak związku pomiędzy obecnością RNA wirusa Borna w leukocytach krwi obwodowej a zachorowaniem na schizofrenię. Z powodu rozbieżnych doniesień w 1997 r. powołano *Borna Study Group* celem oceny związków pomiędzy zachorowaniem na schizofrenię i chorobę afektywną dwubiegunową a infekcją wirusem Borna [21]. Również w 1997 r. Iwahashi i wsp. wykazali obecność przeciwciał przeciwko antygenom wirusa Borna, jak również obecność RNA w leukocytach krwi obwodowej u 45% chorych na schizofrenię (67 osób) wobec 0% w grupie kontrolnej (26 osób) [22]. Ten sam zespół wykazał, że objawy negatywne w przebiegu psychozy schizofrenicznej korelują z obecnością przeciwciał przeciwko antygenowi p24 wirusa Borna [23]. Iwata i wsp. [24] porównywali obecność RNA kodującego białko p24 wirusa Borna u 49 osób chorych na chorobę afektywną dwubiegunową, 77 chorych na schizofrenię i 84 osób kontrolnych. Rozpoznanie chorób sformułowano z wykorzystaniem kryteriów DSM-IV. Stwierdzono, że u 2% osób z grupy kontrolnej, u 4% osób chorych na schizofrenię i u 4% osób chorych na chorobę afektywną dwubiegunową stwierdza się obecność RNA wirusa kodujące konserwatywne ewolucyjnie białko p24. Różnice pomiędzy zdrowymi i chorymi okazały się istotne statystycznie [24]. Chen i wsp. [25] w 1999 r. wykazali, że na Tajwanie 12,1% chorych na schizofrenię lub depresję oraz 2,9% w grupie kontrolnej miało przeciwciała przeciwko wirusowi Borna. Różnica w częstości zakażenia okazała się istotna statystycznie na poziomie istotności $p < 0,001$ [25]. Yamaguchi i wsp. potwierdzili związek pomiędzy obecnością przeciwciał przeciwko wirusowi Borna a schizofrenię i chorobą afektywną dwubiegunową w populacji japońskiej [26, 27]. W roku 2000 ukazała się praca wykazująca brak związku pomiędzy obecnością materiału genetycznego białek p24 i p40 wirusa Borna u imigrantów z Surinamu mieszkających w Holandii, a zachorowaniami na schizofrenię [28]. Należy jednak zwrócić uwagę na małą liczebność badanej grupy – 26 osób [27]. W 2001 r. Bode i wsp. wykazali, że specyficzne kompleksy immunologiczne z antygenami p24 i p40 wirusa Borna występują u 30% osób zdrowych i prawie u 100% chorych na schizofrenię lub chorobę afektywną dwubiegunową. Pracę wykonano na 3000 próbkach surowicy [28]. Zwraca uwagę znaczna

rozbieżność wyników uzyskanych przez omawianych autorów z pozostałymi pracami dotyczącymi częstości infekcji w populacji osób zdrowych i chorych [28]. W roku 2003 Terayama i wsp. oznaczali przeciwciała przeciwko białku p10 wirusa Borna u 32 pacjentów chorych na schizofrenię, u 33 na depresję i u 25 z grupy kontrolnej [29]. Autorzy stwierdzili, że 21,9% chorych na schizofrenię miało przeciwciała przeciwko białku p10, 27,3% u chorych na choroby afektywne i tylko u 4% w grupie kontrolnej [29]. Różnice pomiędzy chorymi a zdrowymi osobami były istotne statystycznie. Autorzy nie stwierdzili istotności różnicy w częstości występowania przeciwciał pomiędzy osobami chorymi na schizofrenię z nasilonymi objawami pozytywnymi i negatywnymi, oraz pomiędzy osobami chorymi na chorobę afektywną dwubiegunową i jednobiegunową [29]. W roku 2006 ukazała się praca porównująca występowania RNA kodującego białko p24 wirusa Borna u 19 osób chorych na chorobę afektywną dwubiegunową, 11 schizofrenię i u 30 zdrowych dawców [30]. Stwierdzono, że 33,33% chorych leczonych psychiatrycznie i 13,33% osób zdrowych miało wykrywalne RNA wirusa w leukocytach krwi obwodowej [30].

Na szczególną uwagę zasługuje praca polskich autorów opublikowana w 2002 r. przez Rybakowskiego i wsp. [31]. Autorzy wykonali pracę na grupie 946 chorych na różne choroby psychiatryczne, grupę kontrolną stanowiło 407 osób zdrowych [31]. Stwierdzono, że przeciwciała przeciwko białku p24 występowały u 2,4% chorych z zaburzeniami psychicznymi wobec 1,0% w grupie kontrolnej ($p = 0,1$) [31]. Nie wykazano związku pomiędzy zmiennymi demograficznymi a obecnością przeciwciał. Wykazano natomiast, że istnieje statystycznie istotna różnica w częstości występowania przeciwciał anty p24 pomiędzy chorymi ze świeżymi zachorowaniami, a dawnymi (10,2% wobec 1,6%, $p = 0,0003$) [31].

Istotny argument wspierający hipotezę o roli wirusa Borna w patogenezie schizofrenii i innych psychoz są prace nad izolowaniem wirusa z mózgu chorych osób [32, 33, 34, 35, 36]. W pracy Nakamury i wsp. wykazano, że w mózgach osób zmarłych chorych na schizofrenię ekspresje mRNA białka p40 stwierdzano głównie w płatach skroniowych, natomiast mRNA białka p24 w hipokampie, mózdku i w moście [36]. Autorzy zwrócili uwagę na śladową ekspresję genomu wirusa w mózgach osób chorych. Być może, utajona infekcja wirusem ośrodkowego układu może zmieniać strukturę i funkcje mózgu w typowy sposób dla różnych psychoz [35, 36]. Jest to jednak nadal słabo potwierdzona hipoteza.

PRÓBY WYTLUMACZENIA ZWIĄZKU POMIĘDZY INFEKCJĄ WIRUSEM BORNA A WYSTĘPOWANIEM CHORÓB PSYCHICZNYCH

Związek pomiędzy czynnikami egzogennymi i endogennymi działającymi na mózgowie w okresie okołoporodowym, a późniejszym występowaniem określonych fenomenów życia psychicznego u człowieka stanowi podstawę paradygmatu neurorozwojowego [1, 2, 3]. Paradygmat ten próbuje tłumaczyć wpływ czynników egzogennych i endogennych w okresie okołонатualnym na późniejsze występowanie określonych zachowań poprzez powstawanie trudno dostrzegalnych zmian w organizacji kory mózgu [1, 2, 3].

Znaczna zmiana w organizacji ośrodkowego układu nerwowego wywołuje najczęściej upośledzenie umysłowe lub zaburzenia o charakterze neurologicznym i ujawnia się wcześniej, zazwyczaj po urodzeniu się dziecka [1, 2, 3]. Niewielkie zmiany w strukturze mózgowia przejawiają się klinicznie dopiero w okresie dzieciństwa (np. autyzm, zespół Aspergera) [28, 29], lub wczesnej dorosłości (schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa) [1, 2, 3]. Nawet niektóre fenomeny życia psychicznego, uznane za prawidłowe, mają także uwarunkowania neurorozwojowe. Przykładem jest choćby orientacja seksualna u mężczyzn, która kształtuje się wskutek interakcji czynników genetycznych [37] i immunologicznej hipoandrogenizacji mózgu płodu (liczba starszych braci sprzyja ujawnieniu orientacji homoseksualnej) [38]. Także transseksualizm ujęty w klasyfikacji ICD-10 powstaje prawdopodobnie wskutek zmian neurorozwojowych mózgowia w okresie okołонатualnym [37, 38]. Również niektóre zaburzenia osobowości, takie jak np. osobowość dysocjalna, mają prawdopodobnie uwarunkowania neurorozwojowe [39]. Wirus Borna jest nieswoistym czynnikiem okołонатualnym sprzyjającym wielu zaburzeniom psychicznym i zaburzeniom zachowania, w tym schizofrenii [33], chorobie afektywnej dwubiegunowej [40], jak i autyzmowi [41]. Nie jest też jedynym wirusem wykazującym właściwości wywoływania dyskretnego uszkodzenia mózgowia sprzyjającego rozwojowi psychoz, wymienić tu należy choćby wirusa grypy [4], retrowirusy [6, 7, 8], czy wirusy z grupy *Herpes* [5]. Uszkodzenia mózgowia wywołane przez wirusy są prawdopodobnie mało specyficzne co do czynnika etiologicznego [2, 3]. Większe znaczenie posiada prawdopodobnie uszkodzenie określonej struktury mózgowia odpowiadającej za zaburzenia w zakresie określonych procesów poznawczych lub emocjonalnych, oraz rozległość tego uszkodzenia [42].

Wirus Borna namnaża się w jąderkach komórek opuszki węchowej, hipokampa i układu limbicznego [11, 12, 13]. Pierwotnie uważano, że wszystkie zmiany morfologiczne ośrodkowego układu nerwowego obserwowane u zwierząt i u ludzi w czasie infekcji wirusem Borna zależą od odpowiedzi komórkowej limfocytów gospodarza skierowanej przeciwko antygenom zakażonych komórek [11, 12, 13]. Wykazano, że uszkodzenie tkanek ośrodkowego układu nerwowego w przypadku infekcji wirusem Borna zależy od cytotoksycznych limfocytów CD8(+) [43, 44]. Uszkodzenie to odbywa się zarówno przez ziarnistości cytotoksyczne indukując apoptozę zakażonych komórek, jak i drogą uwalniania cytokin [43, 44]. Należy zwrócić uwagę, że zapalenie immunologiczne zależne od swoistej odpowiedzi komórkowej uszkadza neurony zakażone wirusem, czyli neurony w obrębie hipokampa i układu limbicznego. Właśnie te struktury mózgowia uszkodzone są w schizofrenii [45].

Ostatnio wykazano, że przetrwała, niecytotoxiczna infekcja wirusem Borna, zaburza indukowaną za pomocą neurotrofiny BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) fosforylację kinazy białkowej Erk, mimo prawidłowej ekspresji receptora dla BDNF – kinazy Trk [41, 46, 47]. W warunkach fizjologicznych połączenie się białka BDNF z receptorem Trk wywołuje dimeryzację receptora, aktywację jego kinazy tyrozynowej i fosforylację wielu białek, w tym Shc, Grb2, FRS2 i fosfolipazy C-g [41, 45, 47]. Z omawianych prac wynika, że wirus Borna hamuje oddziaływanie

hormon-receptor i przez to interferuje z zależną od neurotrofin plastycznością synaps, czyli zarówno z procesami tworzenia nowych połączeń synaptycznych, jak i ich redukcji. Kamitani i wsp. zauważyli, że białko p24 wirusa Borna łączy się z neuronalnym białkiem amfoteryną [48]. Amfoteryna o masie 30 kDa należy do białek o strukturze podobnej do chromatynowego białka HMG-1 [48]. Białka HMG, podobnie jak histony, regulują niespecyficznym upakowanie materiału genetycznego w chromatynie i jego aktywność transkrypcyjną. Amfoteryna, podobnie jak neurotrofiny, odpowiada prawdopodobnie za procesy synaptogenezy i tworzenie nowych połączeń w mózgowiu [48]. Zjawiska hamowania synaptogenezy przez wirus Borna mogą być odpowiedzialne za nieprawidłową trzebież neuronów w okresie kształtowania się dojrzałego mózgowia i za rozwój objawów schizofrenii [49]. Nie można zatem uszkodzenia mózgowia przez wirus Borna sprowadzić tylko do oddziaływania cytotoksycznych limfocytów CD8(+) na zakażone komórki [43, 44, 50].

Kolejną przesłanką sugerującą możliwy mechanizm oddziaływania wirusa Borna na powstawanie objawów chorób psychicznych jest wpływ infekcji wirusem na transmisję dopaminową. W 1996 r. Solbrig i wsp. zauważyli, że infekcja wirusem Borna u szczurów wywołuje objawy pozapiramidowe podobne do późnych dyskinez [51]. Wiąże się to z nasileniem wychwytu zwrotnego dopaminy i zmianami w powinowactwie do dopaminy i w gęstości receptorów dopaminowych w mózgowiu zwierząt [51]. Pletnikov i wsp. wykazali, z kolei, że płodowa infekcja wirusem Borna upośledza ośrodkową transmisję adrenergiczną i serotonergiczną w mózgach zwierząt [52]. Ten sam zespół autorów wykazał również, że infekcja wirusem u szczurów indukuje zwiększoną ekspresję białek receptorów serotoninowych 5-HT1(a) i 5-HT1(2a) w obrębie hipokampa, oraz zmniejszoną ekspresję w korze mózgu receptora 5-HT1(2a) i dopaminowego receptora D2 [53]. Zmiany receptorowe stwierdzono wyłącznie u zwierząt, stąd odnoszenie wyników badań do ludzi musi zachować ostrożność. Nie można jednak wykluczyć, że zmiany ośrodkowej transmisji serotoninowej i dopaminowej pod wpływem infekcji wirusem mogą być jednym z elementów patogenetycznych schizofrenii i depresji.

ZAKOŃCZENIE

Wirus Borna jest jednym z wielu czynników zaburzających w niewielkim stopniu rozwój mózgowia, co objawia się w okresie wczesnej dorosłości rozwojem psychozy schizofrenicznej. Zaburzenia rozwoju mózgu po infekcji wirusem Borna są czynnikiem ryzyka rozwoju nie tylko schizofrenii, lecz także choroby afektywnej dwubiegunowej i autyzmu. Sprowadzanie rozwoju tej ciężkiej choroby do czynników infekcyjnych wydaje się dużym uproszczeniem. Nie można jednak wykluczyć ich udziału. Zrozumienie udziału okołонатalnych infekcji wirusowych może przyczynić się do profilaktyki psychoz schizofrenicznych i w części przypadków do wdrożenia metod leczenia. Sprowadzanie rozwoju chorób psychicznych do infekcji wirusowych byłoby jednak znacznym nadużyciem, a wirus Borna stanowi prawdopodobnie tylko jeden z wielu czynników infekcyjnych sprzyjających rozwojowi choroby.

PIŚMIENNICTWO

- Lipska BK, Weinberger DR. A neurodevelopmental model of schizophrenia: neonatal disconnection of the hippocampus. *Neurotox Res* 2002; 4: 469–75.
- Verdoux H. Perinatal risk factors for schizophrenia: how specific are they? *Curr Psychiatry Rep* 2004; 6: 162–7.
- Koponen H, Rantakallio P, Veijola J, Jones P, Jokelainen J, Isohanni M. Childhood central nervous system infections and risk for schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 9–13.
- Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, Babulas VP, Susser ES. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 774–80.
- Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Cole S, Krivogorsky B, Yolken RH. Infection with herpes simplex virus type 1 is associated with cognitive deficits in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 588–93.
- Karlsson H, Bachmann S, Schroder J, McArthur J, Torrey EF, Yolken RH. Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4634–9.
- Karlsson H, Schroder J, Bachmann S, Bottmer C, Yolken RH. HERV-W-related RNA detected in plasma from individuals with recent-onset schizophrenia or schizoaffective disorder. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 12–3.
- Kim TH, Jeon YJ, Yi JM, Kim DS, Huh JW, Hur CG, Kim HS. The distribution and expression of HERV families in the human genome. *Mol Cell* 2004; 18: 87–93.
- Altamura AC, Bassetti R, Bocchio L, Santini A, Mundo E. Season of birth and inflammatory response system in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 879–80.
- Carrion-Baralt JR, Fuentes-Rivera Z, Schmeidler J, Silverman JM. A case-control study of the seasonality effects on schizophrenic births on a tropical island. *Schizophr Res* 2004; 71: 145–53.
- Cubitt B, de la Torre JC. Borna disease virus (BDV), a non-segmented RNA virus, replicates in the nuclei of infected cells where infectious BDV ribonucleoproteins are present. *J Virol* 1994; 68: 1371–81.
- Cubitt B, Ly C, de la Torre JC. Identification and characterization of a new intron in Borna disease virus. *J Gen Virol* 2001; 82: 641–6.
- Perez M, Sanchez A, Cubitt B, Rosario D, de la Torre JC. A reverse genetics system for Borna disease virus. *J Gen Virol* 2003; 84: 3099–104.
- Bechter K, Schüttler R, Herzog S. Case of neurological and behavioral abnormalities: due to Borna disease virus encephalitis? *Psychiatry Res* 1992; 42: 193–6.
- Bechter K, Schüttler R, Herzog S. Borna disease virus: possible causal agent in psychiatric and neurological disorders in two families. *Psychiatry Res* 1992; 42: 291–4.
- Bode L, Ferszt R, Czech G. Borna disease virus infection and affective disorders in man. *Arch Virol Suppl* 1993; 7: 159–67.
- Waltrip RW 2nd, Buchanan RW, Summerfelt A, Breier A, Carpenter WT Jr, Bryant NL, Rubin SA, Carbone KM. Borna disease virus and schizophrenia. *Psychiatry Res* 1995; 56: 33–44.
- Waltrip RW 2nd, Buchanan RW, Carpenter WT Jr, Kirkpatrick B, Summerfelt A, Breier A, Rubin SA, Carbone KM. Borna disease virus antibodies and the deficit syndrome of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 23: 253–7.
- Kubo K, Fujiyoshi T, Yokoyama MM, Kamei K, Richt JA, Kitz B, Herzog S, Takigawa M, Sonoda S. Lack of association of Borna disease virus and human T-cell leukemia virus type 1 infections with psychiatric disorders among Japanese patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 189–94.
- Richt JA, Alexander RC, Herzog S, Hooper DC, Kean R, Spitsin S, Bechter K, Schüttler R, Feldmann H, Heiske A, Fu ZF,

- Dietzschold B, Rott R, Koprowski H. Failure to detect Borna disease virus infection in peripheral blood leukocytes from humans with psychiatric disorders. *J Neurovirol* 1997; 3: 174–8.
21. Salvatore M, Morzunov S, Schwemmler M, Lipkin WI. Borna disease virus in brains of North American and European people with schizophrenia and bipolar disorder. *Bornavirus Study Group. Lancet* 1997; 349: 1813–4.
 22. Iwahashi K, Watanabe M, Nakamura K, Suwaki H, Nakaya T, Nakamura Y, Takahashi H, Ikuta K. Clinical investigation of the relationship between Borna disease virus (BDV) infection and schizophrenia in 67 patients in Japan. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96: 412–5.
 23. Iwahashi K, Watanabe M, Nakamura K, Suwaki H, Nakaya T, Nakamura Y, Takahashi H, Ikuta K. Positive and negative syndromes, and Borna disease virus infection in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1998; 37: 59–64.
 24. Iwata Y, Takahashi K, Peng X, Fukuda K, Ohno K, Ogawa T, Gonda K, Mori N, Niwa S, Shigetani S. Detection and sequence analysis of Borna disease virus p24 RNA from peripheral blood mononuclear cells of patients with mood disorders or schizophrenia and of blood donors. *J Virol* 1998; 72: 10044–9.
 25. Chen CH, Chiu YL, Wei FC, Koong FJ, Liu HC, Shaw CK, Hwu HG, Hsiao KJ. High seroprevalence of Borna virus infection in schizophrenic patients, family members and mental health workers in Taiwan. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 33–8.
 26. Yamaguchi K, Sawada T, Naraki T, Igata-Yi R, Shiraki H, Horii Y, Ishii T, Ikeda K, Asou N, Okabe H, Mochizuki M, Takahashi K, Yamada S, Kubo K, Yashiki S, Waltrip RW 2nd, Carbone KM. Detection of Borna disease virus-reactive antibodies from patients with psychiatric disorders and from horses by electrochemiluminescence immunoassay. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 696–700.
 27. Selten JP, van Vliet K, Pleyte W, Herzog S, Hoek HW, van Loon AM. Borna disease virus and schizophrenia in Surinamese immigrants to the Netherlands. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2000; 189: 55–7.
 28. 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: 481–91.
 29. Terayama H, Nishino Y, Kishi M, Ikuta K, Itoh M, Iwahashi K. Detection of anti-Borna Disease Virus (BDV) antibodies from patients with schizophrenia and mood disorders in Japan. *Psychiatry Res* 2003; 120: 201–6.
 30. Miranda HC, Nunes SO, Calvo ES, Suzart S, Itano EN, Watanabe MA. Detection of Borna disease virus p24 RNA in peripheral blood cells from Brazilian mood and psychotic disorder patients. *J Affect Disord* 2006; 90: 43–7.
 31. Rybakowski F, Sawada T, Yamaguchi K, Rajewski A, Rybakowski J. Borna Disease Virus – reactive antibodies in Polish psychiatric patients. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR642–CR646.
 32. de la Torre JC, Gonzalez-Dunia D, Cubitt B, Mallory M, Mueller-Lantzsch M, Grasser FA, Hansen LA, Masliah E. Detection of Borna disease virus antigen and RNA in human autopsy brain samples from neuropsychiatric patients. *Virology* 1996; 223: 272–82.
 33. Haga S, Motoi Y, Ikeda K, Group JBS. Borna disease virus and neuropsychiatric disorders. *Lancet* 1997; 350: 592–93.
 34. Haga S, Yoshimura M, Motoi Y, Arima K, Aizawa T, Ikuta K, Tashiro M, Ikeda K. Detection of Borna disease virus genome in normal human brain tissue. *Brain Res* 1997; 770: 307–9.
 35. Salvatore M, Morzunov S, Schwemmler M, Lipkin WI, Group BS. Borna disease virus in brains of North American and European people with schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 1997; 349: 1813–4.
 36. 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: 4601–11.
 37. Mustanski BS, Dupree MG, Nievergelt CM, Bocklandt S, Schork NJ, Hamer DH. A genome wide scan of male sexual orientation. *Hum Genet* 2005; 116: 272–8.
 38. Blanchard R, Cantor JM, Bogaert AF, Breedlove SM, Ellis L. Interaction of fraternal birth order and handedness in the development of male homosexuality. *Horm Behav* 2006; 49: 405–14.
 39. Ceballos NA, Houston RJ, Hesselbrock VM, Bauer LO. Brain maturation in conduct disorder versus borderline personality disorder. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 94–100.
 40. Taieb O, Baleyte JM, Mazet P, Fillet AM. Borna disease virus and psychiatry. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 3–10.
 41. Dietz DM, Pletnikov MV. Persistent, noncytolytic infection of neurons by Borna disease virus interferes with ERK 1/2 signaling and abrogates BDNF-induced synaptogenesis. *FASEB J* 2004; 18: 863–5.
 42. Fellows LK, Heberlein AS, Morales DA, Shivde G, Waller S, Wu DH. Method matters: an empirical study of impact in cognitive neuroscience. *J Cogn Neurosci* 2005; 17: 850–8.
 43. Hausmann J, Schamel K, Staeheli P. CD8(+) T lymphocytes mediate Borna disease virus-induced immunopathology independently of perforin. *J Virol* 2001; 75: 10460–6.
 44. Schamel K, Staeheli P, Hausmann J. Identification of the immunodominant H-2K(k)-restricted cytotoxic T-cell epitope in the Borna disease virus nucleoprotein. *J Virol* 2001; 75: 8579–88.
 45. DeLisi LE, Szulc KU, Bertisch HC, Majcher M, Brown K. Understanding structural brain changes in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8: 71–8.
 46. Hans A, Syan S, Crosio C, Sassone-Corsi P, Brahic M, Gonzalez-Dunia D. Borna disease virus persistent infection activates mitogen-activated protein kinase and blocks neuronal differentiation of PC12 cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 7258–65.
 47. Hans A, Bajramovic JJ, Syan S, Perret E, Dunia I, Brahic M, Gonzalez-Dunia D. Persistent, noncytolytic infection of neurons by Borna disease virus interferes with ERK 1/2 signaling and abrogates BDNF-induced synaptogenesis. *FASEB J* 2004; 18: 863–5.
 48. Kamitani W, Shoya Y, Kobayashi T, Watanabe M, Lee BJ, Zhang G, Tomonaga K, Ikuta K. Free in PMC Borna disease virus phosphoprotein binds a neurite outgrowth factor, amphoterin/HMG-1. *J Virol* 2001; 75: 8742–51.
 49. Hemmings CP. Schizophrenia spectrum disorders in people with intellectual disabilities. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 470–4.
 50. Zoicher M, Czub S, Schulte-Monting J, de La Torre JC, Sauder C. Alterations in neurotrophin and neurotrophin receptor gene expression patterns in the rat central nervous system following perinatal Borna disease virus infection. *J Neurovirol* 2000; 6: 462–77.
 51. Solbrig MV, Koob GF, Joyce JN, Lipkin WI. A neural substrate of hyperactivity in Borna disease: changes in brain dopamine receptors. *Virology* 1996; 222: 332–8.
 52. Pletnikov MV, Rubin SA, Schwartz GJ, Carbone KM, Moran TH. Effects of neonatal rat Borna disease virus (BDV) infection on the postnatal development of the brain monoaminergic systems. *Brain Res Dev Brain Res* 2000; 119: 179–85.
 53. Pletnikov MV, Rubin SA, Vogel MW, Moran TH, Carbone KM. Effects of genetic background on neonatal Borna disease virus infection-induced neurodevelopmental damage. II. Neurochemical alterations and responses to pharmacological treatments. *Brain Res* 2002; 944: 108–23.