

## Zakażenia wirusem Borna u osób z chorobami psychicznymi i neurologicznymi

*Infections with the Borna disease virus in persons with mental or neurological disorders*

FILIP RYBAKOWSKI

*Z Akademii Medycznej w Poznaniu (student VI roku Wydziału Lekarskiego)*

**STRESZCZENIE.** *Wirus Borna wywołuje u owiec i koni zapalenie opon mózgowych i mózgu o śmiertelnym przebiegu, które występuje endemicznie w regionie Europy Środkowej. Wirus ten wykazuje silny neurotropizm i w tym zakresie posiada duże powinowactwo do układu limbicznego. Objawy kliniczne zakażenia oraz nasilenie odczynu zapalnego w o.u.n. zależą od reakcji układu odpornościowego zakażonego organizmu. W ostatnich latach wysunięto hipotezę o prawdopodobnym udziale tego czynnika w patogenezie niektórych zaburzeń psychicznych i neurologicznych występujących u człowieka. W pracy przedstawiono aktualny stan badań nad występowaniem zakażenia wirusem Borna w chorobach afektywnych, schizofrenii i niektórych zaburzeniach neurologicznych.*

**SUMMARY.** *The Borna disease virus is the cause of cerebral meningitis and encephalitis in sheep and horses. This fatal disease is endemic in the Central Europe region. The virus is characterized by a strong neurotropism and in this respect indicates a considerable affinity to the limbic system. Clinical symptoms of the infection as well as intensity of inflammatory reaction of the c.n.s. depend on the response on the infected organism's immunological system. In recent years a hypothesis has been posed concerning a probable contribution of this factor to the pathogenesis of some mental and neurological disorders in man. A review of the state-of-the-art research literature on prevalence of infection with the Borna disease virus in affective disorders, schizophrenia, and in some neurological conditions is presented in the paper.*

---

**Słowa kluczowe:** wirusy Borna / choroby psychiczne / choroby neurologiczne

**Key words:** Borna disease virus / mental disorders / neurological disorders

---

Wirus choroby Borna (*Borna Disease Virus - BDV*) jest wirusem posiadającym pojedynczą nicię kwasu rybonukleinowego (RNA) o ujemnej polarności [de la Torre 1994]. Wirus ten wywołuje u owiec i koni zapalenie opon mózgowych i mózgu o śmiertelnym przebiegu, które występuje endemicznie w regionie Europy Środkowej [Nicolau i Galloway 1928]. W warunkach doświadczalnych można wywołać zakażenia wirusem Borna u wielu innych gatunków zwierząt [Ludwig i wsp. 1985]. Przebieg kliniczny tych zakażeń jest bardzo zróżnicowany: może to być ostro przebiegające zapalenie mózgu prowadzące do śmierci zwi-

erzęcia, natomiast niekiedy mogą wystąpić tylko niewielkie zaburzenia zachowania [Spranckel i wsp. 1978]. Wirus wykazuje silny neurotropizm [Morales i wsp. 1988] i w tym zakresie posiada duże powinowactwo do układu limbicznego, jednakże replikacja wirusa może zachodzić również w innych obszarach ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.) [Deschl i wsp. 1990, Narayan i wsp. 1983a]. Objawy kliniczne zakażenia oraz nasilenie odczynu zapalnego w o.u.n. zależą od reakcji układu odpornościowego zakażonego organizmu [Carbone i wsp. 1991a]. Replikacja wirusa przebiega w neuronach oraz w komórkach glejowych,

jednakże sam wirus nie powoduje ich cytolizy [Carbone i wsp. 1989, Deschl i wsp. 1990]. Występujące w przebiegu zakażenia niszczenie komórek o.u.n. jest spowodowane reakcją opóźnionej nadwrażliwości, w której uczestniczą limfocyty T CD4 i CD8, które niszczą komórki z antygenami wirusowymi [Stütz i wsp. 1993]. W przypadku zakażeń występujących w okresie okołoporodowym wirus powoduje zaburzenia rozwoju o.u.n., a nie wywołuje zmian o charakterze zapalnym [Bautista i wsp. 1994].

## MOLEKULARNA CHARAKTERYSTYKA WIRUSA

Zarówno replikacja jak i transkrypcja materiału genetycznego wirusa Borna dokonuje się w jądrze zakażonej komórki. RNA wirusa Borna zawiera 8.9 kb, czyli 8900 par zasad, które kodują pięć podstawowych białek wirusa. W wyniku procesów transkrypcji i translacji, powstają białka wirusowe: *p40* o masie 40 kDa, *p24* o masie 24 kDa oraz *p14.5* o masie 14,5 kDa [Lipkin i wsp. 1990]. Te trzy białka zostały wyizolowane z materiału biologicznego zakażonego wirusem, natomiast budowę dwu pozostałych można przewidzieć na podstawie sekwencji wirusowego RNA. Czwarte białko jest prawdopodobnie podobne do glikoprotein wirusowych występujących u innych wirusów posiadających pojedynczą nić RNA o ujemnej polarności, natomiast sekwencja aminokwasów piątego białka prawdopodobnie o masie 180 kDa, jest podobna do polimerazy RNA [de la Torre 1994].

## IMMUNOPATOGENEZA ZAKAŻENIA WIRUSEM BDV

Wirus choroby Borna wnika do organizmu naturalnego gospodarza poprzez błonę śluzową jamy nosowej. Dzięki zdolności BDV do przechodzenia transsynaptycznego, zakażenie szerzy się poprzez nerw węchowy do węchomózgowia [Morales i wsp. 1988]. Aktywną replikację wirusa obserwuje się w układzie

limbicznym, skąd zakażenie przechodzi do innych struktur o.u.n. Związek pomiędzy zmianami neuropatologicznymi, immunologicznymi oraz behawioralnymi towarzyszącymi zakażeniu BDV został najlepiej zbadany u szczurów. Badania przeprowadzano na szczurach doświadczalnie zakażonych poprzez wewnątrzczaszkowe podanie wirusa. We wszystkich takich przypadkach stwierdzono replikację wirusa w o.u.n., a antygeny wirusowe stwierdzono w astrocytach, komórkach Schwanna oraz w neuronach.

U zwierząt immunokompetentnych nie stwierdzono występowania antygenów wirusowych poza o.u.n. [Narayan i wsp. 1983b]. U takich zwierząt występuje dwufazowy przebieg zakażenia. W ostrej fazie początkowej, która rozpoczyna się około 14 dni po zakażeniu, występuje ataksja, nadmierna aktywność oraz agresywność. Objawom tym towarzyszą okołonaczyniowe nacieki zapalne. Zmiany zapalne występują również w samej tkance nerwowej. Są one zlokalizowane głównie w układzie limbicznym, jednakże w późniejszym okresie występują także w innych obszarach o.u.n. Około 60 dnia po zakażeniu rozpoczyna się przewlekła faza choroby, która charakteryzuje się brakiem aktywności, nasiloną sennością oraz upośledzeniem sprawności w wykonywaniu zwykłych czynności. W obrazie histopatologicznym stwierdza się ustąpienie reakcji zapalnej oraz rozwój nasilonego wodogłowia wewnętrznego [Stütz i wsp. 1993]. Główną rolę w zapaleniu mózgu wywołanym BDV odgrywają reakcje odporności komórkowej [Deschl i wsp. 1990]. Limfocyty CD4 gromadzą się w o.u.n. i powodują powstawanie okołonaczyniowych nacieków zapalnych, które same nie wywołują objawów. Natomiast obecność komórek CD8 wiąże się ze zwiększeniem syntezy antygenów głównego układu zgodności tkankowej MHC-1 w mózgu, nasileniem aktywności cytotoksycznej w kontakcie MHC-1, skierowanej przeciw komórkom z antygenami wirusowymi *in vitro* oraz z nasileniem objawów neurologicznych [Stütz i wsp. 1993].

Inny przebieg ma zakażenie u szczurów z upośledzoną czynnością układu odpornościowego. U zwierząt, które zostają zakażone w okresie okołourodzeniowym, lub którym podaje się leki immunosupresyjne, nie stwierdza się ostrej fazy choroby oraz wykładników zapalenia, pomimo że wirusowe kwasy nukleinowe oraz antygeny wirusa występują u tych zwierząt w podobnych ilościach jak u szczurów immunokompetentnych [Herzog i wsp. 1985, Narayan i wsp. 1983b]. Brak odpowiedzi immunologicznej w przypadku zakażenia w okresie okołourodzeniowym jest spowodowany przez zjawiska tolerancji immunologicznej w stosunku do wirusa, co umożliwiło występowanie wirusa w tkankach pozanerwowych. U takich zwierząt występują objawy zaburzeń rozwoju o.u.n. Zmiany neuropatologiczne, do których należą zaburzenia migracji komórek w obrębie mózdzku i hipokampa, są spowodowane wyłącznie przez replikujące się wirusa. Zmianom histologicznym towarzyszą zaburzenia behawioralne, takie jak: zmiany preferencji smakowych, zwiększenie aktywności ruchowej oraz upośledzenie uczenia się [Bautista i wsp. 1994].

Zarówno w ostrej, jak i w przewlekłej fazie zakażenia BDV u szczurów występują zaburzenia w czynności wielu układów neuroprzekaznikowych [Lipkin i wsp. 1988]. Wyniki wielu badań wskazują na szczególne powinowactwo wirusa BDV do układu dopaminergicznego [Solbrig i wsp. 1995]. W przypadku szczurów z upośledzonym układem odpornościowym przewlekłe zakażenie BDV powoduje nasilenie syntezy czynnika tkankowego (*tissue factor* - TF), który uczestniczy w regulacji rozwoju o.u.n., wzroście neurytów oraz budowy morfologicznej astrocytów [Gonzalez-Dunia i wsp. 1996].

## ZAKAŻENIA WIRUSEM BDV U CZŁOWIEKA

Możliwość zakażenia przez wirus wielu gatunków zwierząt, wywoływanie u nich różnorodnych zaburzeń neurobehawioralnych oraz

pewne podobieństwo tych objawów do występujących w zaburzeniach psychicznych i chorobach neurologicznych, spowodowało wysunięcie hipotezy o prawdopodobnym udziale tego czynnika w patogenezie niektórych zaburzeń występujących u człowieka.

W roku 1985 badacze z Uniwersytetu Pensylwania oraz *Wistar Institute* w Filadelfii na podstawie badań przeciwciał wysunęli hipotezę o możliwej roli patogenicznego wirusa Borna w chorobach afektywnych (Amsterdam i wsp. 1985). Początkowych oznaczeń przeciwciał anti-BDV dokonano przy użyciu metody immunofluorescencji pośredniej (*immunofocus test* - IFT). W badaniach grupy około 1000 chorych na choroby afektywne oraz 200 osób z grupy kontrolnej wykazano występowanie przeciwciał w surowicy u 16 chorych, natomiast w grupie kontrolnej nie stwierdzono występowania przeciwciał anti-BDV. W powtórnych badaniach wykonanych również metodą IFT na grupie 5000 chorych i 1000 osobach z grupy kontrolnej stwierdzono występowanie 4-7% przypadków seropozytywnych w grupie chorych z zaburzeniami psychicznymi oraz 1% osób seropozytywnych w grupie kontrolnej (Rott i wsp. 1985). W badaniu przeprowadzonym na grupie 265 chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej jedno- lub dwubiegunowej i 105 zdrowych ochotników, stwierdzono występowanie przeciwciał anti-BDV u 12 chorych (4.5%) i brak takich przeciwciał u osób z grupy kontrolnej (Amsterdam i wsp. 1985).

W późniejszych badaniach serologicznych u osób z chorobami afektywnymi zastosowano metodę *Western Blot*, w której elektroforeza białek z poddanych lizie komórek zakażonych wirusem pozwalała na ocenę występowania w badanej surowicy przeciwciał przeciw dwóm spośród trzech białek wirusa. Badano występowanie przeciwciał przeciw białku p40 oraz białku p23. Przeciwciała anti-p40 stwierdzono u 38% chorych i 16% osób z grupy kontrolnej; przeciw białku p23 u 12% chorych i 4% osób z grupy kontrolnej; przeciw obu białkom wirusa u 6.5% chorych i u

1% osób z grupy kontrolnej [Fu i wsp. 1993]. W badaniach chorych z różnymi zaburzeniami psychicznymi, u których wykonywano kilka kolejnych oznaczeń przeciwciał anti-BDV u tego samego chorego, stwierdzono występowanie przeciwciał u 20% chorych. Przeciwciała były wykrywane najczęściej w próbkach krwi pobieranych później niż 7 dnia po przyjęciu do szpitala (czyli kilka tygodni od wystąpienia ostrych objawów zaburzenia). Szczególnie dużo przypadków seropozytywnych stwierdzono w grupie chorych z depresją, w przebiegu choroby afektywnej, wśród których przeciwciała występowały u 36-38% chorych [Bode i wsp. 1993].

Pierwsze doniesienie, które wskazywało na możliwość wyizolowania wirusa z materiału pochodzenia ludzkiego dotyczyło wykrycia antygenów wirusowych na komórkach embrionalnych mózgu królika, które inokulowano z płynem mózgowo-rdzeniowym pochodzącym od trzech chorych z zaburzeniami psychicznymi, u których stwierdzono seropozytywność BDV w badaniach IFT [Rott i wsp. 1991]. W badaniach z zastosowaniem cytometrii przepływowej stwierdzono obecność antygenów wirusa na monocytach CD14 u 40-50% hospitalizowanych chorych z zaburzeniami psychicznymi [Bode i wsp. 1994]. Przy użyciu metody RT-PCR, w której reakcja łańcuchowa polimeryzacji jest poprzedzona odwrotną transkrypcją wirusowego RNA, wykazano występowanie RNA wirusa w monocytach krwi obwodowej chorych z zaburzeniami psychicznymi [Bode i wsp. 1995]. Pierwszej izolacji wirusa BDV dokonano poprzez kokultywację komórek krwi obwodowej wykazujących silną ekspresję antygenów wirusowych BDV z linią skąpowypustkowych komórek glejowych (OL). Wybrano losowo 73 próbki krwi pochodzące od 32 chorych będących w ostrej fazie zaburzeń psychicznych (epizod dużej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej lub jednobiegunowej, zaostrenie objawów schizofrenii, inne zaburzenia nastroju oraz zaburzenia lękowe), które pasażowano od 12 do 20 razy na oligodendro-

cytach. Uzyskano 27 pozytywnych pasażów. Pochodziły one z 13 próbek krwi chorych, u których antygeny wirusowe występowały na komórkach krwi obwodowej, wszystkie te próbki pochodziły od chorych z epizodem dużej depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej lub dwubiegunowej. Wirusa wyizolowano od dwóch chorych z chorobą afektywną dwubiegunową, w aktywnej fazie depresyjnej [Bode i wsp. 1996].

W początku lat dziewięćdziesiątych stwierdzono stosunkowo dużą częstość występowania przeciwciał anti-BDV wśród chorych na schizofrenię [Bechter i wsp. 1992, Bode i wsp. 1993]. Po raz pierwszy badania wykonano przy zastosowaniu metody Western Blot, umożliwiającej wykrycie przeciwciał przeciw trzem białkom wirusowym p40, p23 oraz p14.5 [Waltrip i wsp. 1995]. Jednocześnie przeprowadzono badania metodą IFT, co pozwoliło na ocenę specyficzności i czułości tej metody. Badaniami objęto grupę 90 chorych z rozpoznaniem schizofrenii oraz 20 osób z grupy kontrolnej. W przypadku pojedynczego testu IFT częstość występowania przeciwciał wynosiła 24.4% wśród chorych na schizofrenię oraz 20% w grupie kontrolnej. Przy zastosowaniu metody Western Blot stwierdzono występowanie przeciwciał przeciw tylko jednemu z białek wirusa u 32.2% chorych oraz u 20% osób z grupy kontrolnej. W przypadku przyjęcia bardziej restryktywnego kryterium seropozytywności (występowania przeciwciał przeciw 2 lub 3 białkom wirusa) stwierdzono ich występowanie u 13 (14.4%) chorych na schizofrenię oraz brak występowania przeciwciał wśród osób z grupy kontrolnej.

U chorych na schizofrenię porównano również niektóre cechy kliniczne oraz wyniki badań obrazowych mózgu u chorych wykazujących seropozytywność i seronegatywność w odniesieniu do BDV. Badania za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego wykazały znaczącą statystycznie różnicę w objętości jądra skorupiastego pomiędzy chorymi seropozytywnymi a seronegatywnymi, objętość lewej skorupy była zdecydowanie większa

wśród chorych seropozytywnych, niż u chorych seronegatywnych oraz u osób z grupy kontrolnej. U chorych seropozytywnych wykazano również mniejszą objętość jądra migdałowatego i kompleksu jądro migdałowate-hipokamp w porównaniu z chorymi seronegatywnymi. Seropozytywność BDV wśród chorych na schizofrenię była również związana z większym nasileniem objawów neurologicznych mierzonych przy użyciu *Neurological Evaluation Scale*. Nie stwierdzono natomiast różnic częstości występowania chorych seropozytywnych między osobami różnych podtypów diagnostycznych schizofrenii [Waltrip i wsp. 1995]. W nieopublikowanym jeszcze badaniu dotyczącym występowania przeciwciał anti-BDV u bliźniąt jednojajowych, będących częścią badań bliźniąt Narodowego Instytutu Zdrowia Psychicznego, przeprowadzonych również metodą Western Blot wykazano występowanie przeciwciał anti-BDV u 9 bliźniąt chorych spośród 25 par, u których schizofrenia występowała tylko u jednego z bliźniąt. Przeciwciała występowały u bliźniąt chorych pochodzących z par, w których występowały większe różnice w nasileniu "miękkich" objawów neurologicznych niż w pozostałych parach bliźniąt [Waltrip - doniesienie niepublikowane].

W badaniach 3000 próbek krwi pochodzących od osób z różnymi przewlekłymi zaburzeniami immunologicznymi przeprowadzonych przy użyciu metod IFT oraz immunoprecypitacji stwierdzono występowanie przeciwciał anti-BDV u 13-14% chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz podobną częstość ich występowania w grupie chorych z limfadenopatią wywołaną zakażeniem wirusem HIV. Jest to jedyne badanie, w którym nie stwierdzono zwiększenia częstości przeciwciał anti-BDV u chorych z zaburzeniami psychicznymi. Wynosiła ona, podobnie jak w grupie kontrolnej, 2% [Bode i wsp. 1992]. Próbkę krwi użyte do wykonania tych oznaczeń pochodziły z Afryki, Azji i Europy, co wraz z wynikami badań pochodzącymi ze Stanów Zjednoczonych może świadczyć o występo-

waniu zakażenia BDV na całym świecie, a nie tylko w endemicznym dla zachorowań zwierząt obszarze Środkowej Europy.

Przy użyciu metody IFT wykonano badania nad występowaniem przeciwciał w grupach chorych przyjętych do leczenia szpitalnego z chorobami psychicznymi, neurologicznymi oraz chirurgicznymi. Przeciwciała anti-BDV występowały u 5.9% chorych z chorobami psychicznymi, 4.8% chorych z chorobami neurologicznymi oraz u 3.5% chorych na oddziale chirurgicznym. Różnice były bardziej wyraźne w przypadku chorych młodszych, w grupie pacjentów urodzonych po 1941 roku częstości występowania przeciwciał wynosiły odpowiednio 6.0%, 3.7% oraz 2.2%. W przypadku chorych z zaburzeniami neurologicznymi częstość występowania poszczególnych rozpoznań była zbliżona w grupie chorych seropozytywnych i seronegatywnych. Znacząca statystycznie różnica występowała wśród chorych z rozpoznaniem "niejasnym", gdzie chorych seropozytywnych było 17, a seronegatywnych 5. W grupie osób urodzonych po 1941 roku liczby te wynosiły odpowiednio 9 i 1 [Bechter i wsp. 1992].

W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego seropozytywnych chorych z zaburzeniami psychicznymi stwierdzono występowanie podwyższonego indeksu I-BDV (definiowanego jako stosunek ilorazu {IgG anti-BDV/całkowitego stężenia IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym} do {IgG anti-BDV/całkowitego stężenia IgG w surowicy}) u 26-29% chorych [Bechter i wsp. 1995].

Zwyrodnienie neuronów tworzących hipokampa oraz nasiloną astrocytozę są najczęściej spotykanyymi wykładnikami zakażenia BDV u zwierząt [Carbone i wsp. 1991b]. Podobne zmiany histopatologiczne w mózgu ludzkim są określane mianem stwardnienia hipokampa (HS - *hippocampal sclerosis*). W badaniach pośmiertnych wycinków tkanki mózgowej okolic hipokampa, które wykonano na próbkach pochodzących od 5 chorych ze stwardnieniem hipokampa, 26 chorych z chorobą Alzheimera, 3 chorych z podtypem otępienia

typu Lewy-ego oraz 2 osób, u których nie występowały objawy neurologiczne ani psychiczne, wykazano występowanie białka wirusowego p40 w neuronach piramidowych CA4 i CA3 u czterech spośród pięciu osób ze stwardnieniem hipokampa.

Jednocześnie nie stwierdzono występowania antygeny p40 w żadnym z badanych wyinków chorych z otępieniem Alzheimer'a, z otępieniem typu ciałek Lewy-ego oraz u osób, u których nie występowały zmiany neuropatologiczne. Następnie zbadano w sposób "ślepy", czy występowanie antygeny wirusowego korelowało z występowaniem wirusowego RNA. Przy użyciu metody RT-PCR wykazano występowanie wirusowego RNA tylko w materiale pochodzącym od chorych ze stwardnieniem hipokampa, u których występowały także antygeny wirusowe. U chorych ze stwardnieniem hipokampa w wywiadzie występowały objawy depresji oraz zaburzeń pamięci [de la Torre i wsp. 1996].

## UWAGI KOŃCOWE

1. Przedstawione wyniki badań mogą potwierdzać występowanie zakażenia ludzkiego o.u.n. wirusem Borna.
2. Występowanie przeciwciał anti-BDV nie tylko wśród chorych ze Środkowej Europy, będącej obszarem endemicznych zakażeń zwierząt hodowlanych, ale również wśród chorych z Ameryki Północnej, Afryki oraz Azji może świadczyć o rozpowszechnieniu tego zakażenia na całym świecie.
3. Różnorodność objawów zakażenia o.u.n. u zwierząt oraz zwiększenie częstości występowania przeciwciał anti-BDV w różnych grupach chorych z przewlekłymi zaburzeniami psychicznymi, neurologicznymi oraz immunologicznymi pozwala podejrzewać że wirus BDV, może być w patogenezie tych zaburzeń jednym z czynników etiologicznych lub wyzwalających. Najbardziej interesujące wyniki badań dotyczą udziału BDV w patofizjologii schizofrenii oraz chorób afektywnych.
4. Badania dotyczące ludzkich zakażeń BDV znajdują się w początkowej fazie i konieczne są dalsze badania. Dotychczas nie poznano drogi zakażenia o.u.n. u człowieka przez BDV. Nie jest znany sposób interakcji wirusa z poszczególnymi układami neuroprzebiegowymi, w szczególności tymi, które odgrywają istotną rolę w patofizjologii zaburzeń psychicznych i neurologicznych. Dalszych badań wymaga rola czynników wewnątrzustrojowych, takich jak cechy układu odpornościowego, dla przebiegu zakażenia. Konieczne jest również kontynuowanie badań nad cechami odróżniającymi chorych seropozytywnych od seronegatywnych w różnych zaburzeniach psychicznych i neurologicznych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Amsterdam J.D., Winokur A., Dyson W., Herzog S., Gonzalez F., Rott R., Koprowski H.: Borna disease virus. A possible etiologic factor in human affective disorders? *Arch. Gen. Psychiatry* 1985, 42, 1093-1096.
2. Bautista J.R., Schwartz G.J., de la Torre J.C., Moran T.H., Carbone K.M.: Early and persistent abnormalities in rats with neonatally acquired Borna disease virus infection. *Brain Res. Bull.* 1994, 34, 31-40.
3. Bechter K., Herzog S., Behr W., Schuttlcr R.: Investigations of cerebrospinal fluid in Borna disease virus seropositive psychiatric patients. *Eur. Psychiatry* 1995, 10, 250-258.
4. Bechter K., Herzog S., Schuttlcr R.: Possible significance of Borna disease for humans. *Neurol. Psychiatry and Brain Res.* 1992, 1, 23-29.
5. Bode L.: Human infections with Borna disease virus and potential pathogenic implications. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1995, 190, 103-130.
6. Bode L., Durrwald R., Rantam F.A., Ferszt R., Komaroff A.L., Ludwig H.: First isolates of infectious human Borna disease virus from patients with mood disorders. *Mol. Psychiatry* 1996, 1, 200-212.
7. Bode L., Ferszt R., Czech G.: Borna disease virus infection and affective disorders in man. *Arch. Virol. Suppl.* 1993, 7, 159-167.
8. 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.
9. Bode L., Zimmermann W., Ferszt R., Steinbach F., Ludwig H.: Borna disease virus genome transcribed and expressed in psychiatric patients. *Nat. Med.* 1995, 1, 232-236.
10. Carbone K.M., Trapp B.D., Griffin J.W., Duchala C.S., Narayan O.: Astrocytes and Schwann cells are

- virus-host cells in the nervous system of rats with Borna disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1989, 48, 631-644.
11. Carbone K.M., Park S.W., Rubin S.A., Waltrip R.W. 2nd, Vogelsang G.B.: Borna disease, association with a maturation defect in the cellular immune response. *J. Virol.* 1991, 65, 6154-6164.
  12. Carbone K.M., Moench T.R., Lipkin W.I.: Borna disease virus replicates in astrocytes, Schwann cells and ependymal cells in persistently infected rats, location of viral genomic and messenger RNAs by in situ hybridization. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1991, 50, 205-214.
  13. Deschl U., Stütz L., Herzog S., Frese K., Rott R.: Determination of immune cells and expression of major histocompatibility complex class II antigen in encephalitic lesions of experimental Borna disease. *Acta Neuropathol.* 1990, 81, 41-50.
  14. Fu Z.F., Amsterdam J.D., Kao M., Shankar V., Koprowski H., Dietzschold B.: Detection of Borna disease virus-reactive antibodies from patients with affective disorders by western immunoblot technique. *J. Affect. Disord.* 1993, 27, 61-68.
  15. Gonzalez-Dunia D., Eddleston M., Mackman N., Carbone K., de la Torre J.C.: Expression of tissue factor is increased in astrocytes within central nervous system during persistent infection with Borna disease virus. *J. Virol.* 1996, 70, 5812-5820.
  16. Herzog S., Wonigeit K., Frese K., Hedrich H.J., Rott R.: Effect of Borna disease virus infection on athymic rats. *J. Gen. Virol.* 1985, 66, 503-508.
  17. Lipkin W.I., Carbone K.M., Wilson M.C., Duchala C.S., Narayan O., Oldstone B.A.: Neurotransmitter abnormalities in Borna disease. *Brain Res.* 1988, 475, 366-370.
  18. Lipkin W.I., Travis G.H., Carbone K.M., Wilson M.C.: Isolation and characterization of Borna disease agent cDNA clones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, 87, 4184-4188.
  19. Ludwig H., Kraft W., Kao M., Gosztonyi G., Dahme E., Krey H.: Borna virus infection (Borna disease) in naturally and experimentally infected animals, its significance for research and practice. *Tierarztl. Prax.* 1985, 13, 421-453.
  20. Morales J.H., Herzog S., Kompter C., Frese K., Rott R.: Axonal transport of Borna disease virus along olfactory pathways in spontaneously and experimentally infected rats. *Med. Microbiol. Immunol.* 1988, 177, 51-68.
  21. Narayan O., Herzog S., Frese K., Scheefers H., Rott R.: Pathogenesis of Borna disease in rats, immune-mediated viral ophthalmoencephalopathy causing blindness and behavioral abnormalities. *J. Infect. Dis.* 1983, 148, 305-315.
  22. Narayan O., Herzog S., Frese K., Scheefers H., Rott R.: Behavioral disease in rats caused by immunopathological responses to persistent borna virus in the brain. *Science* 1983, 24, 1401-1403.
  23. Nicolau S., Galloway I.A.: Borna disease and enzootic encephalomyelitis of sheep and cattle. *Spec. Rep. Med. Res. Council* 1928, 121, 7-90.
  24. Rott R., Herzog S., Bechter K., Frese K.: Borna disease, a possible hazard for man? *Arch. Virol.* 1991, 118, 143-149.
  25. Rott R., Herzog S., Fleischer B., Winokur A., Amsterdam J., Dyson W., Koprowski H.: Detection of serum antibodies to Borna disease virus in patients with psychiatric disorders. *Science* 1985, 228, 755-756.
  26. Solbrig M.V., Fallon J.H., Lipkin W.I.: Behavioral disturbances and pharmacology of Borna disease. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 1995, 190, 93-101.
  27. Stütz L., Bilzer T., Richt J.A., Rott R.: Pathogenesis of Borna disease. *Arch. Virol. Suppl.* 1993, 7, 135-151.
  28. Sprankel H., Richarz K., Ludwig H., Rott R.: Behavior alterations in three shrews (*Tupaia glis*, Diard 1820) induced by Borna disease virus. *Med. Microbiol. Immunol.* 1978, 165, 1-18.
  29. de la Torre J.C.: Molecular biology of Borna disease virus, prototype of a new group of animal viruses. *J. Virol.* 1994, 68, 7669-7675.
  30. de la Torre J.C., Gonzalez-Dunia D., Cubitt B., Mallory M., Mueller-Lantzsch N., Grasser F.A., Hansen L.A., Masliah E.: Detection of Borna disease virus antigen and RNA in human autopsy brain samples from neuropsychiatric patients. *Virology* 1996, 223, 000-011.
  31. Waltrip R.W. 2nd, Buchanan R.W., Summerfelt A., Breier A., Carpenter W.T. Jr, Bryant N.L., Rubin S.A., Carbone K.M.: Borna disease virus and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1995, 56, 33-44.