
Borna disease virus (BDV) a psychické poruchy

Racková S.¹, Janů L.¹, Kabíčková H.²

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Plzeň¹
Klinlab, s.r.o., Ústřední vojenská nemocnice Střešovice, Praha²

SOUHRN

Popis, charakteristika: Borna disease virus (BDV) je RNA virus z čeledi Bornaviridae, řádu Mononegavirales, s vysokou afinitou k limbickému systému. Virové antigeny se přímo váží na receptory v CNS, BDV infekce zvyšuje produkci cytokinů, které nepřímou cestou rovněž ovlivňují neurotransmisi.

Mechanismus účinku: Způsobuje onemocnění teplokrevných živočichů (včetně člověka) charakterizované postižením centrální nervové soustavy (CNS) se změnami nálady a chování.

BDV a psychické poruchy: V řadě studií je prokazována vyšší pozitivita BDV infekce u psychiatrických pacientů ve srovnání se zdravými. Předpokládá se souvislost BDV infekce s průběhem psychických poruch. V léčbě BDV infekce je využíváno virostatikum amantadin. Léčba amantadinem je spojena s rychlejší úpravou psychického stavu pacientů.

Klíčová slova: BDV, psychické poruchy, deprese, schizofrenie, amantadin.

SUMMARY

Racková S., Janů L., Kabíčková H.: Borna Disease Virus (BDV) and Psychical Disorders

Description, characteristics: Borna disease virus (BDV) is a RNA virus which belongs to the family of Bornaviridae, order Mononegavirales. BDV is characterised with a high affinity to the limbic system.

Mechanism of influence: BDV antigens bind to the neurotransmitter receptors and BDV infection increases the production of cytokines which indirectly influence the neurotransmitter systems too. BDV causes the infection of warm-blooded animals characterised with the damage of the central nervous system (CNS) with mood and behaviour changes.

BDV and psychic disorders: The higher positivity of BDV infection is detected in patients with psychiatric disorders in comparison with the lower positivity in healthy individuals. We suppose that there is a connection between the course of psychiatric disorders and BDV infection. The virostatic medication-amantadine is used in the treatment of this infection. This treatment is connected with the faster improvement of psychic status of patients.

Key words: BDV, psychiatric disorders, depression, schizophrenia, amantadine.

Čes. a slov. Psychiat, 104, 2008, No. 8, pp. 426–436.

PSYCHICKÉ PORUCHY A INFEKČNÍ ONEMOCNĚNÍ

Psychické poruchy jsou heterogenní skupina onemocnění. Etiologie těchto poruch je multifaktoriální. Určitou roli hraje genetický podklad, dále je vznik psychických poruch spojován s působením stresu, změnami v imunitním systému nebo například změnami neurotransmise.

Jedním z méně známých rizikových faktorů jsou infekční onemocnění. Infekční agens může přímo ovlivňovat funkci CNS nebo nepřímo působit prostřednictvím zánětlivé reakce. S psychickými poruchami jsou spojována infekční onemocnění způsobená Borreliemi, Toxoplazmou, viry: herpetickými, HIV, Borna disease virem (BDV) a některá další infekční agens.

Charakteristika BDV

Borna disease virus (BDV) je RNA virus patřící do čeledi Bornaviridae, řádu Mononegavirales. K dalším zástupcům tohoto řádu patří i virus vztekliny a spalniček. BDV je neurotropní virus s vysokou afinitou k centrální nervové soustavě, zejména k limbickému systému. Patří k původcům zoonóz, způsobuje onemocnění teplokrevných živočichů (ptáků, savců, včetně člověka) [12, 13, 25].

Historie BDV

První zmínky o bornavirové infekci se objevují v literatuře z konce 17. století popisující onemocnění koní, které je charakterizováno změnami jejich chování. Až do konce 19. století se nejvíce zmínek

o tomto onemocnění vyskytuje ve veterinární literatuře. Ještě na počátku 20. století byl v popředí ekonomický zájem. Důvodem byly opakované a poměrně rozsáhlé epidemie virového onemocnění u hospodářských zvířat (zejména u koní) v Německu a onemocnění bylo spojeno s vysokou mortalitou nakažených zvířat. V průběhu let měla infekce řadu názvů: encephalitis a myelitis enzootica, meningitis cerebrospinalis enzootica, polioencephalomyelitis nonpurulenta. Označení Borna disease se poprvé objevilo na konci 19. století poté, co v okolí městečka Borna (poblíž Lipska) proběhla epidemie tohoto onemocnění u vojenských koní.

Ve 20.-30. letech 20. století byl za původce onemocnění označen virus, který byl v následujících letech izolován (Zwick, Siefried, Nicolau, Galoway). V 50.-60. letech byly izolovány antigeny viru, v roce 1976 byly poprvé detekovány protilátky u člověka (Ludwig) [1]. V roce 1985 byla poprvé prokázána přítomnost virových protilátek v séru pacientů s psychickými poruchami [13, 32], v 90. letech v USA byla popsána struktura viru a izolována RNA (Lipkin 1994). V roce 1996 bylo oficiálně na Mezinárodním virologickém kongrese v Jeruzalémě přijato zařazení viru do nové čeledi Bornaviridae [13]. V roce 2008 v Berlíně proběhl první BDV mezinárodní kongres.

ONEMOCNĚNÍ ZVÍŘAT – PRŮBĚHOVÉ FORMY

Infekce BDV je rozšířena celosvětově. Jako přírodní rezervoár této infekce jsou považována hospodářská a ostatní domácí zvířata a divoce žijící ptáci a savci (zejména hlodavci) [4, 13, 25]. Nejvyšší výskyt přirozené formy BDV infekce je popisován u koní, pak ovcí, z domácích zvířat u koček. U divoce žijících zvířat chybí rozsáhlejší studie. Velký význam, nejen ekonomický, má pro člověka asymptomatická pozitivita BDV u domácích a hospodářských zvířat vzhledem k jejich blízkému kontaktu s lidmi a možnému přenosu infekce [1, 2, 9, 18, 31].

U zvířat existuje popis několika průběhových forem BDV infekce, jednak podle rychlosti průběhu: akutní, subakutní a chronická nebo podle klinického obrazu:

Asymptomatická forma: jedná se o nejčastější formu průběhu, bez klinických příznaků onemocnění a infekce je prokázána pouze laboratorně.

Forma s neurologickými příznaky: infekce BDV postihuje centrální i periferní nervovou soustavu, v klinickém obraze jsou popisovány poruchy rovnováhy, chůze, křeče, změny citlivosti.

Forma s poruchami nálady a chování: u nemocných zvířat byly pozorovány změny sociálního chování, změny chuti k jídlu, zvýšená plachost, apatie, agresivita, zhoršení schopnosti se učit novým věcem.

Letální forma: Jedná se o nejméně rozšířenou

formu průběhu, kdy nakažený jedinec umírá na komplikace nehnisavé encefalomyelitidy (13, 25).

Onemocnění BDV u lidí, souvislost BDV infekce s psychickými poruchami

Charakteristika BDV a forma BDV onemocnění, která způsobovala změny chování u zvířat a připomínala (imitovala) klinický obraz psychických poruch u lidí, vedla ke zkoumání této souvislosti.

Nejčastěji se u lidí vyskytuje asymptomatická forma onemocnění. BDV je spojován s ovlivněním průběhu psychických poruch. Je spojován s rekurentním průběhem onemocnění, horší odpovědí na léčbu a v některých studiích i časnějším výskytem onemocnění [33].

Přenos BDV infekce a šíření BDV v organismu, imunitní odpověď

Přenos BDV infekce je způsoben buď přímo kontaktem s nakaženým jedincem, s jeho slinami, spojivkovými a nosními sekrety, případně exkreta a nebo nepřímo kontaminovanou vodou nebo potravou. Je popisován přenos mezi zvířaty (viz. epidemický výskyt infekce). Další je přenos ze zvířete na člověka, což podporují studie popisující vyšší pozitivitu BDV u lidí pracujících na farmách [45]. Poslední formou přenosu je mezilidský, pro který svědčí vyšší pozitivita BDV u rodinných příslušníků BDV pozitivních psychiatrických pacientů a zdravotnického personálu v psychiatrických zařízeních [41]. Ojedinele je popisován vertikální přenos a přenos krevní cestou [20, 28, 37, 43].

Podle místa vstupu infekce do organismu se BDV šíří antero nebo retrográdně směrem do CNS. Nejčastější bránou vstupu infekce je nosní sliznice. V časně fázi infekce se virus šíří podél axonů (intraaxonálně), transsynapticky směrem do olfaktorických struktur, a pak do limbického systému. Zde dochází k vazbě virových proteinů na neurotransmiterové receptory. V pozdních stádiích BDV infekce se virus šíří i mimo CNS do periferních tkání. Klinický obraz a šíření BDV v organismu závisí na stavu imunitního systému a imunitní odpovědi, která vede k poškození neuronů [8, 14, 19, 41]. V akutní fázi infekce hraje důležitou roli buněčná imunita, vytvořené protilátky v tomto období nemají neutralizační charakter. Neutralizační protilátky se začínají tvořit až v pozdních stádiích infekce, cca 2-3 měsíce po nákaze (17, 26, 39).

BDV má schopnost vytvářet tzv. latentní (perzistentní) formu infekce. Virus přežívá v buňkách CNS v klidové fázi bez replikace. Toto období je asymptomatické, bez klinických příznaků a může trvat řadu let.

Mechanismus působení BDV v CNS

Mechanismus působení BDV v CNS je popisován jednak přímý a jednak nepřímý.

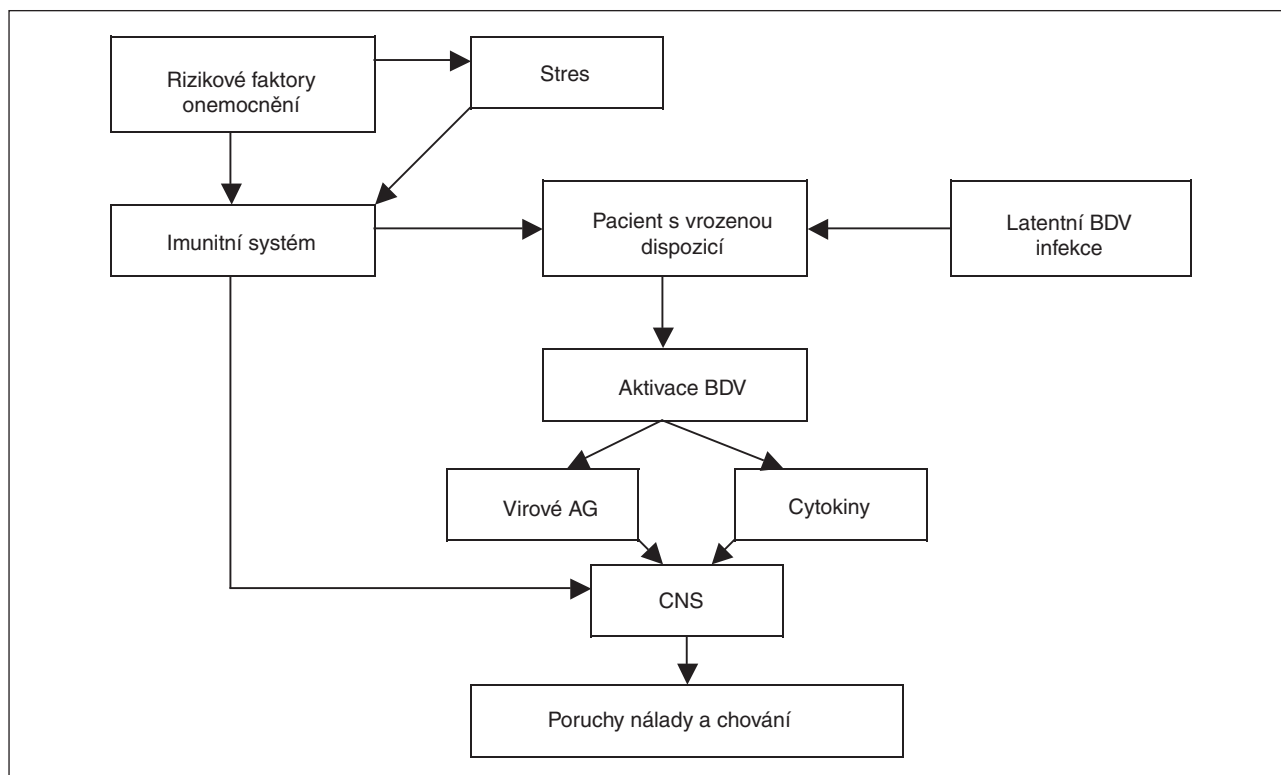


Schéma 1. Viro-psycho-imunologický model.

Přímý mechanismus: BDV během šíření v CNS má vysokou afinitu ke strukturám limbického systému a virové antigeny přímo působí na receptory, a tím ovlivňují neurotransmisi. Je popisováno ovlivnění glutamatergních receptorů v hipokampu [40] a působení na dopaminergní systém (snížení počtu D2 a D3 receptorů) [37].

Nepřímý mechanismus: Klinický obraz odpovídá rozvoji zánětlivé reakce, tzn. závisí na imunitní odpovědi infikovaného jedince. Dochází ke zvýšené produkci cytokinů, vlivem rozvíjejícího se zánětu dochází k destrukci neuronů a dalšímu ovlivnění neurotransmiterových systémů [12].

V období latentní infekce BDV přežívá v astrocytech, ve kterých dochází vlivem této infekce ke změnám v glutamatergním transportu (zhoršení schopnosti zpětného vychytávání glutamátu) [4, 35, 44].

K propojení a vysvětlení BDV infekce a jejího vlivu na vznik a průběh psychických poruch je používán tzv. **viro-psycho-imunologický model** [12].

Je předpokládána určitá dispozice (genetická) k rozvoji psychické poruchy. Takto disponovaný jedinec s perzistentní (latentní) BDV infekcí CNS je vystaven působení stresu, který vede ke změnám v imunitním systému. Dojde k aktivaci do té doby latentní BDV infekce a k přímému a nepřímému působení BDV na CNS a zejména na neurotransmiterové systémy, což může vést k rozvoji fáze psychického onemocnění s vyšší pravděpodobností než u jedinců bez průkazu BDV infekce. Na rozvoji ataky se podílejí změny způsobené BDV, vrozená dispozice a působení stresu [12, 34] (schéma 1).

Stanovení positivity BDV u psychických poruch

Průkaz přítomnosti BDV v organismu lze provádět z řady materiálů. Je možné stanovení z periferní krve, séra, mozkomíšního moku a mozkové tkáně. Je možné detekovat virové antigeny (Ag), cirkulující imunokomplexy (CIC), protilátky (Ab) a virovou RNA [6, 7].

Existuje řada laboratorních metod, které jsou užívány ke stanovení positivity BDV infekce. Metody mají různou výpovědní hodnotu, svá určitá omezení, specifitu, senzitivitu a samozřejmě i riziko falešné positivity. Ke stanovení Ab a Ag v séru byla nejprve užívána imunofluorescence (IFA immunofluorescence assay), dále ELISA a Western blot [6, 32]. Určitý průlom v diagnostice BDV infekce znamenalo zavedení stanovení virových Ag a CIC v séru. Jejich pozitivita odpovídá fázi virémie (aktivované virové infekce) a je vyšší zejména v akutních fázích psychických poruch, a to i v případech, kdy byl negativní nález samotných protilátek [6, 7]. Dále je možný průkaz virové RNA v séru a ostatních tkáních (CNS) pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR), pozitivita virové RNA nemusí odpovídat aktivní infekci [16, 27, 29, 34].

Průkaz samotných protilátek v séru odpovídá buď latentní formě nebo skutečnosti, že pozitivní jedinec se v minulosti s BDV setkal, ale již nemusí být BDV přítomný v těle.

Průkaz virových Ag (antigenémie) odpovídá akutní fázi onemocnění, v tomto období ještě nejsou

vytvořené protilátky. V další fázi dochází k tvorbě protilátek proti Ag, vazba Ab a Ag a vznik CIC. V tomto období opět nemusíme v séru prokázat přítomnost Ab, protože jsou vázány v CIC.

Bode a kol vyšetřili séra psychiatrických pacientů. Stanovení Ab pomocí IFA prokázalo výrazně nižší pozitivitu než vyšetření stejných vzorků pomocí ELISA na přítomnost Ag a CIC [6, 7]. V současnosti je za nejvýhodnější metodu stanovení přítomnosti BDV infekce považován průkaz CIC a Ag v séru.

Výskyt BDV infekce u psychiatrických pacientů

Vyšší pozitivita BDV je nacházena u pacientů se schizofrenií a afektivními poruchami (depressivní a bipolární poruchy). V posledních letech se rozšířil zájem i na obsedantně kompulzivní poruchu. Nelze však BDV pozitivitu spojit s nějakým konkrétním okruhem psychiatrických diagnóz, u řady skupin psychických poruch nejsou k dispozici žádné výsledky nebo je velmi málo studií.

Existuje řada studií zabývajících se výskytem BDV u pacientů s psychickými poruchami. Jejich výsledky jsou však velmi rozporuplné. Prevalence BDV infekce se v publikovaných studiích pohybuje ve velmi širokém rozmezí, od nulového průkazu BDV až po výsledky, které uvádějí pozitivitu ve vysokém procentu (90-100%). Tyto výrazné rozdíly jsou vysvětleny řadou faktorů.

Laboratorní stanovení: Důležitou roli hraje užití laboratorní metody, což je bráno jako pozitivní průkaz BDV (Ag, Ab, CIC nebo RNA). Pokud je stanovena pouze pozitivita protilátek (Ab), tak u pacientů v akutní fázi virémie bude nález negativní, jsou zde přítomny pouze antigeny (Ag). V další fázi, kdy jsou již protilátky pro BDV vytvořeny, mohou být vázány v komplexu s Ag a opět není možný průkaz volných Ab (viz. výše).

Charakteristiky souboru: Pozitivitu BDV ovlivňuje výběr souboru (výběr pacientů, diagnóz). Je prokazována výrazně vyšší pozitivita (CIC a Ag) u pacientů v akutní fázi psychické poruchy ve srovnání s pacienty ambulantními (v remisi). V období akutního psychického onemocnění vlivem imunitních změn a působením stresu dochází k aktivaci do té doby latentní (neaktivní) BDV infekce.

Lokalita: Je sice předpokládán celosvětový výskyt BDV, ale jsou oblasti s vyšším výskytem infekce (viz období epidemií u zvířat) a oblasti, kde výskyt BDV nebyl prokázán. Vyšší výskyt BDV u lidí i zvířat je popisován zejména ve střední Evropě [6, 7]. Studie prováděné v těchto „promořených oblastech“ prokazují vyšší pozitivitu BDV.

První průkaz BDV Ab v séru psychiatrických pacientů pomocí IFA byl publikován v roce 1985. Séra pacientů z USA prokazovala pozitivitu Ab ve 4 %, pacientů z Německa v 1 %, u zdravých kontrol pozitivita nebyla prokázána [32]. V německé studii

pozitivita BDV Ab v séru ambulantních psychiatrických pacientů byla prokázána ve 2 % pomocí metody IFA. U stejné skupiny pacientů v akutní fázi deprese byla pozitivita 20% [5, 6].

Ve studiích stanovujících pozitivitu virových antigenů se pozitivita Ag v akutní fázi onemocnění u psychiatrických pacientů pohybovala v rozmezí 40-50 % [6, 7]. Další německá studie popisovala pozitivitu Ag u psychiatrických pacientů ve 27 %, nejvyšší pozitivita byla prokázána u pacientů s bipolární poruchou [5]. Pozitivita CIC v séru akutně depresivních pacientů dosahovala 50 %, u pacientů s bipolární afektivní poruchou až 90 %. Doba a míra (hladina) positivity Ag a CIC korelovala s dlouhým trváním psychické poruchy [6, 7]. Pozitivita Ag a CIC u kontrolních souborů zdravých jedinců byla detekována v rozmezí 20–30 %. U pacientů v akutní fázi psychické poruchy dochází k aktivaci latentní BDV infekce a hladiny Ag a CIC jsou vyšší ve srovnání s fází remise a se zdravými jedinci [6, 7].

Virovou RNA je možné detekovat v séru nebo v mozkové tkáni. Některé studie prokazují vyšší pozitivitu RNA u psychiatrických pacientů ve srovnání se zdravými jedinci. V Japonsku prokázali vyšší pozitivitu RNA u schizofreniků [41], další práce popisuje vyšší pozitivitu u psychiatrických pacientů (s více diagnózami) [43]. Poprvé byla detekována v roce 1995 [5, 6].

Byla však také publikována řada studií, které neprokázaly vyšší pozitivitu BDV infekce u psychiatrických pacientů. Studie publikována v roce 2000 neprokázala pozitivitu BDV (Ab a RNA) u schizofreniků [36], další 3 japonské studie také nepotvrdily vyšší pozitivitu (RNA, Ab) [16, 23, 42].

V některých studiích je vyšší pozitivita BDV nacházena u mladších pacientů s nedávným vznikem onemocnění [33] nebo u pacientů s negativní symptomatikou schizofrenie [41].

V roce 2005 byl publikován rozsáhlý přehled studií zabývajících se pozitivitou BDV u psychických poruch, ovšem vzhledem k výrazné heterogenitě studií nebylo možné provést metaanalýzu. Tato práce potvrzuje velkou variabilitu nálezů a výrazněji se nepřiklání ani k vyššímu ani k nižšímu výskytu BDV [22].

V České republice v letech 2001-2003 proběhla pilotní studie sledující pozitivitu BDV (CIC) v séru psychiatrických pacientů ve srovnání se zdravými; pozitivita BDV byla prokázána ve 26 % u psychiatrických pacientů ve srovnání s pozitivitou ve 23 % u kontrolního souboru [30].

Léčba BDV infekce

V minulosti byla využívána spíše preventivní opatření k zabránění šíření BDV, která však nevedla k eliminaci infekce. Jako preventivní opatření rozšíření BDV infekce byla separována nemocná zvířata, byly zlepšovány hygienické podmínky. Opa-

kovaně docházelo k pokusům vytvořit očkovací látku, ale všechny tyto pokusy selhaly [25].

V terapii byla vyzkoušena řada virostatik (ribavirin, interferony alfa a beta), některé preparáty potvrdily snížení replikace viru in vitro, ale u žádného nebyla potvrzena účinnost in vivo [21, 24, 38, 41].

Účinnost na replikaci BDV in vivo byla prokázána u amantadin-sulfátu. Jedná se o virostatikum, které bylo užíváno v profylaxi chřipky, v léčbě Parkinsonovy choroby a pro jeho mírné antidepresivní působení i v léčbě depresivní poruchy. Jediná dvojitě zaslepená 4týdenní studie publikovaná v roce 1971 srovnávala antidepresivní působení amantadinu ve srovnání s amitriptylinem a placebem u pacientů s depresí. Amantadin byl účinnější než placebo, ale méně než amitriptylin (Vale a spol., 1971).

První využití amantadinu v léčbě BDV u psychiatrických pacientů popisují kazuistická sdělení. V roce 1991 a 1997 byla popsána léčba 2 pacientek s bipolární afektivní poruchou. U obou pacientek došlo ke zlepšení psychického stavu a vymizení pozitivivity BDV [10, 42]. V dalších letech první observační studie v Německu popisují rychlejší ústup depresivní symptomatiky u BDV pozitivních pacientů léčených přidáním amantadinu k antidepresivní medikaci ve srovnání s pacienty bez virostatické medikace. Pokles psychopatologie koreloval s poklesem pozitivivity BDV [10, 11, 15]. Na prvním mezinárodním BDV kongresu v roce 2008 v Berlíně byly prezentovány první výsledky dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie hodnotící efekt amantadinu na depresivní symptomatiku u BDV pozitivních pacientů. Druhá prezentace popisovala účinnost amantadinu u pacientů s manickou fází (Dietrich D. E., v tisku).

ZÁVĚR

BDV je virus s vysokou afinitou k limbickému systému, se schopností vytvářet perzistentní formu infekce.

Pozitivita BDV infekce má celosvětový výskyt, ale ve velmi širokém rozmezí, od nulové nebo velmi nízké pozitivivity až po vysoký výskyt této infekce u pacientů s psychickými poruchami ve srovnání se zdravými kontrolami. Toto široké rozpětí je vysvětlováno řadou faktorů. Roli hraje lokalita (jsou oblasti s endemickým výskytem BDV, např. střední Evropa), výběr souboru (diagnóza, pacienti v akutním stavu nebo ve stadiu remise), na stanovovaných parametrech (Ab, Ag, CIC nebo RNA) a použité laboratorní metodě.

Psychické poruchy jsou heterogenní skupina onemocnění s multifaktoriální etiologií. Nezodpovězenou otázkou je míra vlivu (nebo jak velký podíl má) BDV infekce na vznik a průběh psychických poruch. Dále můžeme zvažovat otázku pořadí. Je

první BDV infekce, která při aktivaci u disponovaného jedince podpoří vznik nové fáze psychické poruchy, zhorší psychopatologii a prodlouží trvání? Anebo je první psychická porucha, na jejímž základě dochází k imunitním změnám, které způsobí, že se psychicky nemocný člověk snáze nakazí virovou infekcí?

V současné době nejsme schopni jasně a jednoznačně zodpovědět, do jaké míry BDV infekce ovlivňuje nebo dokonce způsobuje psychické poruchy. Dosud nebyl prokázán přímý vliv BDV, který by otázku kauzality vysvětloval.

Určitou odpověď nám přinášejí data o využití amantadinu v léčbě BDV pacientů s psychickými poruchami (zejména deprese). Amantadin je jediný preparát, u kterého byla potvrzena účinnost na BDV infekci. Máme k dispozici však pouze malé počty pacientů léčených amantadinem, zpočátku se jednalo o kazuistické případy, pak se objevily otevřené studie na depresivních pacientech, zatím proběhla pouze 1 studie zaslepená. U pacientů léčených amantadinem docházelo k rychlejší úpravě psychického stavu při virostatické léčbě ve srovnání s těmi, kteří užívali pouze antidepresiva. Samotný amantadin však vykazuje mírný antidepresivní účinek, proto je kauzalita obtížně stanovitelná. Odpověď nám snad přinesou výsledky léčby amantadinem u manických pacientů a dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie sledující vývoj psychopatologie a titrů pozitivivity BDV (Ag, CIC) a další výzkum v této oblasti.

V současnosti probíhá detekce BDV infekce u psychiatrických pacientů v České republice. Lze očekávat vyšší hodnoty pozitivivity vzhledem k podobným podmínkám ve stredo-evropském regionu (podnebí, populace...). Bude se jednat o první systematicky zpracovaná data z České republiky.

LITERATURA

1. **Berg, A. L., Berg, M.:** A variant form of feline Borna disease. *Journal of Comparative Pathology*, 119, 1998, 3, pp. 323-331.
2. **Berg, A. L., Dorries, R., Berg, M.:** Borna disease virus infection in racing horses with behavioral and movement disorders. *Archives of Virology*, 144, 1999, 3, pp. 547-559.
3. **Berg, M., Johansson, M., Montell, H., Berg, A. L.:** Wild birds as possible natural reservoir of Borna disease virus. *Epidemiology and Infection*, 127, 2001, 1, pp. 173-178.
4. **Billaud, J. N., Ly, C., Phillips, T. R., Torre, J. C.:** Borna disease virus persistence causes inhibition of glutamate uptake by feline primary cortical astrocytes. *Journal of Virology*, 74, 2000, 22, pp.10438-10446.
5. **Bode, L., Durrwald, R., Rantam, F. A., Ferszt, R., Ludwig, H.:** First isolates of infectious human Borna disease virus from patients with mood disorders. *Molecular Psychiatry*, 1, 1996, pp. 200-212.
6. **Bode, L., Ludwig, H.:** Borna disease virus infection, a human mental-health risk. *Clinical Microbiology Reviews*, 16, 2003, 3, pp. 534-545.
7. **Bode, L., Reckwald, P., Severus, W. E., Stoyloff, R., Ferszt, R., Dietrich, D. E., 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. *Molecular Psychiatry*, 6, 2001, 4, pp. 481-491.
8. **Carbone, K. M., Duchala, C. S., Griffin, J. W., Kincaid, A. L., Narayan, O.:** Pathogenesis of Borna disease in rats: evidence that intra-axonal spread is the major route for virus dissemination and the determinant for disease incubation. *Journal of Virology*, 61, 1987, 11, pp. 3431-3440.
 9. **Dauphin, G., Legay, V., Sailleau, C., Smondack, S., Hammoumi, S., Zientara, S.:** Evidence of Borna disease virus genome detection in French domestic animals and in foxes (*Vulpes vulpes*). *Journal of General Virology*, 82, 2001, (Pt9), pp. 2199-2204.
 10. **Dietrich, D. E., Bode, L., Spannhuth, C. W., Lau, T., Huber, T. J., Brodhun, B., Ludwig, H., Emrich, H. M.:** Amantadine in depressive patients with Borna disease virus (BDV) infection: an open trial. *Bipolar Disorders*, 2, 2000, pp. 65-70.
 11. **Dietrich, D. E., Kleinschmidt, A., Hauser, U., Schneider, U., Spannhuth, C. W., Kipp, K., Huber, T. J., Wieringa, B. M., Emrich, H. M., Johannes, S.:** Word recognition memory before and after successful treatment of depression. *Pharmacopsychiatry*, 33, 2000, 6, pp. 221-228.
 12. **Dietrich, D. E., Schedlowski, M., Bode, L., Ludwig, H., Emrich, H. M.:** A Viro-psycho-immunological disease-model of a subtype affective disorder. *Pharmacopsychiatry*, 31, 1998, pp. 77-82.
 13. **Durrwald, R., Ludwig, H.:** Borna disease virus (BDV) a (Zoonotic?) worldwide pathogen. A review of the history of the disease and the virus infection with comprehensive bibliography. *Journal of Veterinary Medicine*, 44, 1997, 3, pp. 147-184.
 14. **Enbergs, H. K., Vahlenkamp, T. W., Kipar, A., Miller, H.:** Experimental infection of mice with Borna disease virus (BDV): replication and distribution of the virus after intracerebral infection. *Journal of Neurovirology*, 7, 2001, 3, pp. 272-273.
 15. **Ferszt, R., Kuhl, K. P., Bode, L., Severus, E. W., Winzer, B., Berghofer, A., Beelitz, G., Brodhun, B., Muller-Oerlinghausen, B., Ludwig, H.:** Amantadine revisited: an open trial of amantadinesulfate treatment in chronically depressed patients with Borna disease virus infection. *Pharmacopsychiatry*, 32, 1999, 4, pp. 142-147.
 16. **Fukuda, K., Takahashi, K., Iwata, Y., Mori, N., Gonda, K., Ogawa, T., Osonoe, K., Sato, M., Ogata, S., Horimoto, T., Sawada, T., Tashiro, M., Yamaguchi, K., Niwa, S., Shigeta, S.:** Immunological and PCR analyses for Borna disease virus in psychiatric patients and blood donors in Japan. *Journal of Clinical Microbiology*, 39, 2001, 2, pp. 419-429.
 17. **Furrer, E., Bilzer, T., Stitz, L., Planz, O.:** Neutralizing antibodies in persistent borna disease virus infection: prophylactic effect of gp94-specific monoclonal antibodies in preventing encephalitis. *Journal of Virology*, 75, 2001, 2, pp. 943-951.
 18. **Grabner, A., Fischer, A.:** Symptomatology and diagnosis of Borna encephalitis of horses. A case analysis of the last 13 years. *Tierärztliche Praxis*, 1991, pp. 68-73.
 19. **Gosztonyi, G., Ludwig, H.:** Borna disease of horses. An immunohistological and virological study of naturally infected animals. *Acta Neuropathologica*, 64, 1984, 3, pp. 213-221.
 20. **Hagiwara, K., Kamitani, W., Takamura, S., Taniyama, H., Nakaya, T., Tanaka, H., Kirisawa, R., Iwai, H., Ikuta, K.:** Detection of Borna disease virus in a pregnant mare and her fetus. *Veterinary Microbiology*, 72, 2000, (3-4), pp. 207-216.
 21. **Hallensleben, W., Staeheli, P.:** Inhibition of Borna disease virus multiplication by interferon: cell line differences in susceptibility. *Archives of Virology*, 144, 1999, 6, pp. 1209-1216.
 22. **Chalmers, R. M., Thomas, D. R., Salmon, R. L.:** Borna disease virus and the evidence for human pathogenicity: a systematic review. *Q J Med.*, 98, 2005, pp. 255-274.
 23. **Iwata, Y., Takahashi, K., Peng, X., Fukuda, K., Ohno, K., Ogawa, T., Gonda, K., Mori, N., Niwa, S., Shigeta, 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. *Journal of Virology*, 72, 1998, 12, pp. 10044-10049.
 24. **Jordan, I., Briese, T., Averett, D. R., Lipkin, W. I.:** Inhibition of Borna disease virus replication by ribavirin. *Journal of Virology*, 73, 1999, 9, pp. 7903-7906.
 25. **Ludwig, H., Bode, L.:** Borna disease virus: new aspects on infection, disease, diagnosis and epidemiology. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 19, 2000, 1, pp. 259-288.
 26. **Ludwig, H., Furuya, K., Bode, L., Klein, N., Durrwald, R., Lee, D. S.:** Biology and neurobiology of Borna disease viruses (BDV), defined by antibodies, neutralizability and their pathogenic potential. *Archives of Virology, Supplementum*, 7, 1993, pp. 111-133.
 27. **Mizutani, T., Ogino, M., Nishino, Y., Kimura, T., Kariwa, H., Tsujimura, K., Inagaki, H., Takashima, I.:** A single-tube RT-PCR method for the detection of Borna disease viral genomic RNA. *Japanese Journal of Veterinary Research*, 46, 1998, 2-3, pp. 73-81.
 28. **Okamoto, M., Hagiwara, K., Kamitani, W., Sako, T., Hirayama, K., Kirisawa, R., Tsuji, M., Ishihara, C., Iwai, H., Kobayashi, T., Tomonaga, K., Ikuta, K., Taniyama, H.:** Experimental vertical transmission of Borna disease virus in the mouse. *Archives of Virology*, 148, 2003, pp. 1557-1568.
 29. **Planz, O., Rentzsch, Ch., Batra, A., Rziha, H. J., Stitz, L.:** Persistence of Borna disease virus-specific nucleic acid in blood of psychiatric patient. *Lancet.*, 352 (9128), 1998, p. 623.
 30. **Rackova, S., Beran, J.:** Borna disease virus-jeho vliv na vznik a průběh psychických poruch. *Psychiatrie*, 7, 2003, 2, pp. 149-150.
 31. **Reeves, N. A., Helps, C. R., Gunn-Moore, D. A., Blundell, C., Finnemore, P. L., Pearson, G. R., Harbour, D. A.:** Natural Borna disease virus infection in cats in the United Kingdom. *Veterinary Record*, 143, 1998, 19, pp. 523-526.
 32. **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*, 228, (4700), 1985, pp. 755-756.
 33. **Rybakowski, F., Sawada, T., Yamaguchi, K.:** Borna disease virus-reactive antibodies and recent-onset psychiatric disorders. *European Psychiatry*, 16, 2001, 3, pp. 191-192.
 34. **Salvatore, M., Morzunov, S., Schwemmler, M., Lipkin, W. I.:** Borna disease virus in brains of North American and European people with schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet.*, 349 (9068), 1997, pp. 1813-1814.
 35. **Schneemann, A., Schneider, P. A., Kim, S., Lipkin, W. I.:** Identification of signal sequences that control transcription of Borna disease virus a nonsegment, negative-strand RNA virus. *Journal of Virology*, 68, 1994, 10, pp. 6514-6522.
 36. **Selten, J. P., van Vliet, K., Pleyte, W., Herzog, S., Hoek, H. W., van Loon, A. M.:** Borna disease virus and schizophrenia in Surinamese immigrants to the Netherlands. *Medical Microbiology and Immunology*, 189, 2000, 2, pp. 55-57.
 37. **Solbrig, M. V., Koob, George, F.:** Neuropharmacological sequelae of persistent CNS viral infections: lessons from Borna disease virus. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 74, 2003, 4, pp. 777-787.
 38. **Staeheli, P., Sentandreu, M., Pagenstecher, A., Haus-**

- mann, J.:** Alpha/beta interferon promotes transcription and inhibits replication of Borna disease virus in persistently infected cells. *Journal of Virology*, 75, 2001, 17, pp. 8216-8223.
39. **Stitz, L., Bilzer, T., Richt, J. A., Rott, R.:** Pathogenesis of Borna disease. *Archives of Virology*, Supplementum, 7, 1993, pp. 135-151.
40. **Stitz, L., Noske, K., Planz, O., Furrer, E., Lipkin, W. I., Bilzer, T.:** A functional role for neutralizing antibodies in Borna disease: influence of virus tropism outside the central nervous system. *Journal of Virology*, 72, 1998, 11, pp. 8884-8892.
41. **Taieb, O., Baleyte, J. M., Mazet, P., Fillet, A. M.:** Borna disease virus and psychiatry. *European Psychiatry*, 16, 2001, 1, pp. 3-10.
42. **Tsuji, K., Toyomasu, K., Imamura, Y., Maeda, H., Toyoda, T.:** No association of Borna disease virus with psychiatric disorders among patients in northern Kyushu, Japan. *Journal of Medical Virology*, 61, 2000, 3, pp. 336-340.
43. **Vahlenkamp, T. W., Enbergs, H. K., Muller, H.:** Experimental and natural Borna disease virus infections: presence of viral RNA in cells of the peripheral blood. *Veterinary Microbiology*, 76, 2000, 3, pp. 229-244.
44. **Volmer, R., Prat, Ch. M. A., Masson, G., Garenne, A., Gonzales-Dunia, D.:** Borna disease virus infection impairs synaptic plasticity. *Journal of Virology*, 81, 2007, 16, pp. 8833-8837.
45. **Weisman, Y., Huminer, D., Malkinson, M., Meir, R., Kliche, S., Lipkin, W. I., Pitlik, S.:** Borna disease virus antibodies among workers exposed to infected ostriches. *Lancet*, 344 (8931), 1994, pp. 1232-1233.

*MUDr. Sylva Racková
Psychiatrická klinika LF UK a FN
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň*



KAZUISTIKY Z MOLEKULÁRNÍ GENETIKY

Jan Lebl, Milan Macek jr., hlavní autoři a pořadatelé

Obsáhlý soubor 70 kazuistik dětských pacientů s monogenními onemocněními, na němž se podílel více než stočlenný autorský kolektiv odborníků z České republiky i ze zahraničí, obsahuje ty nejzajímavější případy z jejich klinické praxe. Autoři se soustředili jak na nejčastější choroby, tak i na onemocnění vzácná, ale z různých pohledů důležitá (buď z etnického hlediska, nebo z hlediska modelových patogenetických aspektů). Sborník je rozčleněn do 15 okruhů, týkajících se jednotlivých onemocnění (hyperglykémie, malý vzrůst, hemostáza, hypertenze, obezita, bolesti břicha, plicní onemocnění, poruchy sluchu, štítná žláza, nadledviny, lipidy, kriticky nemocný novorozenec, neurogenetická onemocnění, vývojové anomálie, srdeční vady), a doplněn bohatou fotodokumentací. Autoři kazuistik uvedené příběhy se svými pacienty osobně prožili; jsou mezi nimi příběhy smutné i příběhy se šťastným koncem, všechny ale přispěly k poznání a poučení.

Vydal Galén v roce 2006, ISBN 80-7262-418-0, formát 155 x 225 mm, brož., 219 str., cena 190 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz