

Institut für Hygiene

Tobias Gauss

Dr. med.

Bestimmung der humanen Borna Disease Virus-Seroprävalenz durch Nachweis von Virus-spezifischen Antikörpern mittels eines neuen Glutathion-S-Transferase Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay

Geboren am 27.04.1974 in Heidelberg

Staatsexamen am 13.06.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Virologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hans-Georg Kräusslich

Bisher ist es nicht gelungen, einen zweifelsfreien Zusammenhang zwischen einer Infektion mit dem neurotrophen Borna Disease Virus (BDV) und einer psychiatrischen Erkrankung herzustellen. Ursache dafür ist unter anderem der methodisch schwierige Nachweis von BDV-spezifischen Antikörpern bzw. BDV-RNA im menschlichen Blut. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit der Glutathion-S-Transferase-Capture-Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay (GST-capture-ELISA) eingesetzt, um einige dieser methodischen Schwierigkeiten zu umgehen.

Mit dieser neuen Methode wurde die Prävalenz von BDV-spezifischen Antikörpern im Blut von 150 psychiatrischen Patienten mit 135 hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbaren psychisch gesunden Kontrollprobanden, sowie mit 52 HIV-positiven Patienten verglichen. Zur Steigerung der Spezifität dieser Methode wurden zwei unterschiedlich strenge Grenzwerte definiert. Um die immunologische Reaktivität der psychiatrischen Patienten mit jener der Kontrollpersonen zu vergleichen, wurde gleichzeitig die Immunantwort gegen ein Diphtherie-Vakzine-Antigen gemessen. Parallel erfolgte bei allen Proben der Nachweis von BDV-RNA der viralen Transkriptionsprodukte p24 und p40 durch eine Nested Reverse-Transkriptions-Polymerase Kettenreaktion (RT-PCR). Dementsprechend ergaben sich folgende Fragen:

1. Findet sich unter den psychiatrischen Patienten eine höhere BDV-Antikörperprävalenz als bei den beiden anderen Gruppen?

2. Kann der Nachweis von Antikörpern mit klinisch-epidemiologischen Daten oder dem Nachweis von BDV-RNA korreliert werden?
3. Zeigen die psychiatrischen Patienten die gleiche Reaktivität gegen das Diphtherie-Vakzine-Antigen wie die Kontrollpersonen und wenn nicht, korreliert ein positiver BDV-Antikörper-Nachweis mit einer höheren Reaktivität gegen das Diphtherie-Vakzine-Antigen?

Unter den psychiatrischen Patienten wurden signifikant häufiger (maximal 65%) und in höherer Konzentration Antikörper gegen alle vier BDV-Antigene als bei den Kontrollprobanden (maximal 22%) nachgewiesen ($p < 0,001$). Unter den psychiatrischen Patienten wurden auch signifikant häufiger Antikörper gegen mehr als ein BDV-Antigen beobachtet.

Von den klinisch-epidemiologischen Parametern waren nur Diagnosen aus der Gruppe der Schizophrenien signifikant häufig mit einem positiven BDV-Serostatus korreliert. Die HIV-Patienten zeigten hingegen signifikant häufiger und in höherer Konzentration Antikörper gegen Antigen P als die psychiatrischen Patienten (maximal 84% vs 46%, $p < 0,001$). Am beständigsten wurden in allen drei Gruppen Antikörper gegen das Antigen P gefunden, aber es trat keine Kombination von Antigenen signifikant häufiger auf.

Demgegenüber wurde bei den psychiatrischen Patienten entgegen der Erwartung eine signifikant höhere Reaktivität gegen das Diphtherie-Vakzine-Antigen beobachtet, als bei den Kontrollpersonen. Diese korrelierte jedoch nicht mit einem positiven BDV-Serostatus. Der seltene Nachweis von BDV-RNA, der nur für das Transkriptionsprodukt p24 gelang, stellte sich nach Sequenzierung des PCR-Produktes als Kontamination heraus.

Obwohl die Prävalenz von spezifischen Antikörpern gegen BDV-Antigene bei psychiatrischen Patienten gegenüber den Kontrollpersonen signifikant höher war, konnten die dargelegten Ergebnisse die Hypothese eines Zusammenhanges zwischen einer BDV-Infektion und neuropsychiatrischen Erkrankungen nicht eindeutig belegen. Zum einen stellten sich viele Antikörper-Nachweise bei Verwendung eines strengeren Grenzwertes als weniger spezifisch dar, zum anderen blieb die hohe Reaktivität der psychiatrischen Patienten gegen Diphtherie-Vakzine-Antigen unerklärt. Die dargelegten Befunde könnten durch eine Kreuzreaktion gegen BDV-ähnliche Antigene oder ein immunologisches Epiphänomen begründet werden. Die höhere Prävalenz von Antikörpern gegen Antigen P unter den HIV-Patienten gegenüber den

psychiatrischen Patienten wird möglicherweise durch eine unspezifische HIV-assoziierte polyklonale B-Zell-Stimulation erklärt.

Der hier vorgestellte Glutathion-S-Transferase-Capture-ELISA erwies sich als eine sehr zuverlässige methodische Alternative zum Nachweis BDV-spezifischer Antikörper. Bei späteren epidemiologischen Feldstudien sollte darauf zurückgegriffen werden. Zudem konnten erstmals gleichzeitig Antikörper gegen vier verschiedene BDV-Antigene M, N, P und X in humanem Plasma nachgewiesen werden.