



Výskyt a význam infekce Borna disease virem u pacientů léčených pro závislost

Sylva Racková
Psychiatrická klinika LF UK
v Plzni

AT konference 28.04. 2010, Špindlerův Mlýn

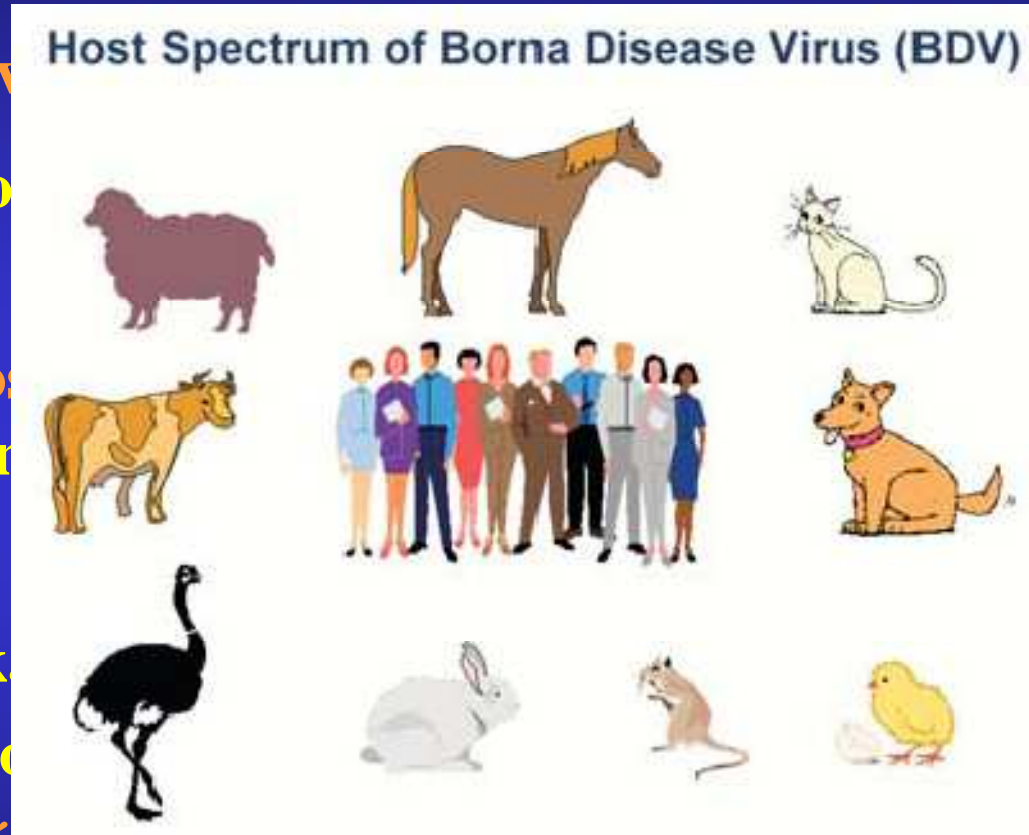
Borna Disease virus (BDV) charakteristika

- RNA virus, čeled' Bornaviridae, řád Mononegavirales
- Způsobuje onemocnění teplokrevných živočichů (savci, ptáci, lidé)
- Přenos infekce slinami, exkremy, nosním sekretem, vstupní brána nosní sliznice, GIT
- Vysoká afinita k CNS (limbický systém)
- Možnost způsobení latentní (perzistentní) infekce
- Šíření podél olfaktorických drah intraaxonálně, transsynapticky, limbický systém, CNS, periferie

Bode a Ludwig 2003, Durrwald R et al 1997,
Ludwig a Bode 2000, Schwemmler M et al 1998

Borna Disease virus (BDV) charakteristika

- RNA v
- Způsob
- Přenos
- Vstup
- Vysok
- Možn
- Šíření



egavirales
ichů (savci,
etem,
fekce

Šíření podél olfaktorických dráh intraaxonálně,
transsynapticky, limbický systém, CNS, periferie

Bode a Ludwig 2003, Durrwald R et al 1997,
Ludwig a Bode 2000, Schwemmler M et al 1998

Borna Disease virus (BDV) charakteristika

- RNA virus, čeled' Bornaviridae, řád Mononegavirales
- Způsobuje onemocnění teplokrevných živočichů (savci, ptáci, lidé)
- Přenos infekce slinami, exkremy, nosním sekretem, vstupní brána nosní sliznice, GIT
- Vysoká afinita k CNS (limbický systém)
- Možnost způsobení latentní (perzistentní) infekce
- Šíření podél olfaktorických drah intraaxonálně, transsynapticky, limbický systém, CNS, periferie

Bode a Ludwig 2003, Durrwald R et al 1997,
Ludwig a Bode 2000, Schwemmler M et al 1998

Průběh BDV infekce u zvířat vs lidí

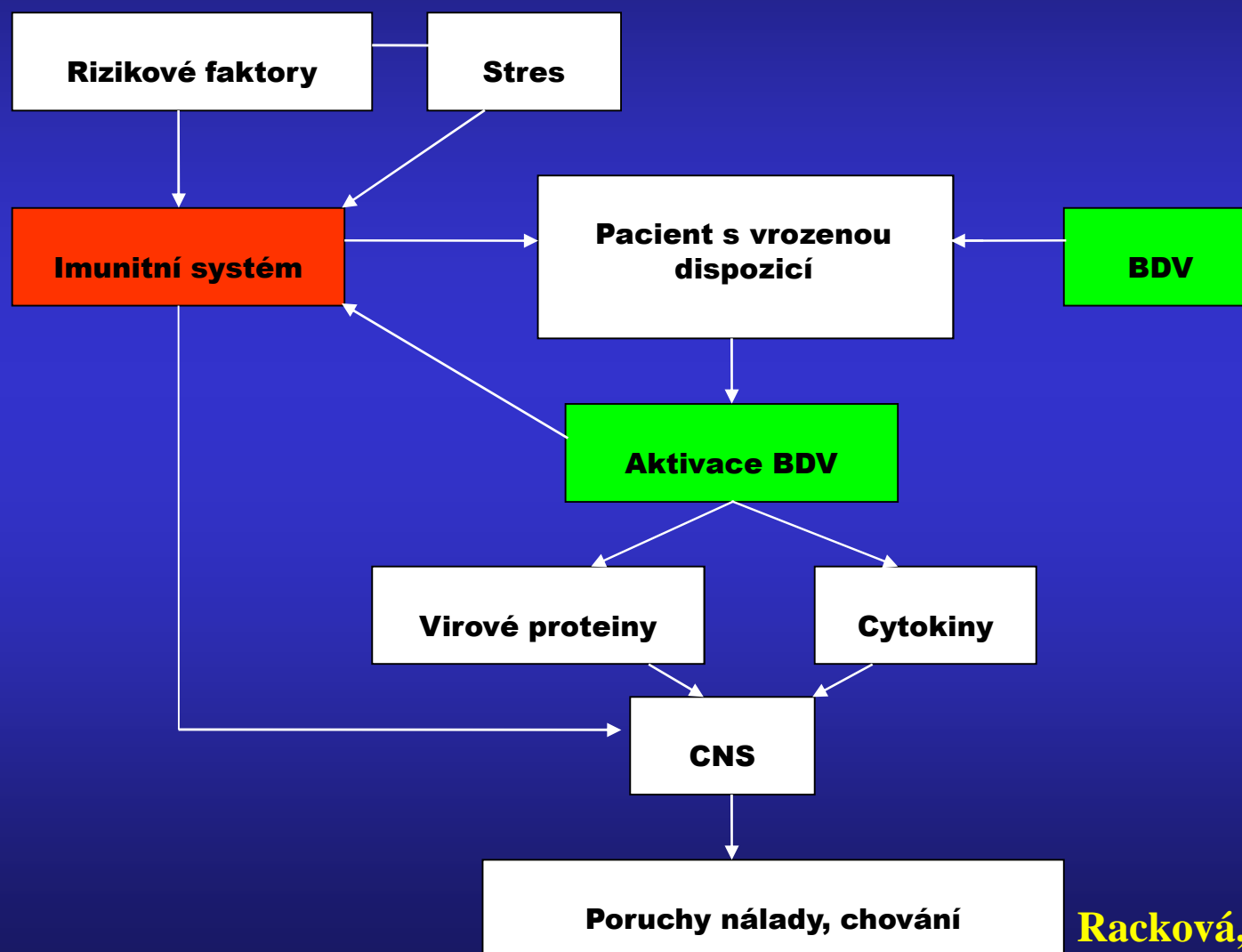
Forma průběhu	Charakteristika
Asymptomatická	Bez klinických příznaků, nejčastější
S neurologickými příznaky	Poruchy rovnováhy, chůze, křeče, poruchy polykání...
S poruchami nálady a chování	Somnolence, apatie, agitovanost, agresivita, změny chuti k jídlu, sociální a sexuální chování...
Letální	Nehnisavá encefalomyelitida

**Vyšší pozitivita u pacientů s psychickými poruchami vs
zdraví jedinci**

Mechanismus působení BDV v CNS

Mechanismus působení	Charakteristika
Přímý	Působení virových antigenů na receptory (glutamatergní, D2 a D3 receptory), serotonergní a noradrenergní systém
Nepřímý	Změny způsobené imunitní reakcí organismu a rozvojem zánětu v CNS
Ovlivnění genomu	Asimilace BDV sekvencí do genomu mozkových buněk, mutace, zvýšení rizika rozvoje psychických poruch

Viro-psycho-imunologický model



Racková, upraveno podle
Dietrich a kol. 1998

Diagnostika BDV infekce

Stanovení	Charakteristika	Rizika
Protilátky (Ab)	Detekce kontaktu s BDV	Pouze detekce kontaktu s BDV, neurčuje současný stav
Antigeny (Ag), cirkulující imunokomplexy (CIC)	Detekce fáze virémie	Pozitivita pouze v akutní fázi virémie
RNA	Detekce přítomnosti viru	Možná falešná pozitivita (kontaminace...)

Materiál: sérum, plná krev, mozkomíšni mok, mozková tkáň

Metody: Ab (IFA, ELISA), Ag, CIC (ELISA), RNA (PCR)

Faktory ovlivňující náleznost pozitivitu BDV infekce

- **Lokalita (endemické oblasti vs oblasti s nízkým výskytem)**
- **Zvolená laboratorní metoda (10x vyšší pozitivita BDV při detekci CIC vs Ab)**
- **Odebraný materiál (sérum, mozkomíšní mok, mozková tkáň)**
- **Charakteristika souboru (věk, pohlaví, diagnostické spektrum, psychopatologie...)**
- **Ostatní faktory (kontakt se zvířaty, imunitní změny, sezónní výskyt...)**

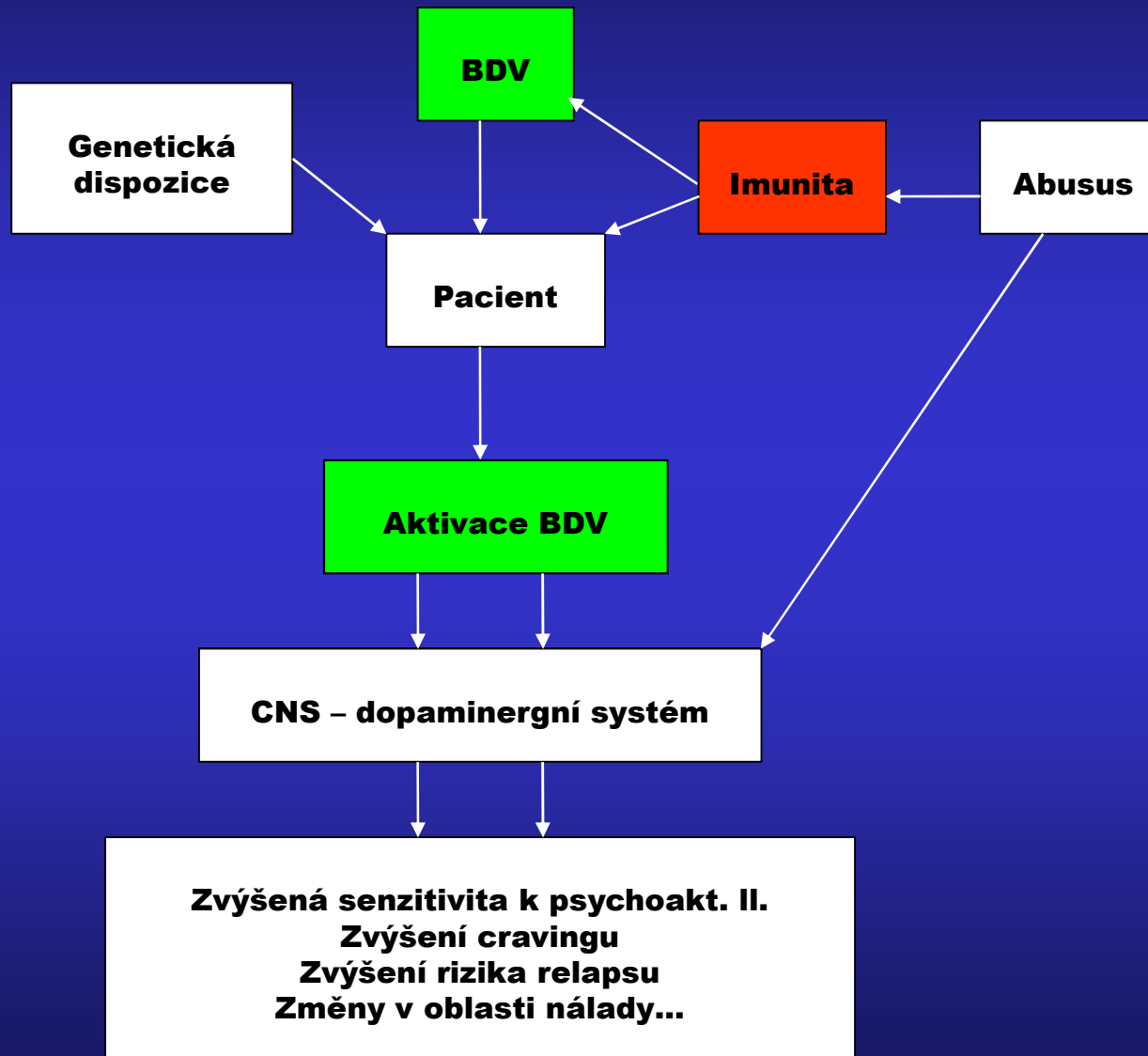
Bode a kol. 2001, 2005, Bode a Ludwig 2003,
Thakur a kol. 2009

Výskyt BDV infekce u lidí

- První detekce BDV protilátek v roce 1985, pozitivita
- 2-4% u pacientů s neuropsychiatrickými onemocněními
- Vyšší pozitivita u pacientů s psychickými poruchami (afektivní poruchy, schizofrenie) vs zdraví jedinci
- Korelace s délkou a intenzitou onemocnění
- Vyšší pozitivita u HIV pozitivních pacientů v souvislosti s imunosupresí
- Studie s negativními nálezy
- Nálezy v ČR: pozitivita BDV CIC u psychiatrických pacientů 26-66%, zdraví jedinci 37%

Rott a kol. 1985, Bode a kol. 2001, Bode a Ludwig 2003,
Rackova a kol. 2009

BDV, závislost, imunita, CNS



Hypotéza

- **Pacienti se závislostí na psychoaktivních látkách mají vyšší pozitivitu infekce Borna disease virem (BDV) ve srovnání se zdravými jedinci**
- **Pozitivita BDV je vyšší na počátku detoxifikace (v době aktivního abusu) a klesá během abstinence (po ukončení odvykací léčby)**

Metodika

- **41 pacientů (23 žen, 18 mužů), věk 19-62 let, průměrný věk 36,3 roku (+/- 12,06) hospitalizovaných pro závislost MKN 10 2006-2008 v den 0, 28 pacientů v den 56**
- **Kontrolní soubor: 126 dárců krve (97 mužů, 29 žen)**
- **Vyšetření positivity BDV CIC v séru metodou ELISA v den 0 a 56**
- **Další laboratorní vyšetření: vstupní screening, kontrolní vyšetření na konci léčby v den 0 a 56**
- **Ostatní sledované parametry: psychiatrická rodinná anamnéza, délka abusu, infekční onemocnění v době odběru, kontakt se zvířaty...**

Časový plán studie

Návštěva	1	2
Den	0-1	56
Informovaný souhlas	X	
Vstupní a výstupní kritéria	X	
Rodinná anamnéza	X	
Osobní anamnéza	X	
Infekční anamnéza	X	
Návyková anamnéza	X	
Infekční onemocnění v posledních 2-4 t.	X	X
Kontakt se zvířaty	X	
Laboratorní vyšetření (KO+diff, JT, hepatitidy, HIV)	X	
Laboratorní vyšetření (KO+diff, JT)		X
Laboratorní vyšetření (BDV CIC)	X	X

Diagnostické složení souboru

Diagnóza		Celkový počet (%)	Počet mužů	Počet žen
Alkohol	F 10.2	24 (58,54%)	10	14
Ostatní	celkem	17 (41,46%)	8	9
	F 11.2	3	3	0
	F 13.2	2	0	2
	F 15.2	5	3	2
	F 19.2	7	1	6

Cíle studie

Primární cíle

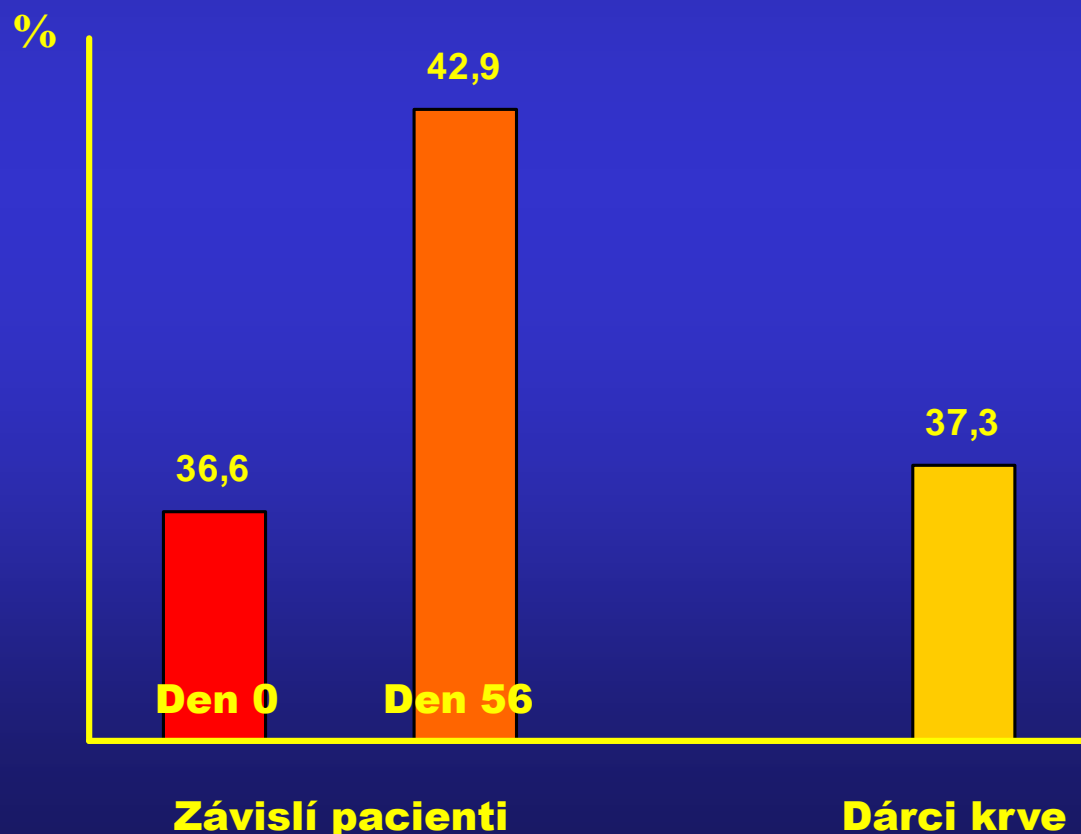
- Srovnání positivity BDV infekce u pacientů s diagnózou závislosti se zdravými jedinci (dárci krve)
- Srovnání positivity BDV infekce v den 0 (aktivní abusus) a den 56 (2 měsíce abstinence)

Sekundární cíle

- Korelace positivity BDV infekce v den 0 s ostatními sledovanými parametry (věk, diagnóza, doba abusu, RA, infekční onemocnění...)

Výsledky – pozitivita BDV infekce

Pozitivita BDV CIC



Pozitivita BDV CIC u závislých pacientů vs dárci krve bez signifikant. Rozdílu v den 0 a 56, $p=0,179$, $p=0,223$

Pozitivita BDV CIC v den 0 a 56 bez signifikant. rozdílu, $p=0,779$

Signifikantně vyšší BDV CIC pozitivita u mladších pacientů, $p=0,064$

Signifikantně vyšší BDV CIC pozitivita u nižších hodnot jaterních testů (GMT), $p= 0,027$

Neprokázána souvislost BDV CIC positivity s dalšími charakteristikami (anamnestická a demografická data)

Závěr a diskuze

Neprokázali jsme vyšší pozitivitu BDV u pacientů s dg. závislosti ve srovnání s kontrolním souborem zdravých jedinců

Neprokázali jsme pokles BDV positivity během abstinence, naopak nesignifikantní nárůst BDV positivity

Prokázali jsme signifikantní souvislost BDV věku a hodnot jaterních testů (mladší pacienti vyšší pozitivitu BDV, vyšší pozitivita BDV u menšího jaterního poškození)

Závěr a diskuze

Neprokázáli jsme souvislost BDV positivity a dalších anamnestických údajů (RA, kontakt se zvířaty, infekce, doba abusu...)

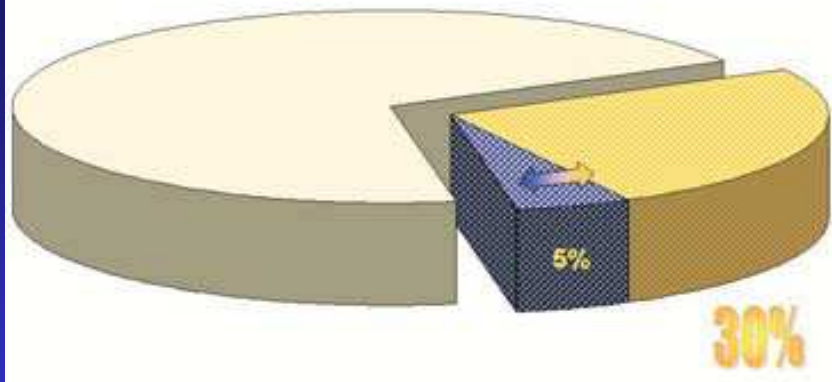
Alterace imunitního systému abusem psychoaktivních látek zřejmě neznamena zvýšenou aktivaci bornavirové infekce

Vliv stresu psychického stavu pacientů a výběru souboru na pozitivitu BDV infekce a její dynamiku

Děkuji za pozornost !

- **Imunitní poškození není spojeno s vyšším rizikem BDV infekce u závislých pacientů**

Prevalence of BDV infection (30%)
 (5% with disease episodes; arrow indicates switch from symptomatic to well-state)



BDV-EIA-plate

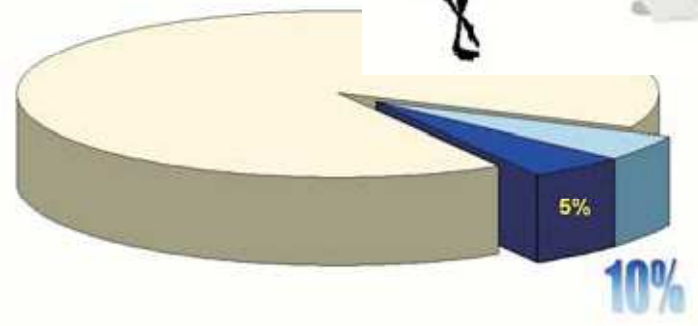
yellow: positive
 colourless: negative



Host Spectrum of Borna Disease Virus (BDV)



Prevalence of dep
 (5% with recurrent Major D)



BDV Immune Complex (CIC) EIA

