Einblicke einer Whistleblowerin

Dr. Liv Bode, Virologin
Whistleblowerpreis der VDW 2007

Wissenschaftsfreiheit, Wissenschaftsverantwortung in der Infektionsforschung

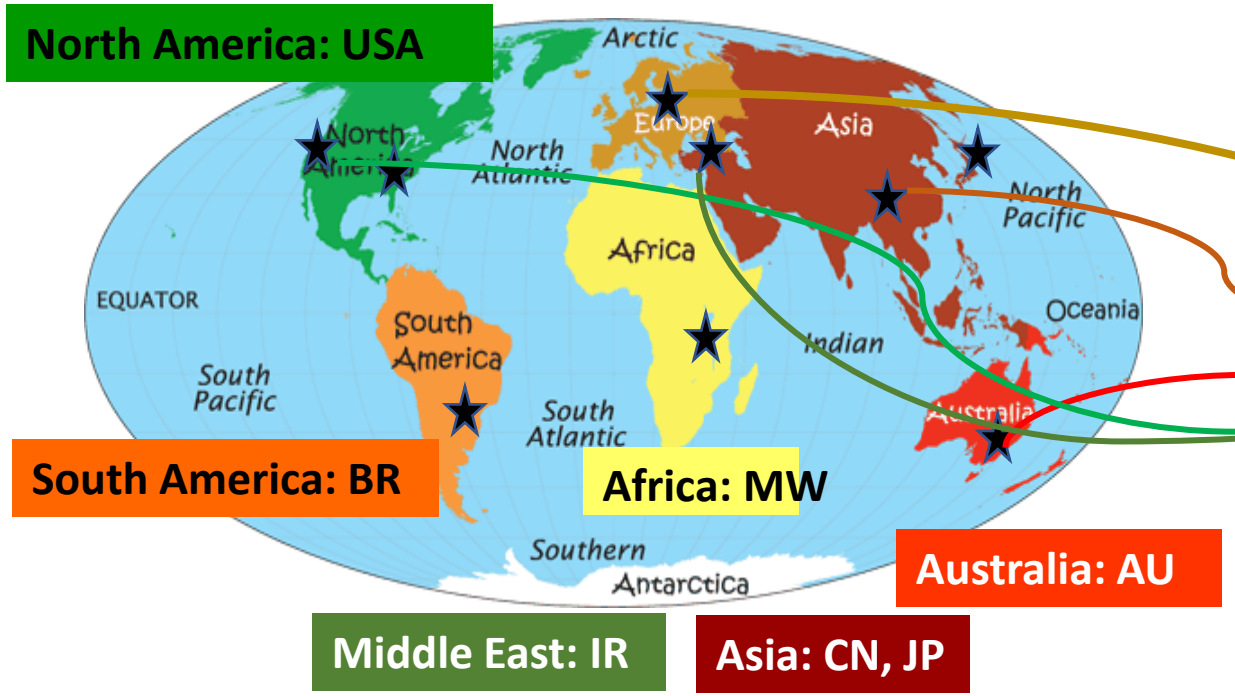
Was heißt wissen? VDW Online Konferenz 27.04.2021
14:30 – 19:00 Uhr

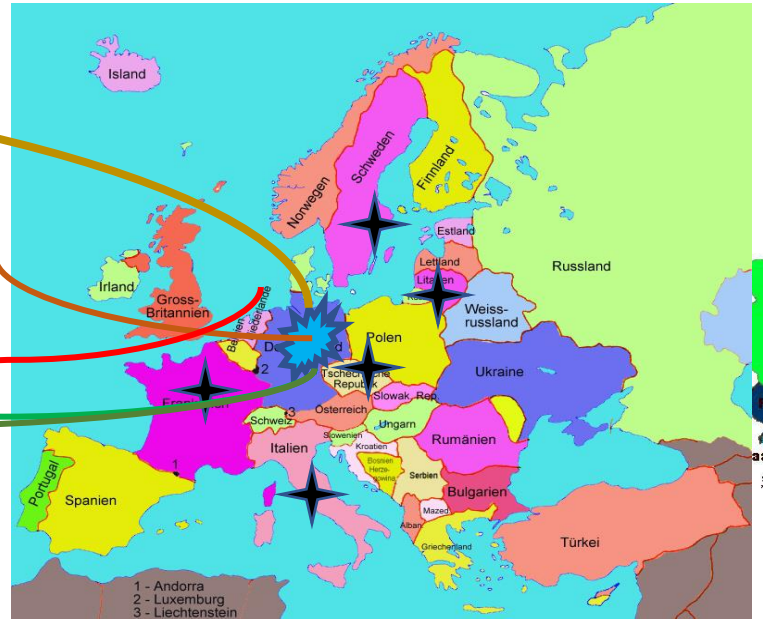
Interdisziplinäre Virusforschung mit Konfliktpotential

Gesundheitsrisiken durch Infektion mit Bornavirus (BDV-1).
Wissenschaftserfolge und Wissenschaftsstreit seit den 1990iger Jahren

1. Sind Menschen infiziert?
2. Ist Bornavirus ein Gemütsvirus und beteiligt an Depressionen?
3. Gibt es tödliche Gehirnerkrankungen wie bei Tieren?
4. Seit wann gibt es Bornaviren, gemeinsame Ko-Evolution mit Säugetieren?
5. Wie verbreitet ist die Infektion?
6. Wird die menschliche Infektion von Tieren übertragen?
7. Gibt es einen Nachweis des Gehirnvirus im Blut?
8. Gibt es infektiöse Bestandteile des Virus im Blut?

Bornavirus-Forschung – international vernetzt





Europe: Start DE, IT, LT, CZ, FR, SE

Wichtigste virologische Zusammenarbeit und Start mit der Freien Universität Berlin (FUB)

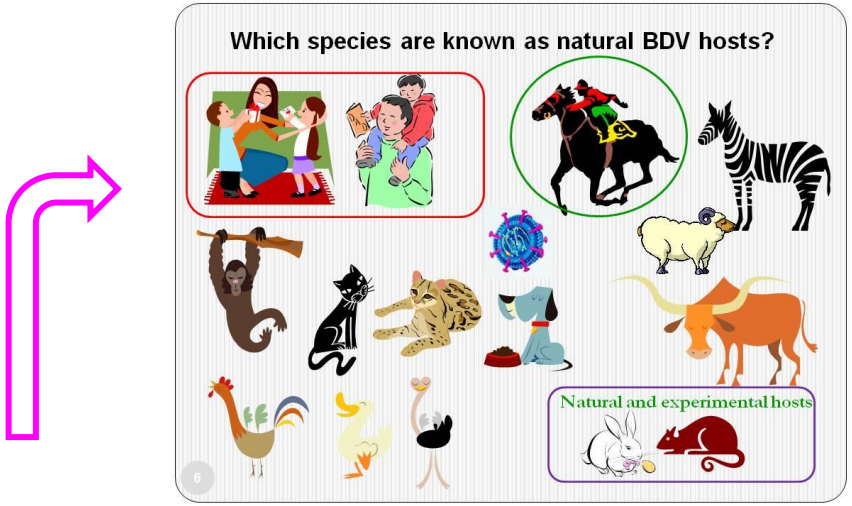
Wichtigste klinische Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und dem Universitätsklinikum der FU Benjamin Franklin (jetzt zum Universitätsklinikum der Charité gehörend)

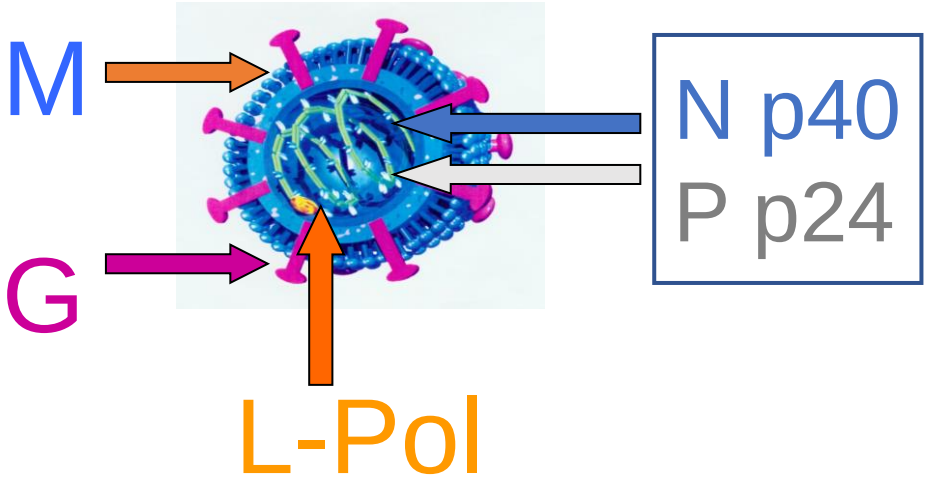
Was sind Bornaviren (BDV-1)?

Non-segmented, single-stranded RNA-genome with negative polarity (8910 bp)

Genomsequenz
Briese et al., 1994 PNAS
Cubitt et al., 1994 J Virol

N P X M G L-Pol



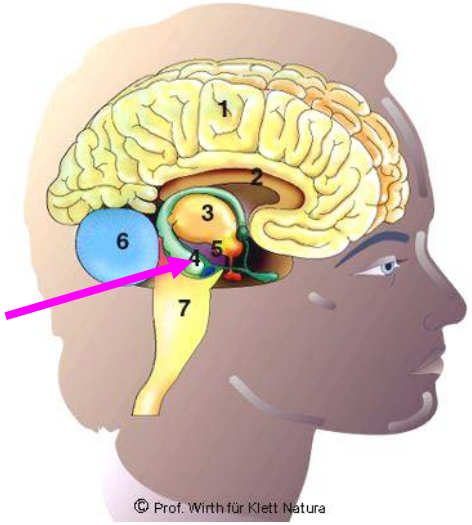


- Name Borna = Stadt in Sachsen
- RNA-Erbgut sehr alt (konserviert)
- 6 Proteine
- BDV-1 Stämme sehr nah verwandt >95%
- Infiziert Menschen und viele Tiere
- Vermehrung im Kern der Wirtszelle
- Eigene Virusfamilie (seit 1996)

Ludwig et al. 1988 Prog med Virol; Bode et al. 1995 Nat med; Bode et al. 1996 Mol Psychiatry; De la Torre et al. 1996 Virus Res; Bode et al. Lancet 1997; Nakamura et al. 2000 J Virol; Bode et al. 2001 Mol Psychiatry; Guo et al. 2020 J Med Virol; Bode et al. 2020 Lancet Inf Dis

Wo im Körper sind Bornaviren nachweisbar?

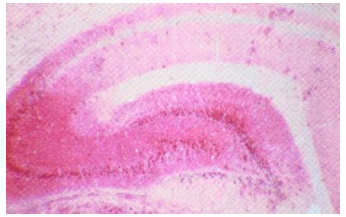
Nachweise im Gehirn



1 Großhirn
2 Balken
3 Zwischenhirn
4 Limbisches System
5 Mittelhirn
6 Kleinhirn
7 Nachhirn

Niller et al. 2020 Lancet Inf Dis, RNA in Autopsieproben

Virusantigene und RNA im Hippocampus (Ratte) erzeugen Lernprobleme



Gosztonyi 2008, APMIS

Dittrich et al. 1989, Biol Psychiatry

Virusantigene stören Balance der Gehirnbotenstoffe (Ratte)

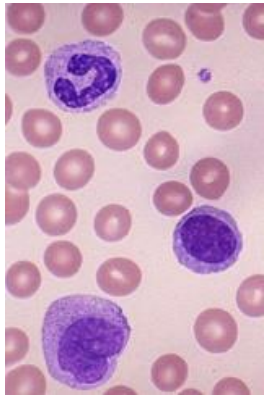
Neurotransmitter release

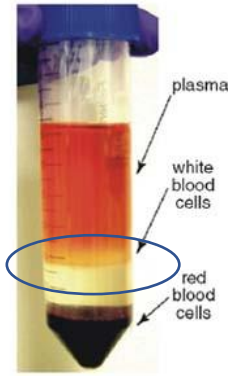
Ludwig et al., 1988 Prog Med Virol

Was macht Bornavirus einzigartig?

- **Spezialisierung auf limbisches System (Althirnbereich)**
- **Keine Zellzerstörung im Gehirn**
- **Funktionelle Störung der Gehirnbotenstoffe durch Virusproteine**

Nachweise im Blut





Antigene in Blutzellen
RNA in Blutzellen

Bode et al., 1994 Lancet, Antigen in Blutzellen
Bode et al., 1995 Nat Med, RNA in Blutzellen

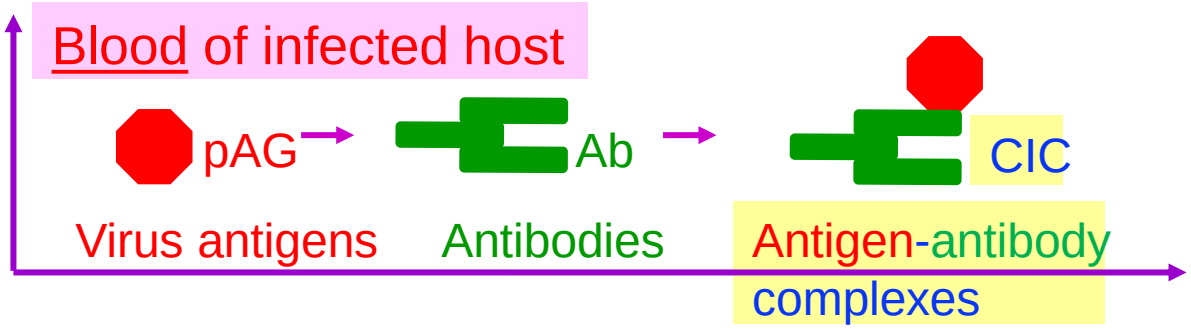
Isolierung infektiöser Viren

Bode et al. 1996 Mol Psychiatry; Nakamura et al. 2000 J Virol

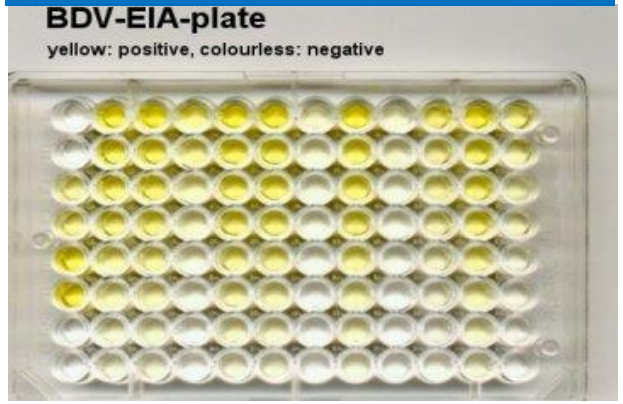
Antigene im Blutplasma
RNA im Blutplasma

Bode et al. 2001 Mol Psychiatry

Blutnachweis (Antigen-basiert) zeigt Infektionshäufigkeit

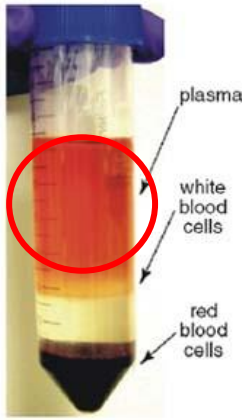


Einfacher Nachweis mit Farbwechsel

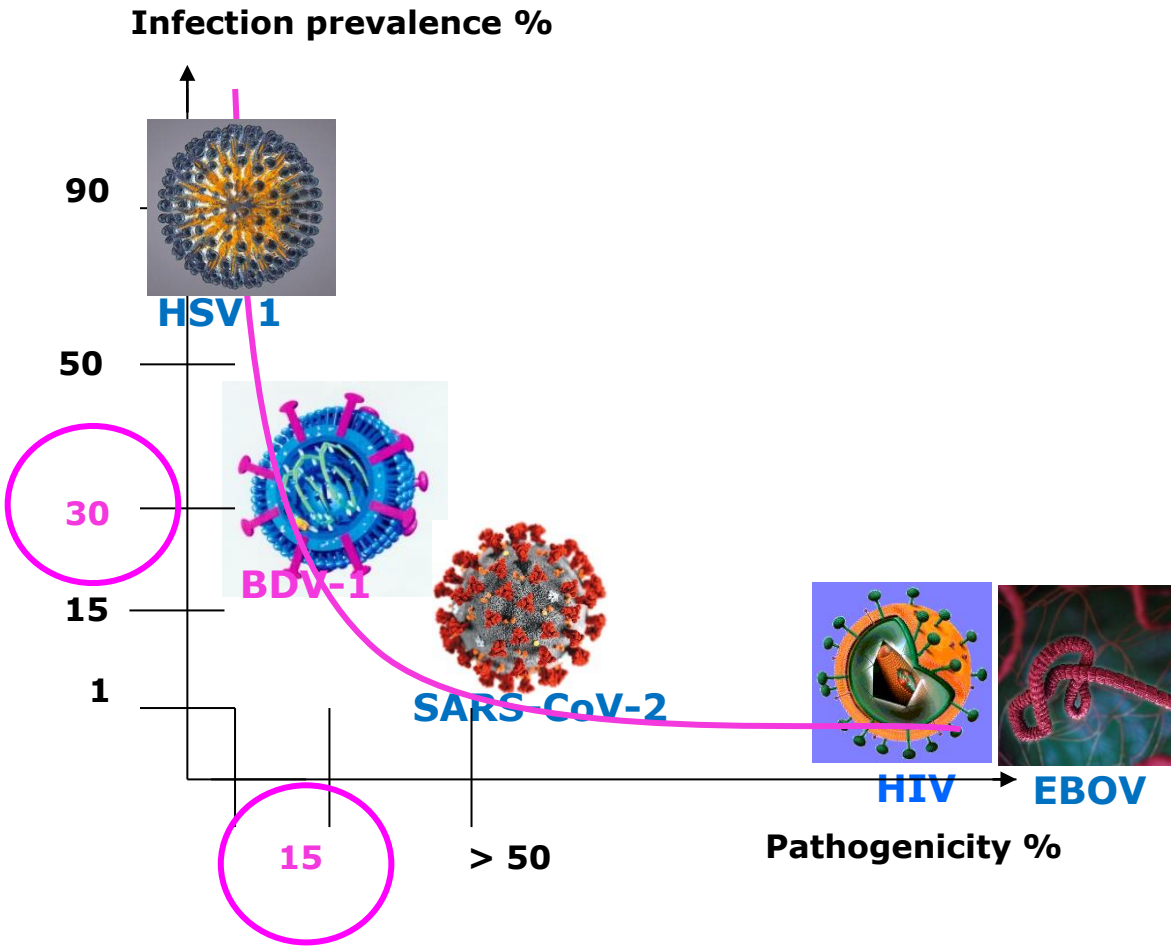


Bode et al., 2001 Mol Psychiatry

Blutplasma

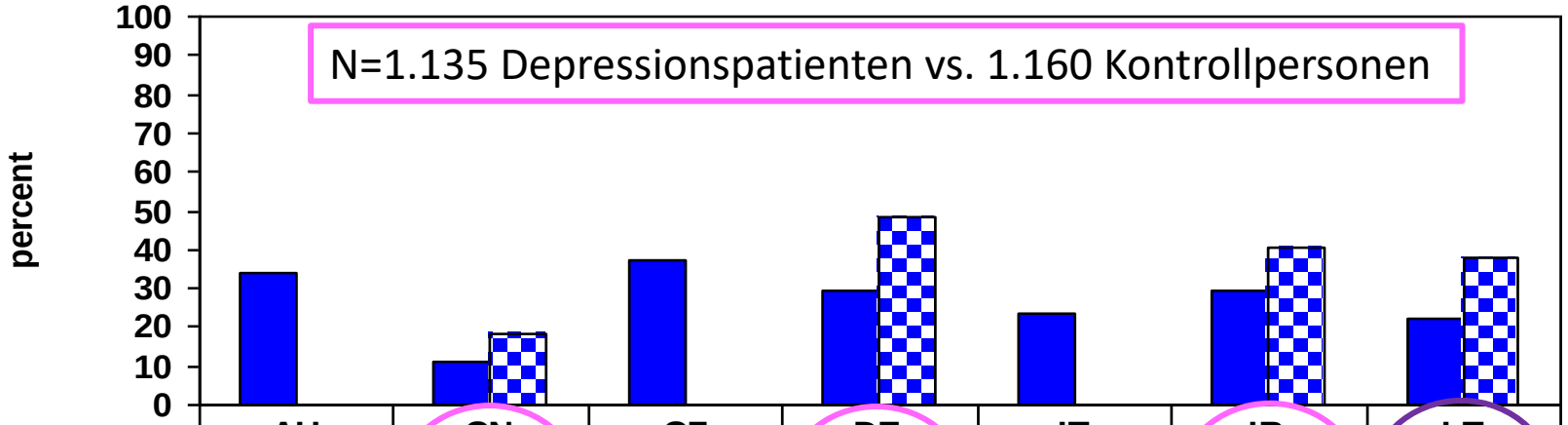


Wie verbreitet sind Bornaviren im Vergleich zu anderen Viren?



Sind Bornaviren an Depressionen beteiligt?

Blutmarker für aktivierte BDV-1 Infektion weltweit signifikant häufiger bei Depressiven als bei Gesunden



	AU	CN	CZ	DE	IT	IR	LT
CIC_C	34	11,1	37,3	29,5	23,6	29,5	22,5
CIC_PP		18,2		48,5		40,4	38,1
Tested controls (C)	447	380	126	580	1003	200	98
Tested patients (PP)		534		487		114	113
Difference C vs. PP		p=0.024		p<0.0001		p<0.05	p=0.022

Bode et al. 2020 Lancet Infect Dis

References single studies, national and international:
Liu et al., 2015 Virology J; Rackova et al., 2010 BMC Psychiatry; Bode et al., 2001 Mol Psychiatry; Bode, and Ludwig ,2003 Clin Microbiol Rev; Patti et al., 2008 APMIS; Mahzaheri-Tehrani et al., 2014 Virology J; Zaliunaite et al., 2016 BMC Psychiatry

Depressionen weltweit

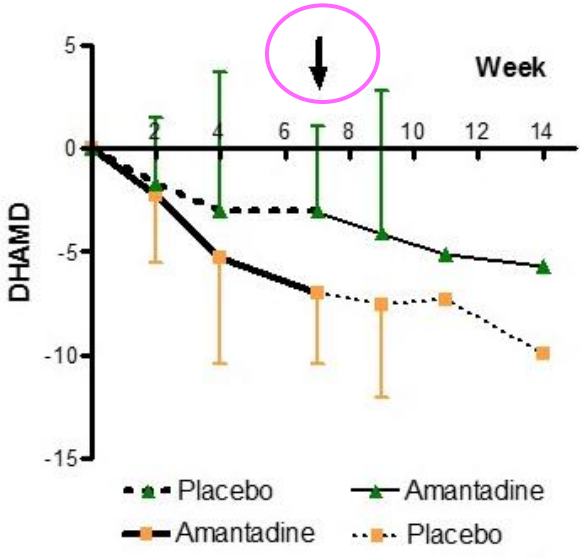
- Mehr al 300 Millionen Betroffene
- 4,4% der Weltbevölkerung
- WHO-Daten 2017

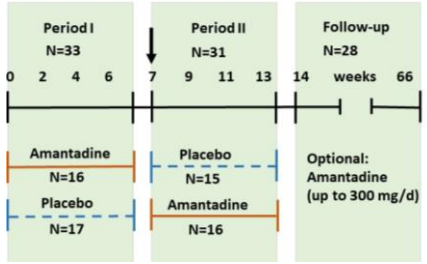
Melancholie

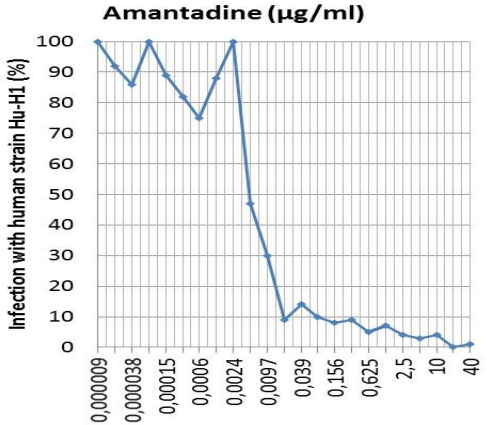
Genie und Wahnsinn in der Kunst
Neue Nationalgalerie 2006

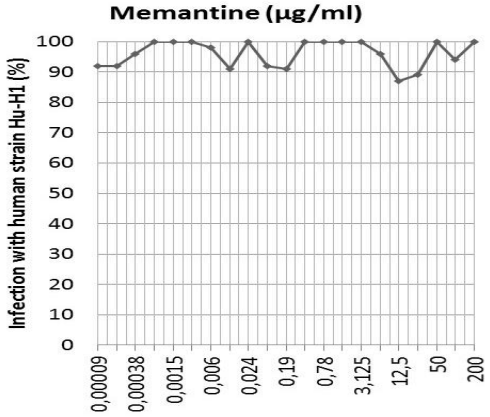
Schlüsselbild Melencolia I
Albrecht Dürer, 1514

Antivirale Therapie hilft BDV-1 infizierten Depressionspatienten









Antiviral specificity of amantadine *in vitro*

Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie
(Final N=33; 200 mg Amantadin täglich oral)

Klinischer Effekt:

Rückgang der Depression mit Amantadin (7 weeks response)

- **Statistische Signifikanz vs. Placebo p=0.003**
- **Klinische Effektgröße ES=1.05 (3 x besser als Antidepressiva!)**
  - **> 25% Besserung: 81.3% AS vs. 35.3% Placebo**
  - **> 50% Besserung: 43.8% AS vs. 0% Placebo**
- **Gute Verträglichkeit; Keine Nebenwirkungsunterschiede zwischen Amantadin und Placebo**

Virologischer Effekt:

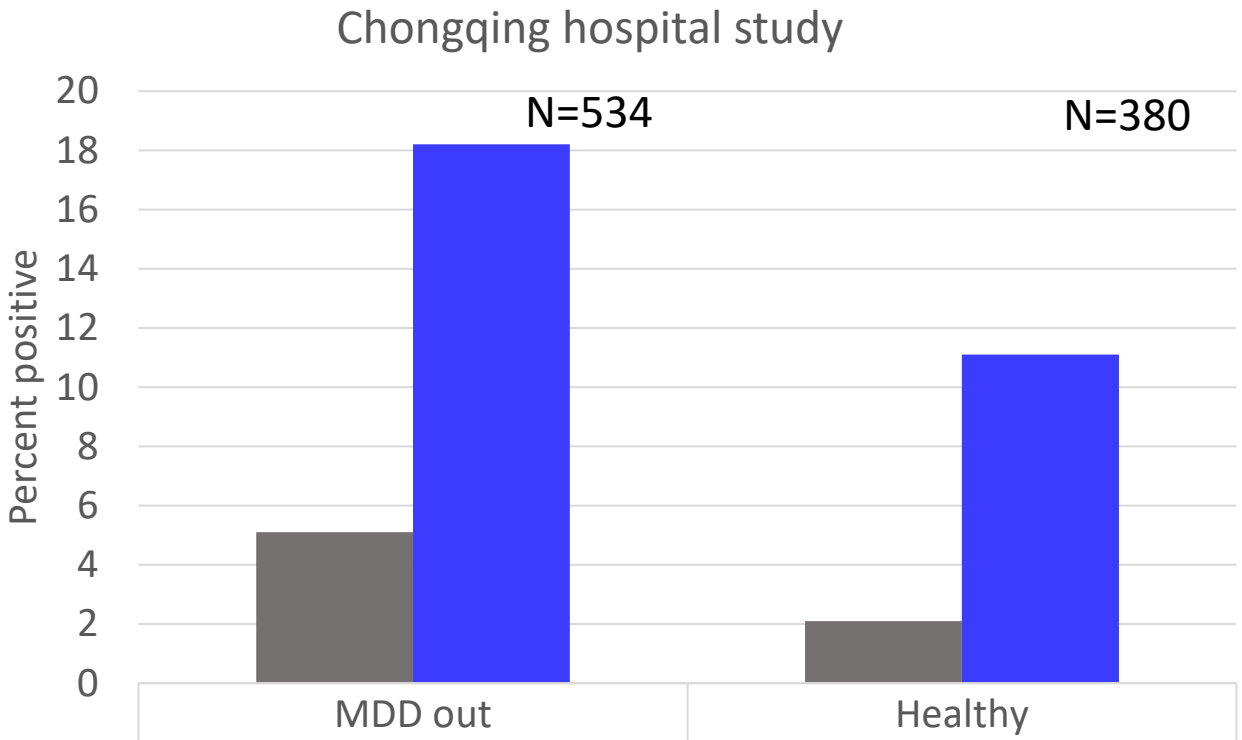
- **Antigene und Antikörper vor Behandlung sagen klinische Besserung voraus (p=0.026 and p=0.001)**

Nachhaltigkeit (12 Monate nach Behandlung):

- **Häufigkeit und Dauer depressiver Episoden signifikant reduziert (p=0.002 and p=0.001)**
- **Addierte Infektionsmarker signifikant gesunken (p< 0.001)**

Dietrich et al., 2020 BMC Pharmacol Toxicol

Antigen-basierter Nachweis (CIC) besser als RNA



	MDD out	Healthy
p24 RNA	5,1	2,1
CIC	18,2	11,1

MDD=Major depressive disorder

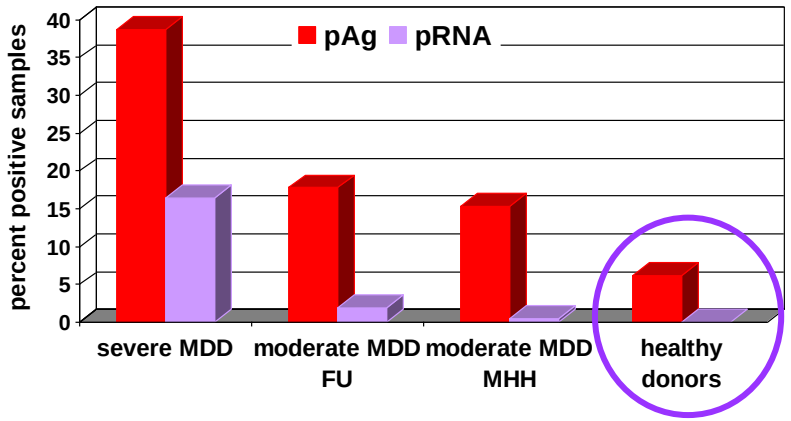
Liu X et al., 2015 Virology J

Wichtiger Unterschied zu anderen RNA-Viren

BDV-1	SARS-CoV-2
Wenig infektiöse Partikel	Extrem viele infektiöse Partikel
Mehr Antigen als RNA	Weniger Antigen als RNA
Antigen-basierter Nachweis sicherer als RNA	RNA Nachweis sicherer als Antigen Nachweis

Risiko Blutplasma durch unerkannt hochbelastete Spender?

Antigen im Plasma korreliert mit RNA

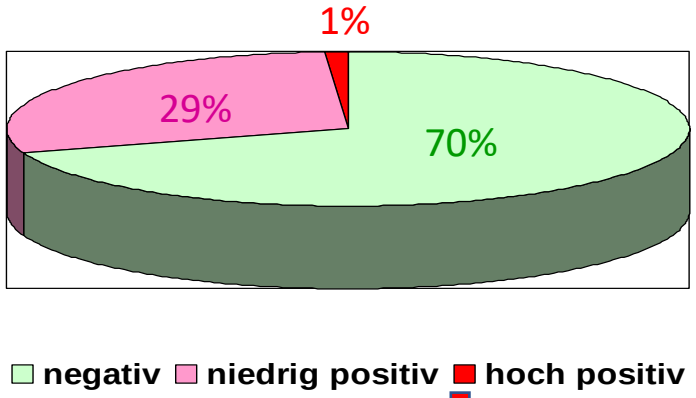


Bode et al. 2001, Mol Psychiatry

2001 nur Patienten aber keine Spender mit Antigen und RNA im Plasma gefunden

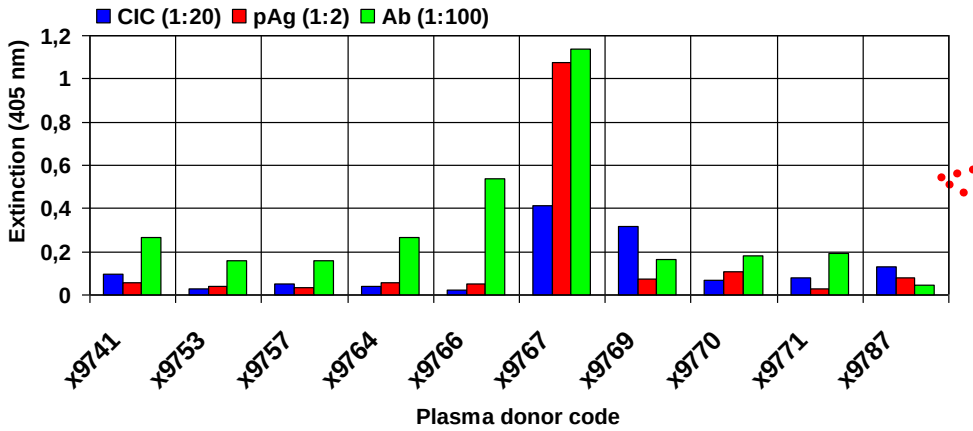
RNP=Ribonukleoprotein= infektiös

Blutspender



Bildquelle: DRK, Tiefgefrorenes Frischplasma im Transfusionsbeutel, Plasmapharese (rechts)

2002 hochbelasteter Spender in Zufallspanel mit Antigen und RNA identifiziert



Risiko Plasma?
1% Spender hoch positiv für Viruseiweiß gefunden:
Plasma potentiell infektiös!

Wissen zwischen Erkenntnis und Verdecken

Wie wurde ich zur Whistleblowerin?

- **Gesundheitsrisiken durch möglicherweise verseuchte Plasmaspende intern ignoriert**

Wie hat sich das Whistleblowing beruflich und persönlich ausgewirkt?

- **Publikationsverbot. Reputation angegriffen. Projekt eingestellt (2005), Gruppe aufgelöst, Versetzung.**

Wie hat sich der Whistleblowerpreis der VDW (2007) ausgewirkt?

- **Sehr ermutigend, sehr hilfreich. Publikationsverbot aufgehoben bzw. Publikation mit Disclaimer erlaubt.**

Welche Mechanismen behindern die Wissenschaftsfreiheit in der Forschung?

- **Politische Einflussnahme, eingeschränkte wissenschaftliche Freiheit in Ressortforschung, Mainstream-Denken**

Ob ich heute wieder so handeln würde?

- **Ja, ich müsste sonst meine wissenschaftliche Überzeugung verleugnen.**

Ob ich in meinem Forschungsfeld trotzdem weitergearbeitet habe?

- **Ja, als Nebentätigkeit, Wochenenden, Urlaub**

Empfehlungen für Menschen im Spannungsfeld zwischen Loyalität und Mut zur Wahrheit?

- **Konfliktbereitschaft, offenen Diskurs intern anstreben, Unterstützung suchen**

Ein großes Dankeschön an die VDW

Der Whistleblower-Preis 2007 war eine Ehre und eine großartige Unterstützung

Immer dankbar sein werde ich **Dr. Dieter Deiseroth** († 21.08.2019) für seine großartige Laudatio zur Preisverleihung am 13.04.2007 und **Annegret Falter** für ihr Engagement für Whistleblower/innen

…….. und meinem Wissenschaftspartner und späteren Ehemann Prof. Hanns Ludwig

Dr. Liv Bode, Virologin

Whistleblowerpreis der VDW 2007

Diskussionsfolien VDW-Videokonferenz 27.04.2021

Whistleblowing – mein Votum für mehr Forschung und einen offenen Diskurs in der Wissenschaft (Fazit am 13.04.2007, Preisverleihung)

Was wäre, wenn..(sich unsere bisherige Forschung bestätigt)

- die rätselhafte Melancholie tatsächlich infektiöse Wurzeln hätte?
  - **Neue antivirale Therapie für Millionen Betroffener (Amantadin).**
- Bornavirus sich als Gemütsvirus seit Jahrmillionen im Gehirn der Säugetiere und des Menschen eingenistet hätte?
  - **Paradigmenwechsel wie bei Helicobacter pylori.**
- tatsächlich jeder dritte Mensch auf der Welt infiziert wäre sowie unterschiedliche Prozentsätze unserer Haus- und Nutztiere?
  - **Diagnose und Vorbeugung von Aktivierungsschüben.**
- tatsächlich bei 1% der Plasmaspenden ein Risiko der Übertragung infektionstüchtiger Bornavirus-Bestandteile auf kranke geschwächte Empfänger bestünde?
  - **Risiken abklären, Risiken vorbeugen, Risiken eliminieren……**

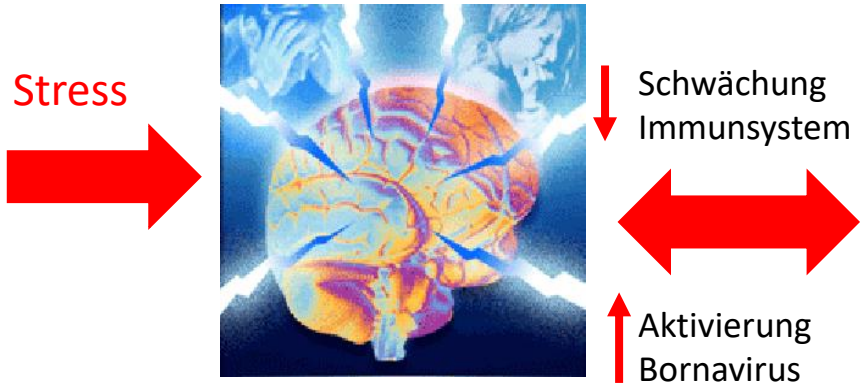
Für welche Fragen gibt es heute Antworten?

Fragen 2007 und Antworten 2021

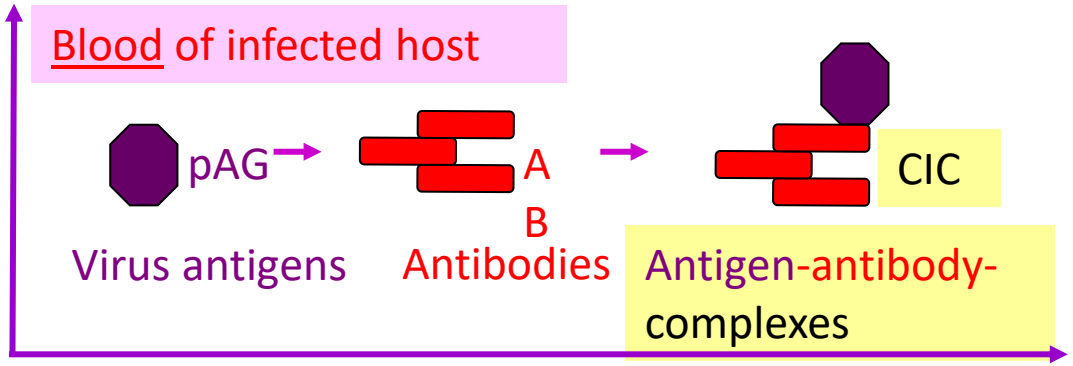
- Sind Menschen mit BDV-1 infiziert?
  - ✓ Ja, humane Infektion unstrittig (seit 2018)
- Ist BDV-1 ein Gemütsvirus?
  - ❖ Strittig trotz Evidenz (global höhere Prävalenz Depressiver zu Gesunden; Benefit antiviraler Therapie)
- Gibt es tödliche Gehirnerkrankungen beim Menschen wie bei Tieren?
  - ✓ Ja, tödliche Enzephalitiden nachgewiesen (seit 2018), aber sehr selten
- Wie alt ist BDV-1? Gibt es eine gemeinsame Ko-Evolution bei Säugetieren und Mensch?
  - ✓ Ja, Evolutionäres Erbe seit mehr als 40 Millionen Jahren (EBLN) im Genom nachgewiesen (2010)
- Wie verbreitet ist die BDV-1 Infektion bei Menschen und Tieren?
  - ❖ Strittig, konträre Konzepte: Moderate Prävalenz global vs. sehr geringe Prävalenz regional
- Kommt die Infektion von Tieren (Zoonose)?
  - ❖ Strittig, konträre Konzepte: Übertragung von Mensch-zu-Mensch vs. Spitzmaus zu Mensch

- Gibt es Infektionsnachweise im Blut?
  - ✓ Ja, aber kein Verfahren allseits akzeptiert, Methoden divers; Antikörper seit 1985; RNA seit 1995; Antigen-basiert seit 2001
- Gibt es infektiöse Bestandteile im Blutplasma?
  - ❖ Strittig, Kontroverse um Testverfahren und Aufklärungsbedarf seit der Entdeckung einer hoch antigen- und RNA-positiven Plasmaspende in Zufallspanel. Forschungsprojekt eingestellt 2005.

Wann und für wen werden schlafende Bornaviren zum Risiko?



Diagnostikmöglichkeiten im Blutplasma



Risikofaktoren der Aktivierung einer BDV-1 Infektion

- Chronischer Stress
- Geschwächtes Immunsystem
- Andere systemische Infektionen
  - EBV-Infektion, CMV-Infektion (Herpesviren mit Immunsuppression)
  - Borrelien-Infektion
  - SARS-CoV-2 Infektion mit COVID-19 Erkrankung?
    - LONG-COVID (chron. Erschöpfung, Konzentrationsstörungen, Mattigkeit u.a.) bei geschätzt 1-2% mit SARS-CoV-2 Infektion, auch nach geringgradiger COVID-19 Erkrankung
- Andere systemische Grunderkrankungen
  - Diabetes
  - Herzkreislauferkrankung