

Herpes-simplex-virusreplicatie in de hersenen als risicofactor voor psychosen

H.C. KLEIN, R.J. VAN DEN BOSCH, J. KORF

ACHTERGROND Er bestaan aanwijzingen dat een infectie van de hersenen met het herpes-simplex-virus een psychose kan uitlokken. In hoeverre het herpes-simplex-virus een rol speelt bij het doen ontstaan van schizofreniepsychosen is onbekend.

DOEL Nagaan of het herpes-simplex-virus bij schizofreniepsychosen een inducerende factor is. Nagaan of de immunologische en klinische reacties van de gastheer op een herpes-infectie van de hersenen ook bij een 'functionele psychose' optreden.

METHODE Literatuuronderzoek met behulp van Medline betreffende de periode van 1966 tot 2002. Als trefwoorden zijn gebruikt: 'schizophrenia and disorders with psychotic features', 'central nervous system infections' en 'cytokines'

RESULTATEN Latentie van het herpes-simplex-virus in menselijke hersenen wordt bevestigd. De immunologische gevolgen van een besmetting, zoals stijging van de hoeveelheden van bepaalde antilichamen en cytokines in de liquor cerebrospinalis, lijken specifiek voor psychose en herpes-encefalitis. Opvallend is de gelijkenis van de kliniek van een beginnende herpes-encefalitis en een psychose in het kader van een schizofrenie. Er zijn neuropathologische overeenkomsten tussen virale infectie en schizofrenie.

CONCLUSIE Het is mogelijk dat een centrale reactivering van het herpes-simplex-virus een 'functionele' psychose kan uitlokken. Prospectief onderzoek naar herpesvirusreactivering bij psychotische patiënten is noodzakelijk om de hypothese goed te kunnen toetsen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 3, 149-157]

TREFWOORDEN cytokines, herpes-simplex-virus, psychose

Rondom 1930 was er een levendige wetenschappelijke discussie over de gelijkenis tussen psychiatrische verschijnselen na een encefalitis en de symptomen van schizofrenie. Bij de epidemische encefalitis van die tijd, uitgebreid beschreven door baron Constantin von Economo (1929), kwamen beelden voor die in eerste instantie als schizofrenie of dementia praecox werden gediagnosticeerd (Goodall 1932). Er bestond een vermoeden dat een 'filterbaar agens' met infectieuze, neuropathologische en immunologische kenmerken van de verwekker van herpes labialis, ver-

antwoordelijk zou kunnen zijn voor deze encefalitis (Levaditi 1926).

De verwekker van herpes labialis is herpes-simplex-virus-type-1 (HSV-1), en zelden HSV-2, het agens dat voornamelijk genitale laesies veroorzaakt. HSV-1 komt zeer veel voor en wordt overgebracht via speeksel bij lichamelijk contact. Meer dan 90% van de volwassenen heeft antilichamen tegen het virus. Bij geïnfecteerden blijft het virus levenslang latent aanwezig in het ganglion van de afferente zenuw, het trigeminusganglion. Onder bepaalde omstandigheden

(Millhouse & Wigdahl 2000) kan het virus zich gaan vermenigvuldigen en de lip opnieuw infecteren, of zich verspreiden naar de hersenen. Het blijkt dat er een opvallende voorkeur bestaat voor verspreiding naar orbitofrontale en temporale hersengebieden (Johnson 1998), ofwel limbische structuren (Damasio & Hoesen 1985).

In de jaren zeventig was er een impuls voor onderzoek naar de virale hypothese van schizofrenie toen het bepalen van antilichamen tegen virussen in bloed of liquor mogelijk werd. Een acute infectie met HSV (reactivering of nieuwe infectie) gaat gepaard met titerstijging van specifieke immuunglobulines (seroconversie). Seroconversie is echter niet bewijzend voor een oorzakelijke rol van een virus bij een ziekte. Daarvoor moeten er ook aanwijzingen zijn dat het virus zich vermenigvuldigt in het bij de ziekte betrokken orgaan. Gedurende de afgelopen twee decennia is een moleculaire techniek ontwikkeld om zeer kleine hoeveelheden van een virus aan te tonen. Het gaat hier om PCR (*polymerase chain reaction*), waarmee specifieke fracties van viraal DNA of RNA kunnen worden gedetecteerd. Uit onderzoek met deze techniek blijkt dat HSV ook bij gezonde personen in de hersenen aanwezig is. Er is op dit moment een groeiend inzicht in de immunologische processen als reactie op een besmetting met neurotrope virussen: er ontstaat een lokale inflammatoire reactie met cytokines (Halford e.a. 1996). Ook bij psychotische aandoeningen zijn inflammatoire responsen beschreven (Maes e.a. 1994).

In de hersenen aanwezige latente virussen lijken een rol te hebben bij het ontstaan van 'niet-organische' psychosen. Dit literatuuronderzoek is beperkt tot HSV, omdat HSV frequent latent voorkomt en voorkeur heeft voor limbische structuren. De volgende stelling werd getoetst: reactivering van HSV binnen de hersenen speelt een rol bij het doen ontstaan van een acute psychose. Hiervoor is nagegaan of er neurobiologische overeenkomsten bestaan tussen acute herpes-encefalitis en acute psychose. Cognitieve functies, microscopische en macroscopische veranderin-

gen van hersenstructuren, en immunologische respons zijn vergeleken. Ook is gekeken naar eventuele voor herpesvirusreactivering specifieke immunologische veranderingen bij een psychose.

De aanwijzingen voor en tegen de herpesvirushypothese worden beschouwd in het licht van de vooruitgang in klinisch-diagnostische en moleculaire technieken van de afgelopen decennia.

METHODE

Er vond literatuuronderzoek plaats met behulp van Medline, betreffende de jaren 1966 tot 2002. Als trefwoorden werden 'schizophrenia and disorders with psychotic features' en 'central nervous system infections' gebruikt, en voor het karakteriseren van de immuunrespons ook 'cytokines'. Er werden 494 referenties gevonden, waaruit 97 artikelen op basis van titel en samenvatting werden geselecteerd. Uit de betreffende referentielijsten werden 72 aanvullende artikelen geselecteerd. Voor de beschrijving van de epidemische encefalitis werd teruggevallen op historische literatuur.

RESULTATEN

Herpes-antilichamen Yolken & Torrey (1995) schreven een uitstekend overzichtsartikel over de serologie van herpesvirussen bij schizofreniepatiënten versus die bij controlepersonen. In de meeste gerefereerde onderzoeken werd tegelijkertijd op een breed arsenaal aan andere virussen, ook buiten de herpesgroep, getest. Het blijkt dat er bij acuut psychotische depressieve patiënten vaak seroconversie is binnen de groep van herpesvirussen, met name HSV-1. Bij enkele zorgvuldig uitgevoerde onderzoeken bij acute toestandsbeelden werden bij de meeste patiënten seroconversie en liquorverandering voor een enkel virus aangetoond (Ahokas e.a. 1987; Srikanth e.a. 1994). Het ging daarbij het meest om respectievelijk HSV en cytomegalievirus. In een kleiner onderzoek werd een iets hoger gehalte immuunglobuline-G tegen HSV gevonden bij acuut psy-

chotische patiënten, maar het verschil met controlepersonen was niet statistisch significant (Fukuda e.a. 1999). Verder blijken liquorantistoffen tegen HSV te correleren met negatieve symptomen (Pandurangi e.a. 1994).

De 'immunologische activiteit' tegen herpesvirussen is dus tijdens een acuut toestandsbeeld toegenomen in het bloed en volgens enkele onderzoeksresultaten ook in de liquor.

Herpes in de hersenen Na het beschikbaar komen van gevoelige detectie van virussen in hersenmateriaal met de *polymerase chain reaction* (PCR), zijn inmiddels vele onderzoeken gepubliceerd met positieve detectie van het HSV – vooral in de temporale hersengebieden (Baringer & Pisani 1994; Gordon e.a. 1996; Jamieson e.a. 1992; Liedtke e.a. 1993; Sanders e.a. 1996). HSV-1 komt in hersenmateriaal van 10 tot 40% van de overledenen voor. Opvallend is de afname van de aanwezigheid van HSV-1 naar gelang de afstand tot de vermoedelijke bron (trigeminusganglion): trigeminusganglion 65%, medulla 22%, pons 15%, amygdala 5%, hippocampus 2,5% (Baringer & Pisani 1994). In het voorzover bekend enige post mortem onderzoek bij schizofreniepatiënten, met de gevoelige PCR naar HSV-1, is in hersenmateriaal niets aangetroffen, ook niet bij controlepersonen (Taller e.a. 1996). Er kan getwijfeld worden aan de gevoeligheid van de detectie in dit onderzoek.

Encefalitis Herpes-simplex-encefalitis is een zeer ernstig ziektebeeld met een incidentie van ongeveer 1 op 200.000 (Whitley & Gnann 1993). In bijna alle gevallen begint de encefalitis met gedragsveranderingen, neurologische verschijnselen komen later (Drachman & Adams 1962; Johnson 1998). Psychotische verschijnselen komen duidelijk naar voren. Het begin kan zich kenmerken door hallucinaties, bizarre wanen zoals de overtuiging van gedachte-inbreng (Misra & Hay, 1971), overname van de wil door Satan (Wilson 1976), paranoia (Schlitt e.a. 1985) of bizar ontremd gedrag (Koehler & Guth 1979). Soms wordt op grond van deze verschijnselen de dia-

gnose schizofrenie gesteld. Opvallend is, dat in de beginfase duidelijk wordt gesproken over psychose en niet over delier. Delirante verschijnselen zoals bewustzijnsveranderingen treden later op. Na een interval van enkele dagen tot weken, maar soms maanden, beginnen de 'neurologische' verschijnselen van een encefalitis, zoals koorts, nekstijfheid, cognitieve stoornissen, motorische uitval en EEG-afwijkingen, zich te ontwikkelen.

Na het herstel van de encefalitis wordt het beeld voornamelijk bepaald door emotionele stoornissen (Caparros-Lefebvre e.a. 1996; Hokkanen & Launes 1997). Stemmingsstoornissen worden gerapporteerd door respectievelijk 36 en 64% van de herstelde patiënten. Een minderheid van 13% vertoont ernstige inprentingsstoornissen die indicatief zijn voor een dementie (Hokkanen & Launes 1997). Bij 88% van de patiënten gaan de gedragsstoornissen en emotionele stoornissen samen met doorbloedingsstoornissen van de amygdala en de prefrontale schors (Caparros-Lefebvre e.a. 1996); inprentingsstoornissen hangen samen met schade aan de hippocampus (Kapur e.a. 1994). Ook bij patiënten met schizofrenie zijn er tekenen van macroscopische veranderingen van deze hersengebieden (meta-analyse van Nelson e.a. 1998), en na een psychose is de inprenting gestoord ten opzichte van het geschatte premorbid niveau (Weickert e.a. 2000).

Samenvattend heeft het klinische beloop van een psychose die samenhangt met een herpes-encefalitis overeenkomsten met het beloop van een schizofreniepsychose.

Inflammatie Immunologische veranderingen bij psychotische stoornissen zijn frequent beschreven. Het gaat hierbij om de eerder genoemde verhoogde hoeveelheid antilichamen tegen herpesvirussen (Yolken & Torrey 1995) en daarnaast om de verhoogde activiteit van zogenaamde pro-inflammatoire cytokines (Kronfol & Remick 2000; Maes e.a. 1994). Dit zijn in het bloed en de liquor aanwezige stoffen die inflammatoire reacties bevorderen. Zo stimuleren de cytokines interleukine-1 (IL-1) en IL-6 de uitstoot van

acute-fase-eiwitten uit de lever en hebben invloed op de hypothalamisch geregelde temperatuurhuishouding (koorts) en de hypofyse-bijnieras (Schobitz e.a. 1994). Cytokines die in de liquor aanwezig zijn, reflecteren de 'immunologische activiteit' van hersencellen zoals glia en microglia. De liquorwaarden daarvan zijn daarom van groter belang dan de bloedwaarden (Müller & Ackenheil 1998). Er zijn sterke aanwijzingen dat IL-1 in het centraal zenuwstelsel een belangrijke mediator is van de stimulatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras bij diverse biologische en psychologische stressoren (Schobitz e.a. 1994). Stijging van IL-1 in de hersenen is dus waarschijnlijk een weinig specifieke maat voor stress van het organisme. Voor de lokale afweer tegen virussen in de hersenen blijken echter andere cytokines van belang: als reactie op een herpes-encefalitis zijn IL-2, IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) en Interferon- γ (IFN- γ) in de liquor sterk verhoogd (Aurelius e.a. 1994; Frei e.a. 1989). Een belangrijke bevinding in deze onderzoeken was dat bij herpes-encefalitis de hoeveelheid IL-1 in de liquor niet verandert. Ook bij psychosen verandert IL-1 niet, en is IL-2 in de liquor wel duidelijk verhoogd (Licinio e.a. 1993; McAllister e.a. 1995)! De stijging van IL-2 blijkt dus meer specifiek voor psychose en centrale herpes-infecties dan voor stress. Opmerkelijk resultaat uit het onderzoek van McAllister is, dat patiënten met een relatief hoog IL-2-gehalte significant vaker een psychotische terugval ondergaan dan patiënten met geringe IL-2-stijging. Ook hierin voorspelt IL-1 niet. Daarbij waren bloedwaarden van IL-1 en IL-2 en de andere cytokines in geen van de genoemde onderzoeken noch bij psychose, noch bij de encefalitiden verhoogd. Er zijn dus aanwijzingen voor een specifieke pro-inflammatoire cytokinerespons in de hersenen (en niet noodzakelijk in het bloed) bij een voor terugval kwetsbare groep schizofreniepatiënten.

Neuropathologie De neuropathologische veranderingen van patiënten met schizofrenie zijn subtiel, en zijn op sommige locaties inflammatoir

van karakter: gliose. Gliose is een soort littekenvorming, die optreedt na massale celdood in de hersenen, door bijvoorbeeld ischemie, trauma capitis, infectie of auto-immuunziekten. In de post mortem onderzoeken bij patiënten met schizofrenie werd lichte gliose gezien in onder meer de mesencefale dopaminerge kernen (Stevens 1982) en trigeminuskernen (Fisman 1975). Gliose wordt ook ter plekke aangetroffen na herpes-simplex-encefalitiden (Nicoll e.a. 1993). De hippocampus en de corticale gebieden blijven bij schizofrenie waarschijnlijk vrij van gliose (Arnold 1999). Echter, zelfs bij een herpes-encefalitis is hippocampale gliose, te meten met kleuring op het glia-eiwit GFAP (glial fibrillary-acidic protein), zeker geen obligaat verschijnsel (Beers e.a. 1995).

Schizofrenie gaat waarschijnlijk samen met veranderingen in de dichtheid van synaptische verbindingen van onder meer de piramidecellen in de hippocampus en hersenschors (Arnold 1999). Nieuwvorming van synapsen en het aangaan van functionele verbindingen is afhankelijk van de groeifactor GAP-43 (growth-associated protein). In recente schizofrenieonderzoeken blijkt dit eiwit in de hippocampus (Blennow e.a. 1999) en de frontale cortex (Perrone-Bizzozero e.a. 1996) significant meer tot expressie te komen dan bij controlepersonen, volgens de auteurs een teken van disfunctionele synapsvorming. Latent HSV in neuronen blijkt een potente stimulator van GAP-43 te zijn en de groei van axonen fors te stimuleren (Henken e.a. 1995).

Er is bij schizofrenie dus vermoedelijk een stoornis in de vorming van nieuwe synaptische verbindingen, alle tussen hersenkernen waar HSV latent aanwezig kan zijn en via GAP-43 de synaptogenese kan beïnvloeden. Microscopische veranderingen (gliose) lijken uitsluitend op te treden in gebieden met de hoogste latente infectiegraad, namelijk de mesencefale kernen.

Juveniele infecties Kortgeleden is een aantal interessante artikelen verschenen, waarin de kwetsbaarheid voor psychosen in verband wordt gebracht met vroege infecties met neurotrope

virussen. Op dit moment loopt er onderzoek naar de activiteit van retrovirussen in de hersenen bij schizofreniepatiënten, die in de liquor is verhoogd (Karlsson e.a. 2001). Bij patiënten die in de jeugd encefaliden hebben doorgemaakt, blijkt een sterk verhoogde kwetsbaarheid te bestaan voor het ontwikkelen van schizofrenie (Rantakallio e.a. 1997). Bij een cohort met een congenitaal doorgemaakte rubella-infectie blijkt maar liefst 25% van de betrokkenen een stoornis in het schizofreniespectrum te ontwikkelen (Brown e.a. 2001). De incidentie van schizofrenie is verhoogd als er omstreeks de geboorte bij de moeder aanwijzingen voor een infectie met HSV-2 bestonden (Buka e.a. 2001). Er zijn dus aanwijzingen dat vroege infecties met potentieel neurotrope virussen geassocieerd zijn met verhoogde kwetsbaarheid voor psychosen.

DISCUSSIE

Centrale vraagstelling van dit artikel is in hoeverre reactivering van het herpes-simplex-virus in de hersenen verantwoordelijk kan zijn voor psychotische symptomen bij schizofrenie. Om deze vraag ondubbelzinnig te kunnen beantwoorden, moet voldaan worden aan de voorlatente virussen aangepaste postulaten van Koch: het virus is aantoonbaar in het bij de ziekte betrokken orgaan; het virus is actiever tijdens de ziekte; en het virus geeft bij een experimentele infectie in het dier dezelfde ziekteverschijnselen. De middelste voorwaarde blijkt het moeilijkste te bewijzen.

De onderzoeksbevindingen van de afgelopen decennia dragen bij aan de reactiveringhypothese. Er zijn voldoende polymerase-chain-reaction-onderzoeken gedaan, waaruit blijkt dat HSV zich bij de mens daadwerkelijk latent in de hersenen nestelt. Dat tijdens ziekte (psychose) het virus in de hersenen actiever zou kunnen zijn dan bij controlepersonen is tot dusver met onvoldoende gevoelige detectiemethoden onderzocht. Voor het verifiëren van deze virushypothese zijn we tot op heden afhankelijk van het maken van een zo goed mogelijke vergelijking van de veranderingen in

de kliniek en op cellulair cerebraal niveau tussen patiënten met een psychose en patiënten met een HSV-encefalitis. In dit artikel is een aantal opvallende overeenkomsten op een rij gezet: naast de overeenkomsten in bizarre psychotische klinische presentatie, waren er overeenkomsten in beeldvormend onderzoek van limbische structuren, in neurocognitieve disfuncties, op het gebied van 'neuronale groeifactoren' (GAP-43) en lokale cerebrale inflammatoire processen.

De inflammatoire processen tijdens de psychotische episode kunnen specifiek wijzen op een virale activiteit. De liquoronderzoeken bij psychotische patiënten met verhoogde waarden van HSV-antistoffen wijzen hierop en ook de onderzoeken met het verhoogde IL-2 in de liquor wijzen in deze richting: een centrale stijging van IL-2, en het onveranderde IL-1 bij psychosen is een gegeven dat voor de virushypothese pleit, omdat dezelfde respons bij HSV-encefalitis optreedt. Het pleit tegen stress of depressie als primaire oorzaak van deze inflammatoire respons vanwege het volgende: Song & Leonard (2000) beschrijven dat centrale IL-1-stijging de stressrespons via de HPA-as medieert en ook gedragseffecten gelijkend op depressie veroorzaakt. De gedragseffecten van IL-1 worden in hun depressiemodel geantagoniseerd door IL-2. De centrale cytokineveranderingen bij een psychose en een HSV-encefalitis zijn dus waarschijnlijk geen specifieke stressreacties.

De virustheorie wordt bevestigd noch ontkend in de onderzoeken waarin psychose geassocieerd is met virusantistoffen in het bloed. Hierbij wordt waarschijnlijk een weinig specifieke en sensitieve reactivering van centraal aanwezige virussen aangetoond. Stressonderzoek bij de mens laat nauwelijks reactiviteit van potentieel neurotrope virussen zien. Psychologische en fysieke stress tonen weliswaar verhoogde activiteit van het lymfotrope EBV (Epstein-Barr-virus), maar niet van het neurotrope HSV (Glaser e.a. 1999). Bij de mens zijn voorzover bekend geen liquoronderzoeken gedaan naar de invloed van stress op cytokines, antistoffen en het 'luxeren'

van virusreactivering. In dieronderzoek is wel hersenonderzoek gedaan en blijkt er een ingewikkelde interactie te bestaan tussen virus, cytokines en neurotransmitter/second-messenger-systemen. Opvallend in dieronderzoek is dat vooral sociale stress, bijvoorbeeld door verstoring van de hiërarchie, het dier gevoelig maakt voor virusreactivering in de hersenen, en hiervoor is de HPA-as niet essentieel (Padgett e.a. 1998). Waarschijnlijk reactiveert het virus door verstoring op het niveau van noradrenerge neurotransmitter-systemen en een lokale cerebrale cytokinerespons (Sainz e.a. 2001).

Het laatste postulaat van Koch is dat het vermoedelijke oorzakelijke agens bij de mens, dezelfde ziekte, in dit geval schizofrenie, moet induceren bij dieren. Er zijn voor het onderzoek naar de ontwikkelingshypothese van schizofrenie diermodellen ontwikkeld waarin relatief schizofreniespecifieke stoornissen ontstaan in de *prepulse inhibition*. In dit model wordt de embryonale corticale ontwikkeling verstoord en dooft bij volwassen dieren de schrikreactie onvoldoende uit. Ditzelfde 'defect' treedt op als dieren congenitaal worden geïnfecteerd met HSV (Engel e.a. 2000).

Tegen de virustheorie pleit voornamelijk het gebrek aan 'direct bewijs' dat virussen zoals HSV in de hersenen actiever zijn tijdens een psychose. De liquoronderzoeken duiden op een associatie (Ahokas e.a. 1987; Srikanth e.a. 1994), maar dit is nog onvoldoende voor het aantonen van een causaal verband tussen de psychose en dit betreffende virus. Er is onvoldoende onderzoek gedaan naar het beloop van antistoftiters en inflammatoire reacties tijdens het beloop van de wisselend 'actieve' ziekte schizofrenie. In het bijzonder is nog onvoldoende gezocht naar liquorantistoffen tegen herpesvirussen in de acute fase.

CONCLUSIE

In dit overzichtartikel is getracht de kennis van de kliniek en van de cellulaire processen bij herpes-encefalitiden en psychosen bij elkaar te brengen. Het lijkt dat een synthese tussen de

inflammatiehypothese, stoornissen in neuronale ontwikkeling en stress-kwetsbaarheidsmodellen voor psychose en schizofrenie goed kunnen samengaan met een virale pathogenesetheorie (Pearce 2001). De mogelijkheid om te toetsen of herpesvirussen – met name HSV – een rol kunnen spelen bij het verhogen van de kwetsbaarheid voor psychosen is de afgelopen jaren beduidend dichterbij gekomen. Gezien de nog maar spaarzame gegevens uit humane liquoronderzoeken en nieuwe virusdetectiemethoden liggen er nog veel mogelijkheden open.

LITERATUUR

- Ahokas, A., Rimon, R., Koskiniemi, M., e.a. (1987). Viral antibodies and interferon in acute psychiatric disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 48, 194-196.
- Arnold, S.E. (1999). Neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia: insights from neuropathology. *Developmental Psychopathology*, 11, 439-456.
- Aurelius, E., Andersson, B., Forsgren, M., e.a. (1994). Cytokines and other markers of intrathecal immune response in patients with herpes simplex encephalitis. *Journal of Infectious Diseases*, 170, 678-681.
- Baringer, J.R., & Pisani, P. (1994). Herpes simplex virus genomes in human nervous system tissue analyzed by polymerase chain reaction. *Annals of Neurology*, 36, 823-829.
- Beers, D.R., Henkel, H.S., Kesner, R.P., e.a. (1995). Spatial recognition memory deficits without notable CNS pathology in rats following herpes simplex encephalitis. *Journal of the Neurological Sciences*, 131, 119-127.
- Blennow, K., Bogdanovic, N., Gottfries, C.G., e.a. (1999). The growth-associated protein GAP-43 is increased in the hippocampus and in the gyrus cinguli in schizophrenia. *Journal of Molecular Neuroscience*, 13, 101-109.
- Brown, A.S., Cohen, P., Harkavy-Friedman, J., e.a. (2001). A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49, 473-486.
- Buka, S.L., Tsuang, M.T., Torrey, E.F., e.a. (2001). Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1032-1037.
- Caparros-Lefebvre, D., Girard-Buttaz, I., Reboul, S., e.a. (1996). Cognitive and psychiatric impairment in herpes simplex encephalitis suggest involvement of the amygdalo-frontal

- pathways. *Journal of Neurology*, 243, 248-256.
- Damasio, A.R., & van Hoesen, G.W. (1985). The limbic system and the localisation of herpes simplex encephalitis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 48, 297-301.
- Drachman, D.A., & Adams, R.D. (1962). Herpes simplex and acute inclusion body encephalitis. *Archives of Neurology*, 7, 45-63.
- Engel, J.A., Zhang, J., Bergstrom, T., e.a. (2000). Neonatal herpes simplex virus type 1 brain infection affects the development of sensorimotor gating in rats. *Brain Research*, 863, 233-240.
- Fisman, M. (1975). The brain stem in psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 126, 414-422.
- Frei, K., Malipiero, U.V., Leist, T.P., e.a. (1989). On the cellular source and function of interleukin 6 produced in the central nervous system in viral diseases. *European Journal of Immunology*, 19, 689-694.
- Fukuda, R., Sasaki, T., Kunugi, H., e.a. (1999). No changes in paired viral antibody titers during the course of acute schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 40, 57-62.
- Glaser, R., Friedman, S.B., Smyth, J., e.a. (1999). The differential impact of training stress and final examination stress on herpesvirus latency at the United States Military Academy at West Point. *Brain Behaviour and Immunology*, 13, 240-251.
- Goodall, E. (1932). The exciting cause of certain states, at present classified under 'schizophrenia' by psychiatrists may be infection. The pathogenesis does not, in this country, receive the close prolonged and coordinated clinical and pathological study it demands. *Journal of Mental Science*, 78, 746-755.
- Gordon, L., McQuaid, S., & Cosby, S.L. (1996). Detection of herpes simplex virus (types 1 and 2) and human herpesvirus 6 DNA in human brain tissue by polymerase chain reaction. *Clinical Diagnosis in Virology*, 6, 33-40.
- Halford, W.P., Gebhardt, B.M., & Carr, D.J. (1996). Persistent cytokine expression in trigeminal ganglion latently infected with herpes simplex virus type 1. *Journal of Immunology*, 157, 3542-3549.
- Henken, D.B., Goldstein, M.E., Zhang, Q.L., e.a. (1995). Neuronal sprouting in mouse sensory ganglia infected with herpes simplex virus type 2 (HSV-2): induction of growth-associated protein (GAP-43) and ultrastructural evidence. *Journal of Neurovirology*, 1, 157-164.
- Hokkanen, L., & Launes, J. (1997). Cognitive recovery instead of decline after acute encephalitis: a prospective follow up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 63, 222-227.
- Jamieson, G.A., Maitland, N.J., Wilcock, G.K., e.a. (1992). Herpes simplex virus type 1 DNA is present in specific regions of brain from aged people with and without senile dementia of the Alzheimer type. *Journal of Pathology*, 167, 365-368.
- Johnson, R.T. (1998). *Viral infections of the central nervous system*. Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Kapur, N., Barker, S., Burrows, E.H., e.a. (1994). Herpes simplex encephalitis: long term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57, 1334-1342.
- Karlsson, H., Bachmann, S., Schroder, J., e.a. (2001). Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 98, 4634-4639.
- Koehler, K., & Guth, W. (1979). The mimicking of mania in "benign" herpes simplex encephalitis. *Biological Psychiatry*, 14, 405-411.
- Kronfol, Z., & Remick, D.G. (2000). Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 157, 683-694.
- Levaditi, C. (1926). *L'Herpes et le zona, ectodermoses neurotropes*. Paris: Masson et Cie.
- Licinio, J., Seibyl, J.P., Altemus, M., e.a. (1993). Elevated CSF levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1408-1410.
- Liedtke, W., Opalka, B., Zimmermann, C.W., e.a. (1993). Age distribution of latent herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus genome in human nervous tissue. *Journal of the Neurological Sciences*, 116, 6-11.
- Maes, M., Meltzer, H.Y., & Bosmans, E. (1994). Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89, 346-351.
- McAllister, C.G., van Kammen, D.P., Rehn, T.J., e.a. (1995). Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1291-1297.
- Millhouse, S., & Wigdahl, B. (2000). Molecular circuitry regulating herpes simplex virus type 1 latency in neurons. *Journal of Neurovirology*, 6, 6-24.
- Misra, P.C., & Hay, G.G. (1971). Encephalitis presenting as acute schizophrenia. *British Medical Journal*, 1, 532-533.
- Müller, N., & Ackenheil, M. (1998). Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implication for psychiatric disorders. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 22, 1-33.
- Nelson, M.D., Saykin, A.J., Flashman, L.A., e.a. (1998). Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic

- resonance imaging: a meta-analytic study. *Archives of General Psychiatry*, 55, 433-440.
- Nicoll, J.A., Love, S., & Kinrade, E. (1993). Distribution of herpes simplex virus DNA in the brains of human long-term survivors of encephalitis. *Neuroscience Letters*, 157, 215-218.
- Padgett, D.A., Sheridan, J.F., Dorne, J., e.a. (1998). Social stress and the reactivation of latent herpes simplex virus type 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 95, 7231-7235.
- Pandurangi, A.K., Pelonero, A.L., Nadel, L., e.a. (1994). Brain structure changes in schizophrenics with high titers of antibodies to herpes virus. *Schizophrenia Research*, 11, 245-250.
- Pearce, B.D. (2001). Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a focus on mechanisms. *Molecular Psychiatry*, 6, 634-646.
- Perrone-Bizzozero, N.I., Sower, A.C., Bird, E.D., e.a. (1996). Levels of the growth-associated protein GAP-43 are selectively increased in association cortices in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 93, 14.182-14.187.
- Rantakallio, P., Jones, P., Moring, J., e.a. (1997). Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses: a 28-year follow-up. *International Journal of Epidemiology*, 26, 837-843.
- Sainz, B., Loutsch, J.M., Marquart, M.E., e.a. (2001). Stress-associated immunomodulation and herpes simplex virus infections. *Medical Hypotheses*, 56, 348-356.
- Sanders, V.J., Felisan, S., Waddell, A., e.a. (1996). Detection of herpesviridae in post-mortem multiple sclerosis brain tissue and controls by polymerase chain reaction. *Journal of Neurovirology*, 2, 249-258.
- Schlitt, M., Lakeman, F.D., & Whitley, R.J. (1985). Psychosis and herpes simplex encephalitis. *Southern Medical Journal*, 78, 1347-1350.
- Schobitz, B., de Kloet, E.R., & Holsboer, F. (1994). Gene expression and function of interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor in the brain. *Progress in Neurobiology*, 44, 397-432.
- Song, C., & Leonard L.E. (2000). *Fundamentals of neuroimmunology*. New York: John Wiley.
- Srikanth, S., Ravi, V., Poornima, K.S., e.a. (1994). Viral antibodies in recent onset, nonorganic psychoses: correspondence with symptom severity. *Journal of Biological Psychiatry*, 36, 517-521.
- Stevens, J.R. (1982). Neuropathology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 39, 1131-1139.
- Taller, A.M., Asher, D.M., Pomeroy, K.L., e.a. (1996). Search for viral nucleic acid sequences in brain tissues of patients with schizophrenia using nested polymerase chain reaction. *Archives of General Psychiatry*, 53, 32-40.
- Von Economo, C. (1929). *Die encephalitis lethargica. Ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung*. Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg.
- Weickert, T.W., Goldberg, T.E., Gold, J.M., e.a. (2000). Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Archives of General Psychiatry*, 57, 907-913.
- Whitley, R., & Gnann, J.W. (1993). The epidemiology and clinical manifestations of herpes simplex virus infections. In B. Roizman, R. Whitley & C. Lopez (Red.), *The human herpes viruses* (pp. 69-105). New York: Raven Press.
- Wilson, L.G. (1976). Viral encephalopathy mimicking functional psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 133, 165-170.
- Yolken, R.H., & Torrey, E.F. (1995). Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. *Clinical Microbiological Review*, 8, 131-145.

AUTEURS

H.C. KLEIN is psychiater en onderzoeker bij Geestelijke Gezondheidszorg Winschoten, onderdeel van GGz Groningen

R.J. VAN DEN BOSCH is hoogleraar psychiatrie en hoofd van de afdeling Psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis te Groningen.

J. KORF is hoogleraar Biologische Psychiatrie aan de Rijksuniversiteit Groningen.

Correspondentieadres: dr. H.C.Klein, Geestelijke Gezondheidszorg Winschoten, Postbus 286, 9670 AG Winschoten.

E-mail: hc.klein@inter.nl.net

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-5-2002.

SUMMARY

Herpes simplex virus replication in the brain as a risk factor of inducing psychosis
– H.C. Klein, R.J. van den Bosch, J. Korf –

BACKGROUND Cerebral infections with herpes simplex virus may induce psychosis. Whether cerebral latency of herpes simplex viruses raises the odds for acute schizophrenic psychosis is not known.

AIMS To find out whether acute infection with herpes simplex virus induces schizophrenic psychosis. To compare the immunological and clinical response of the host upon cerebral infection with the changes during schizophrenic psychosis.

METHODS An extensive literature survey was performed using the Medline database from 1966-2001, using as key words 'schizophrenia and disorders with psychotic features', 'central nervous system infections' and 'cytokines'.

RESULTS Herpes simplex virus latency of the human brain is confirmed. Immunological responses to an acute infection, such as raised antibodies and cytokines, appear to be specific for acute schizophrenic psychosis and for herpes encephalitis. There is a striking resemblance between the psychotic behaviour of patients in the early phase of encephalitis and the psychosis of schizophrenic patients. There may be subtle neuropathological signs of viral infection in schizophrenic subjects.

CONCLUSIONS Multiplication of herpes simplex in the brain may cause 'functional' psychosis. To test the hypothesis of intracerebral herpes reactivation, prospective research on cerebral viral presence in psychotic patients is necessary.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 3, 149-157]

KEY WORDS cytokines, herpes-simplex-virus, psychosis