



# **„Czynniki wywołujące zespół PANS i PANDAS.”**

**Aspekty genetyczne, zakaźne, immunologiczne,  
środowiskowe i inne...**

PANDAS.PL



# ŻYCIE zaczyna się po zapłodnieniu

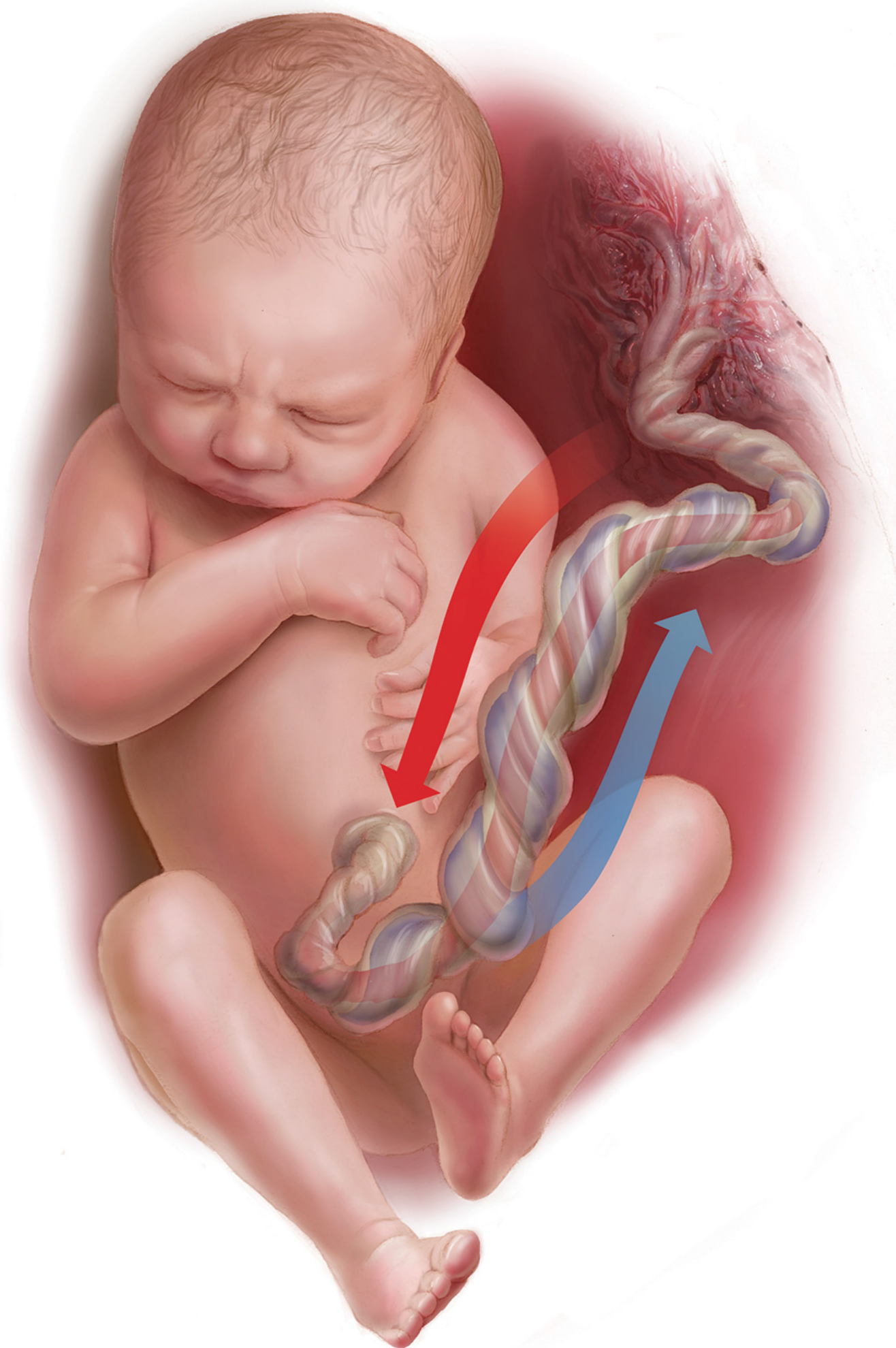
## Czynniki wpływające na rozwój płodu

- Cechą wspólną dziecięcych zaburzeń neuropsychiatrycznych jest wyższy niż typowy wskaźnik rodzinnych - a zwłaszcza matczynych - chorób autoimmunologicznych.
- Choroby autoimmunologiczne zgłaszano u 17,8% badanych matek, czyli znacznie częściej niż ogólna częstość występowania wśród kobiet (około 5%).
- Przy porodzie naturalnym *Strep salivarius* kolonizuje noworodka w ciągu kilku godzin po urodzeniu. Te pomocne bakterie stają się jednymi z pierwszych mechanizmów obronnych naszego organizmu w miarę dojrzewania naszego układu odpornościowego.



# Jak układ immunologiczny matki wpływa na płód?

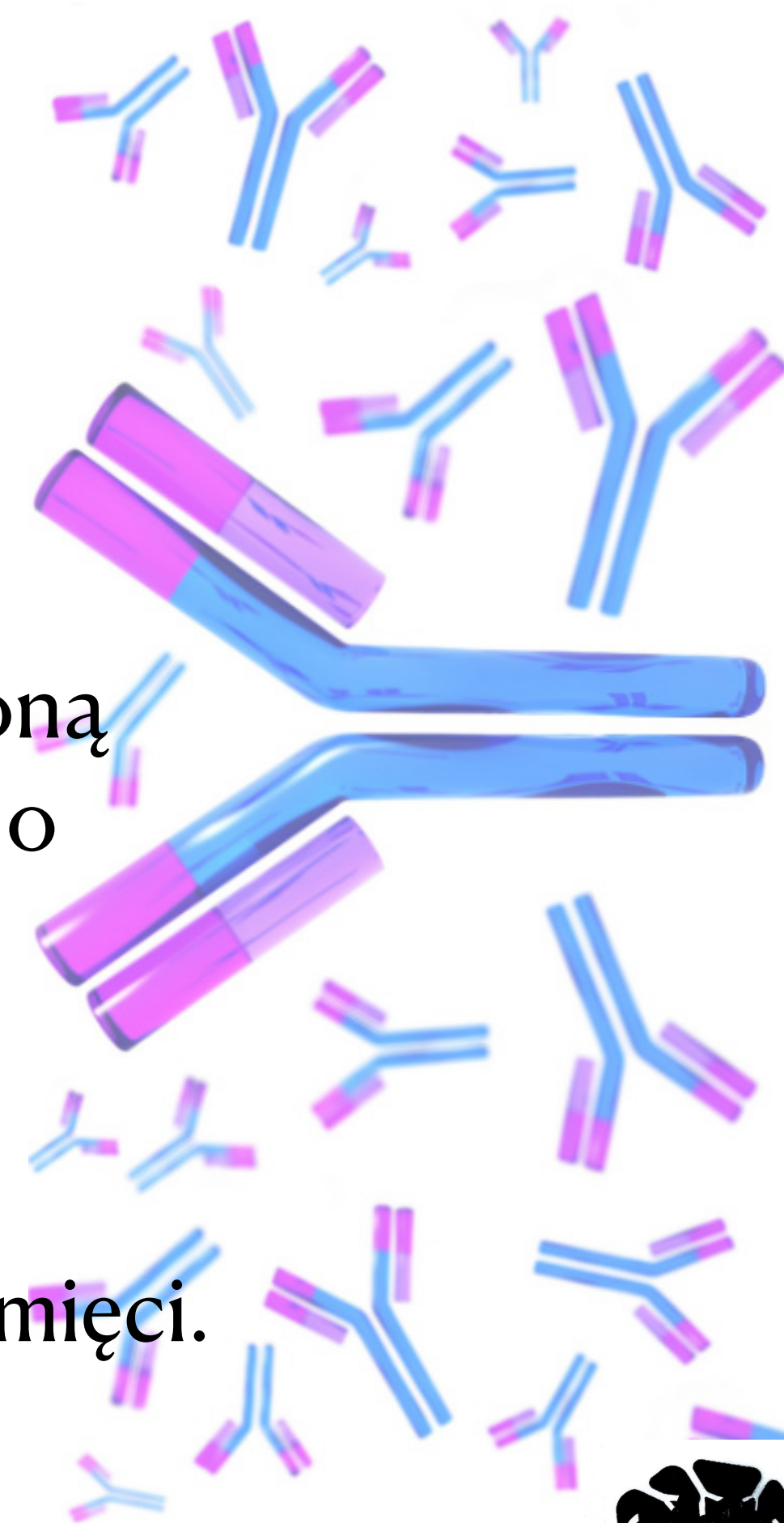
- Spośród składników matczynego układu odpornościowego, które dostają się do przedziału płodowego, przeciwciała IgG przenoszą się w wysokich stężeniach, począwszy od połowy ciąży. Uważa się, że ta IgG, która jest całkowicie pochodzenia matczynego, zapewnia noworodkowi przejściową, ochronną odporność w oparciu o ekspozycję matki na środowisko, dopóki dziecko nie będzie zdolne do wytworzenia adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej. Jednak w przypadku matczynej autoimmunizacji IgG, która rozpoznaje własne białka, również przenika przez łożysko i może zakłócać rozwój płodu.
- Chociaż takie stany są stosunkowo rzadkie, a szkodliwe IgG są usuwane z krążenia niemowlęcia w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia, sytuacje, w których IgG zmienia ważne procesy rozwojowe, mogą prowadzić do powstawania pewnych wad.
- Opierając się na koncepcji genetycznej podatności na czynnik wywołujący zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym, obniżona zdolność do ograniczania produkcji przeciwciał auto-reaktywnych, innymi słowy, deficyt tolerancji immunologicznej, może stanowić podstawę do powstania chorób neurodegeneracyjnych u dzieci poprzez reaktywne przeciwciała.
- Bariera krew-mózg płodu nie jest jeszcze w pełni ukształtowana podczas rozwoju embrionalnego i wydaje się, że w różny sposób toleruje czynniki, które dostają się do układu krążenia przez łożysko, wspomniane IgG. Kobiety z toczeniem rumieniowatym układowym, który jest związany z autoprzeciwciałami rozpoznającymi zarówno receptor N-metylo-D-asparaginianu, jak i dwuniciowe DNA, często mają dzieci z trudnościami w uczeniu się, co wspiera patogenną rolę przeciwciał podczas rozwoju mózgu płodu.



# Infekcja w ciąży

## Unikać kontaktów z patogenami.

- Okazuje się, że transfer matczynych przeciwciał może wywołać zaburzenia neurologiczne u potomstwa.
- Zaobserwowano, że przeciwciała IgG matki wybarwiły neurony Purkinjego mózdzku, neurony pnia mózgu i komórki z linii neuroblastoma.
- Od dawna wiadomo, że zakażenie matki i stany zapalne podczas ciąży mają negatywny wpływ na rozwój płodu.
- Zarówno lipopolisacharyd, jak i poly I : C (od-wirusowe) inicjuje silną wrodzoną odpowiedź immunologiczną i indukuje produkcję prozapalnej interleukiny 6, o której wiadomo, że indukuje procesy zapalne w łożysku i, pośredniczy w neurorozwojowych skutkach stanu zapalnego.
- Ponadto, po wywołanym przez LPS przerwaniu bariery krew-mózg, które umożliwia dostęp do hipokampu, przeciwciała te powodują upośledzenie pamięci.



# Czynniki od-matczyne, które wpływają na płód

INFEKCJA

CYTOKINY ZAPALNE

CHOROBA AUTOIMMUNOLOGICZNA

ZABURZENIA UKŁADU  
ODPORNOŚCI

STAN MIKROFLORY

Stan zapalny

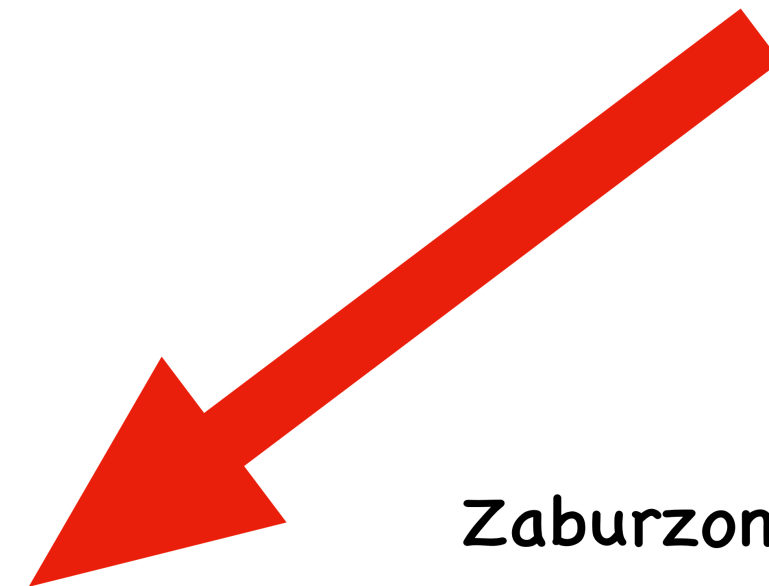
IL-6, IL-17

IL-4, IL-5

INF- $\gamma$



Przeciwciała skierowane na układ  
nerwowy dziecka



Zaburzony rozwój układu neurologicznego

Objawy neuropsychiatryczne

# Leki

## Negatywny wpływ na rozwijający się płód.

- Walproinian jest wyraźnie związany z zaburzeniami rozwoju poznawczego, a także zwiększonym ryzykiem zaburzeń, takich jak autyzm i zaburzenia ze spektrum autyzmu.
- Kilka badań wykazało, że przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej w czasie ciąży może powodować astmę u dziecka i wpływać negatywnie na układ odpornościowy.
- Leki zobojętniające sok żołądkowy, antagoniści receptora histaminowego 2 i inhibitory pompy protonowej również mogą zmieniać mikroflorę jelitową, co może pośrednio prowadzić do stymulacji immunologicznej. Dodatkowo podwyższone pH soku żołądkowego może sprzyjać niedoborowi witaminy B12.
- Nieleczony niedobór witaminy B12 u niemowląt może prowadzić do trwałego uszkodzenia układu nerwowego.



# Czynniki genetyczne

## Wszystkiemu winne geny?

- Lektyna wiążąca mannozę (MBL) odgrywa ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej. Stwierdzono, że infekcje paciorkowcowe wykazują dużą podatność na wiązanie MBL.
- Zmienione poziomy  $TNF-\alpha$  mogą być związane z zaostrzeniem objawów PANDAS i powstawaniem odpowiedzi autoimmunologicznych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.
- Makrofagi są głównymi producentami  $TNF\alpha$  i, co ciekawe, są również silnie wrażliwe na  $TNF\alpha$ . Wykazano, że  $TNF\alpha$  odgrywa kluczową rolę w koordynowaniu kaskady cytokin w wielu chorobach zapalnych, a ze względu na tę rolę jako „nadrzędny regulator” wytwarzania cytokin zapalnych, zaproponowano go jako cel terapeutyczny w wielu chorobach. Zgodnie z wynikami, proponuje się, aby polimorfizm AA wariantu-308 G / A mógł być użyty jako wskaźnik molekularny dla PANDAS.

MBL PANDAS

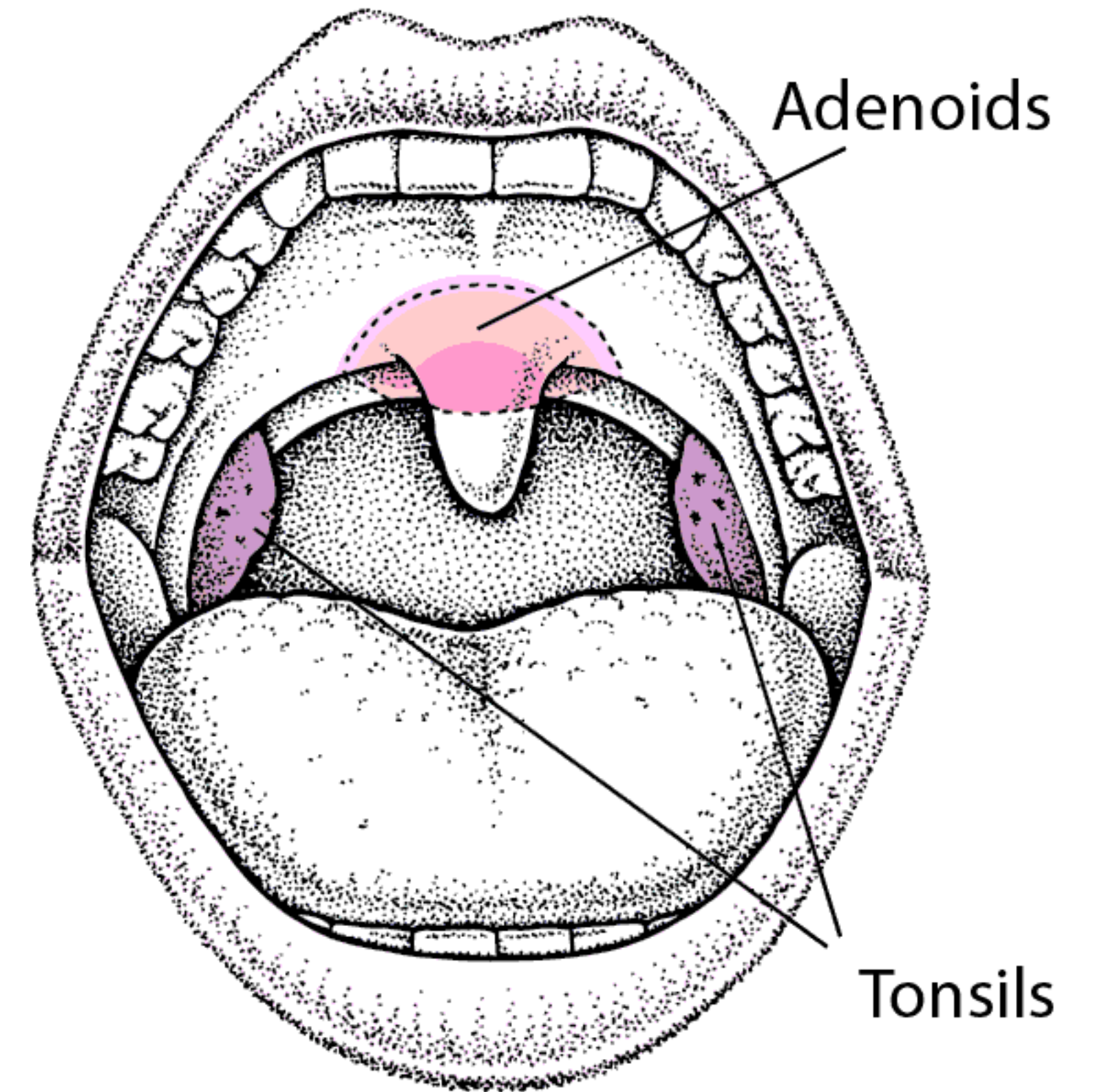
	Gene	rsID	Minor Allele	Genotype	Phenotype
1	MBL2	rs10082466	G	AG	+/-
2	MBL2	rs10824793	A	AA	+/+
3	MBL2	rs11595876	C	TT	-/-
4	MBL2	rs1800450	T	CT	+/-
5	MBL2	rs1838066	G	AG	+/-
6	MBL2	rs2099902	C	CT	+/-
7	MBL2	rs2120132	C	CT	+/-
8	MBL2	rs4935047	G	GG	+/+
9	MBL2	rs5030737	A	GG	-/-
10	MBL2	rs930507	G	CC	-/-
11	MBL2	rs930508	G	CC	-/-
12	SNP?	i6057149	-	CC	



# Migdałki

## Przerost, stan zapalny, patogenne organizmy

- Doniesiono, że wycięcie migdałków usuwa objawy neuropsychiatryczne u części dzieci.
- Zwykle największa poprawa po usunięciu migdałków jest, gdy objawy neuropsychiatryczne towarzyszyły nawracającym infekcjom gardła.
- W badaniach na zwierzętach w modelu PANDAS stwierdzono, że TH17 jest potencjalnym czynnikiem otwierającym barierę krew-mózg, umożliwiając zapalenie w wybranych obszarach mózgu. Migdałki należące do pacjentów z PANDAS zawierały podwyższony poziom TH17, co wskazuje na stałą odpowiedź immunologiczną na patogeny znajdujące się w tych okolicach.
- Okazuje się, że gronkowiec jest jednym z najczęściej znajduwanych patogenów. Inne patogeny obejmowały MRSA, E. coli, Pseudomonas i Serratia marcescens.

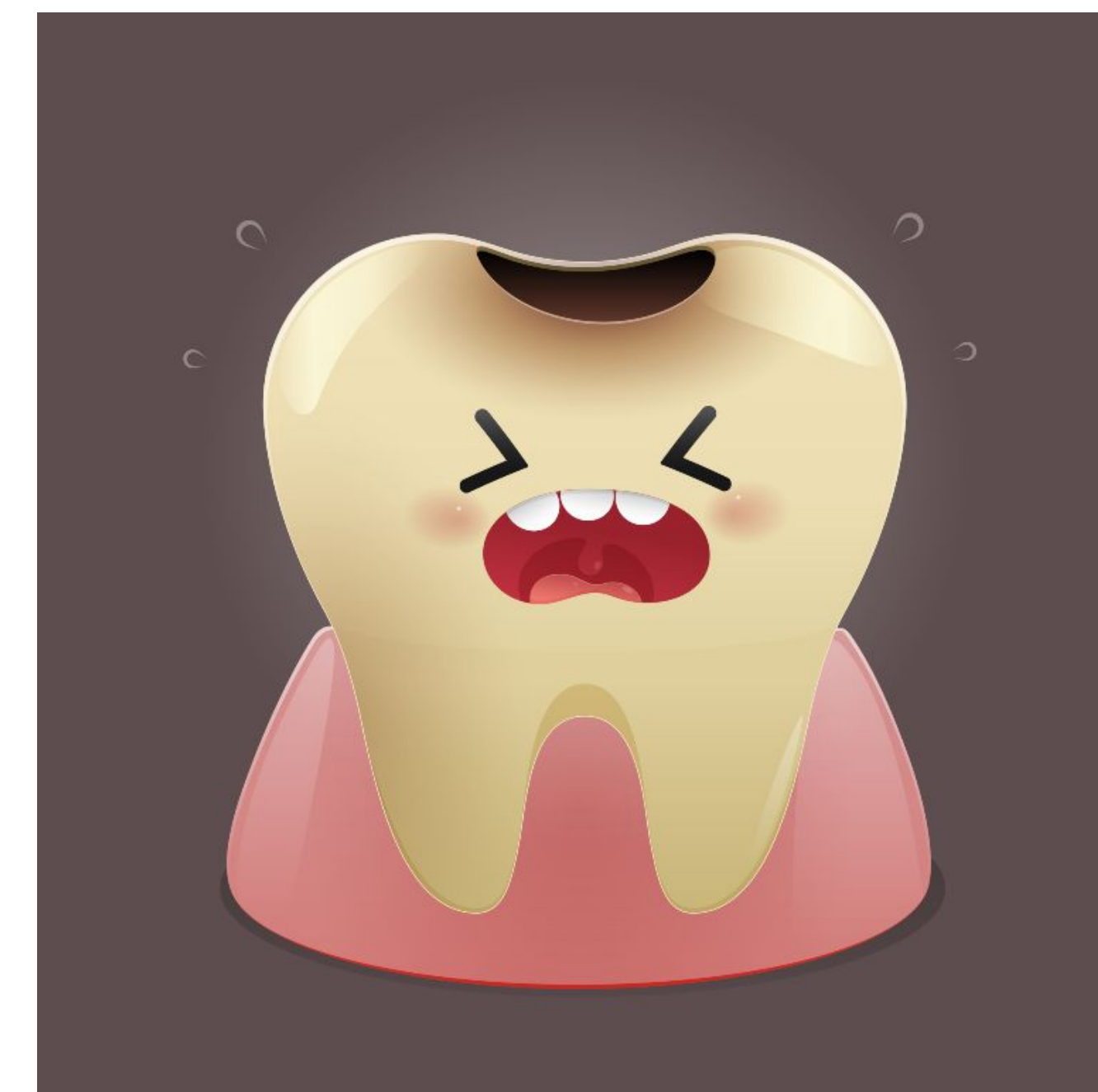




# Dziąsła i zęby

## Przytulne gniazdko dla bakterii.

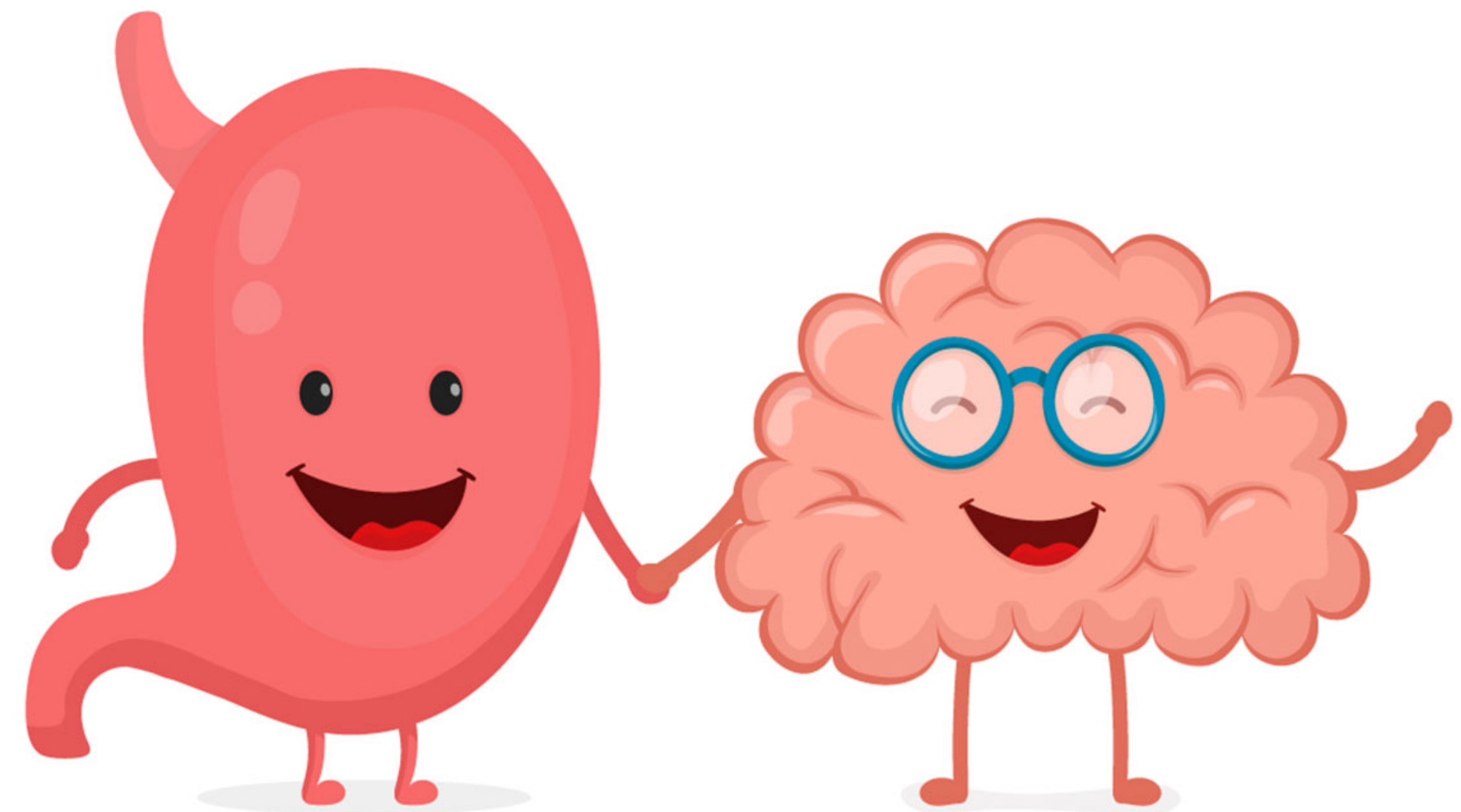
- Ustalono, że podczas wykonywania niektórych zabiegów dentystycznych pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko bakteriemii, więc racjonalne jest zalecanie pacjentom profilaktyki antybiotykowej podczas niektórych rodzajów zabiegów stomatologicznych .
- Członkowie komisji ekspertów Pandalas Physicians Network oświadczyli, że u pacjentów z PANS / PANDAS mogą wystąpić zaostrzenia objawów po zabiegach stomatologicznych, które polegają na manipulacji tkanki dziąsłowej, okolicach okołokoronowych lub perforacji tkanki jamy ustnej, a także zabiegach takich jak ekstrakcja, czyszczenie, wypełnienie, i chirurgia jamy ustnej.
- W 2013 roku Pierro i inni powtórzyli badanie pokazujące, że użycie Streptococcus salivarius k12 (zdrowego szczepu paciorkowców) mogłoby zahamować wzrost „złych” paciorkowców. Stosowanie zdrowego szczepu paciorkowców zapobiegło kolonizacji jamy ustnej przez niezdrowe paciorkowce i zmniejszyło paciorkowcowe zapalenie gardła i migdałków u dorosłych.
- Mezenchymalne komórki macierzyste (MHC) żyją w przestrzeniach naczyniowych dziąseł i innych tkanek. Komórki te wpływają na aktywność odpornościową i odgrywają kluczową rolę w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej. MHC mogą aktywować komórki T w jamie ustnej. Te komórki T ewoluują i różnicują się, aby uwolnić CD4, CD8 i inne zaangażowane w eliminację patogenów.
- Kiedy pojawia się przerost złych bakterii, MHC są rekrutowane w celu stymulowania układu odpornościowego do wyeliminowania złych bakterii i przywrócenia równowagi. Jeśli jama ustna jest w ciągłym stanie przerostu bakterii, system ten nie może skutecznie wykonywać swojej pracy. Będzie jednak nadal rekrutować komórki odpornościowe do obszarów problemowych i ostatecznie wywoła poważny stan zapalny.
- Jeden z badaczy opisał, że „anatomiczna bliskość” bakterii z jamy ustnej do krwiobiegu poprzez naczynia włosowate może „ułatwiać bakteriemię i rozprzestrzenianie się produktów bakteryjnych i kompleksów immunologicznych.
- Skuteczne okazuje się przyjmowanie probiotyku zawierającego Saccharomyces boulardii.



# Przez układ pokarmowy do mózgu

## Ścieżki zapalne

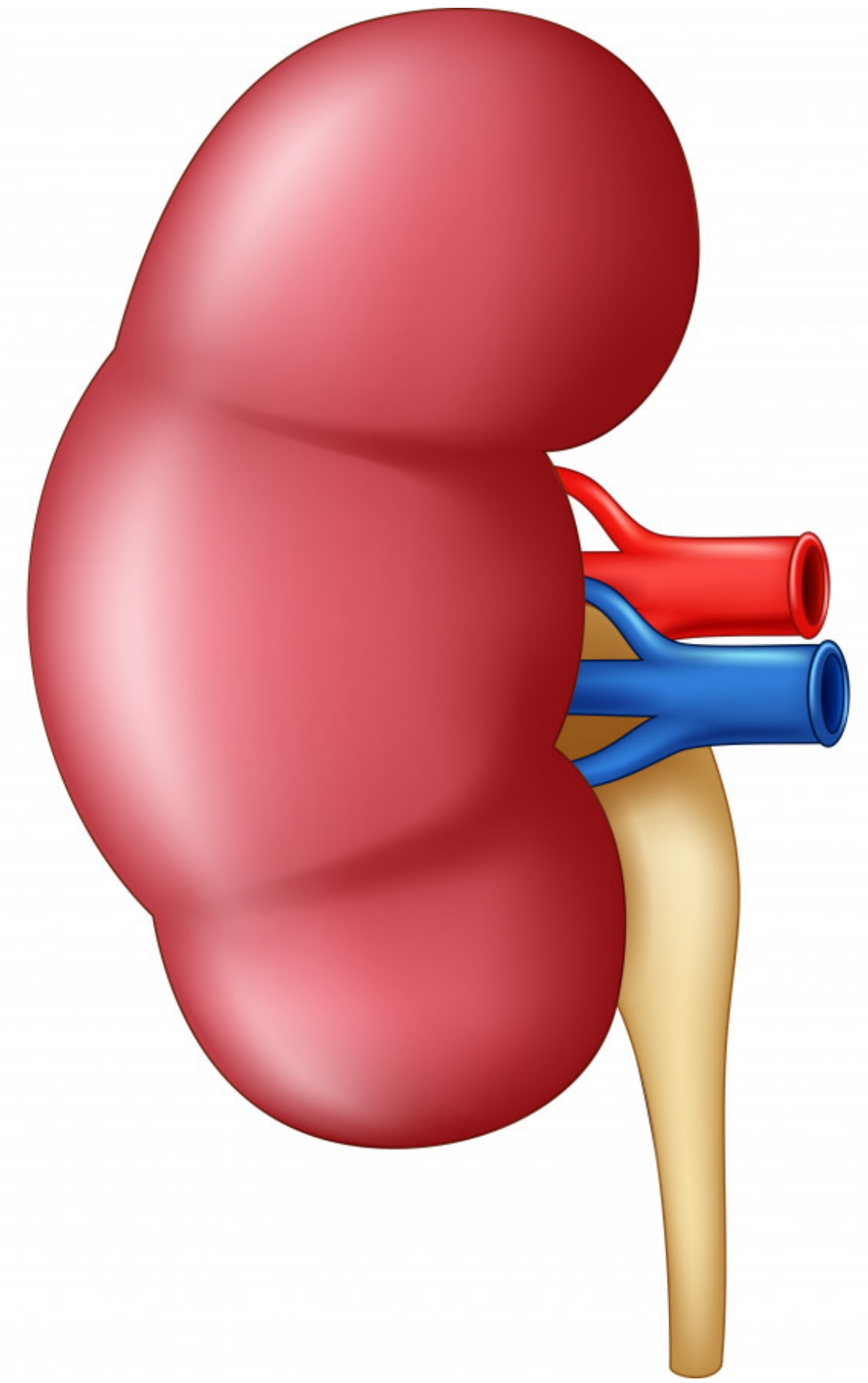
- Obecnie wiemy, że jelita są domem dla ogromnego mikrobiomu bakterii, wirusów, patogenów i grzybów, które oddziałują z mózgiem w złożony sposób. Kiedy zajdzie między nimi nierównowaga mogą wywołać niepożądane reakcje.
- Jedną z nich jest uszkodzenie wyściółki jelita, często nazywane „nieszczelnym jelitem”. W osłabionym stanie ściany jelita nie stanowią już nieprzepuszczalnej bariery między zrzeszającym się mikrobiomem wewnątrz, a resztą ciała. Toksyny i bakterie mogą przenikać przez ściany jelit i przedostawać się do krwiobiegu.
- To wywołuje reakcję układu odpornościowego, w tym stan zapalny. Poprzez „nieszczelne jelito” stan zapalny może przedostać się przez barierę krew-mózg do mózgu i wtedy pojawia się wiele objawów ze strony układu neurologicznego.
- Co gorsza, czasami stan zapalny wywołuje nadmierną reakcję w odpowiedzi immunologicznej organizmu, a organizm błędnie zaczyna atakować siebie prowadząc do pełnowymiarowej choroby.
- Po jednokrotnym wywołaniu źle ukierunkowanej odpowiedzi autoimmunologicznej, w przyszłości zostanie wyzwolony stan zapalny w odpowiedzi na nawet niewielkie ilości tego, co najpierw wywołało tę odpowiedź. Wirusy, bakterie, toksyny środowiskowe, stres i urazy mogą w każdej chwili wywołać nową reakcję zapalną. Produkty uboczne takich odpowiedzi przekraczają barierę krew-mózg i wywołują objawy neuropsychiatryczne.



# Układ moczowy - IUF

**Nagłe parcie na pęcherz moczowy, częste oddawanie moczu- skutek, ale również możliwość dodatkowego zakażenia.**

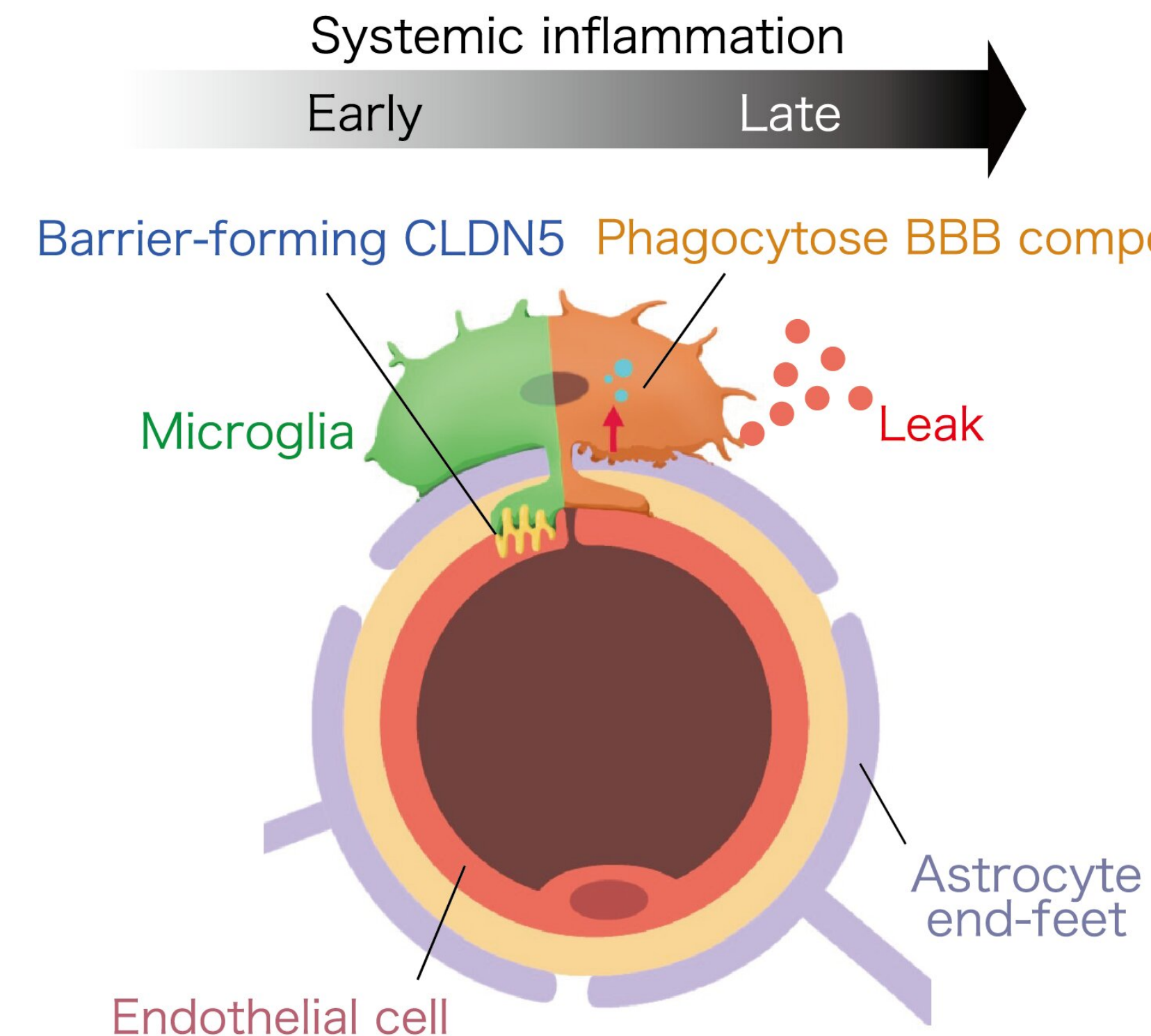
- Większość dzieci z PANDAS zgłaszała nagłe nagłe parcie na pęcherz moczowy i zwiększoną częstotliwość oddawania moczu. Chociaż nie udowodniono infekcji dróg moczowych, pacjenci byli leczeni antybiotykami. Po zakończeniu antybiotyków pacjenci mieli dramatyczne i szybkie ustąpienie objawów.
- Idiopatyczna częstość oddawania moczu (IUF) charakteryzuje się nagłym początkiem częstości oddawania moczu bez czynnika pobudzającego.
- W jednym z badań u 41 pacjentów zdiagnozowano IUF i wykonano posiew gardła. Czternastu pacjentów miało dodatnie posiewy w kierunku paciorkowców z gardła w momencie oceny urologicznej.
- Są dowody, że wielomocz powodujący hipowolemię (stan, w którym w łożysku naczyniowym znajduje się zbyt mała ilość krwi do jego objętości) jest spowodowany działaniem dopaminy. Infekcja Gram-ujemna może odgrywać ważną rolę w tym procesie, prawdopodobnie poprzez nasilanie działania dopaminy na układ naczyniowy nerek.



# Bariera krew-mózg

## Co ją osłabia?

- Kiedy ta warstwa ochronna jest zagrożona, uważa się, że mózg jest podatny na uszkodzenia spowodowane przez chemikalia, zapalne cytokiny i komórki odpornościowe.
- Wysoki poziom cukru we krwi zwiększa stres oksydacyjny i stany zapalne, które zabijają perycyty i mogą powodować nieszczelność bariery krew-mózg.
- Infekcje i toksyny mogą uszkodzić barierę krew-mózg.
- Wysoki poziom homocysteiny.
- Nadmierna stymulacja receptorów glutaminianu w mózgu może spowodować zniszczenie bariery krew-mózg. W mózgu glutaminian jest w równowadze z GABA. Defekty enzymów (GAD), które przekształcają glutaminian w GABA, na przykład w wyniku procesów autoimmunologicznych, mogą zwiększać poziom glutaminianu.
- Toksyny pleśni wywołują stan zapalny i zwiększają uszkodzenia oksydacyjne w mózgu.
- Dieta wysokowęglowodanowa może zwiększać uszkodzenia oksydacyjne, niedotlenienie i stany zapalne w mózgu.
- Histamina.
- Kwas chinolinowy. Badania na zwierzętach i badania komórkowe sprawdzają:
  - ➔ Andrographis - czy może uszkodzić warstwę komórek naczyń krwionośnych mózgu po dodaniu do hodowli komórkowej,
  - ➔ L-arginina, która może zmusić barierę krew-mózg do otwarcia,
  - ➔ Cynk u szczurów z padaczką,
  - ➔ Nikotyna.



# Streptococcus grupy A

## GAS

- Ekspozycja na paciorkowce spowodowała odkładanie się przeciwciał w prążkowie, wzgórzu i korze czołowej oraz współistniejące zmiany w poziomach dopaminy i glutaminianu w korze i zwojach podstawy mózgu, co jest zgodne ze znaną patofizjologią płasawicy i pokrewnych zaburzeń neuropsychiatrycznych.
- Autoprzeciwciała GAS reagowały z tubuliną i powodowały podwyższony poziom CaM kinazy II w komórkach neuronalnych, nowy model zwierzęcy przekłada się bezpośrednio na chorobę człowieka i doprowadził do odkrycia autoprzeciwciał skierowanych przeciwko receptorom dopaminy D1 i D2 w chorobach związanych z paciorkowcami.
- Powszechnie wiadomo, że przeciwciała przeciwko N-acetylo-beta-D-glukozaminie (GlcNAc) reagują krzyżowo z zastawkami serca, skórą i innymi tkankami gospodarza. Przeciwciała przeciwko GlcNAc w surowicach dzieci z PANDAS były hamowane przez lizogangliozyd GM1.
- Zapalenie gardła
- Szkarlatyna
- Liszajec
- Martwicze zapalenie powięzi
- Zapalenie tkanki łącznej, cellulitis
- Zespół wstrząsu toksycznego wywołanego przez paciorkowce
- Gorączka reumatyczna
- Kłębuszkowe zapalenie nerek po streptokokach

# Streptococcus grupy A

## Czy jest się czego bać?

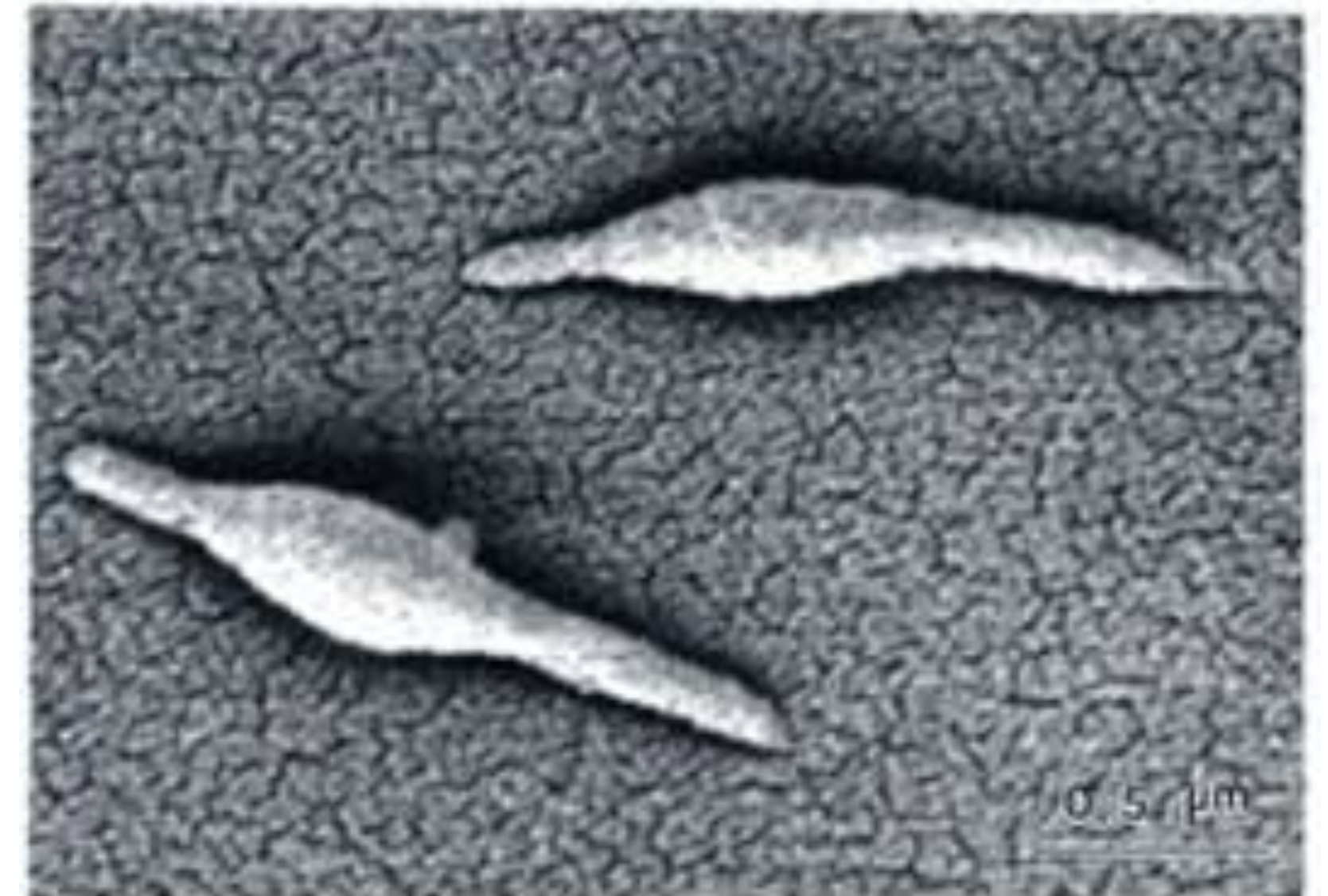
- Ciężkie zakażenia paciorkowcami z grupy A, takie jak martwicze zapalenie powięzi, są szybko postępującymi zakażeniami, które wiążą się z wysoką śmiertelnością. Streptococcus grupy A jest zwykle uważany za patogen pozakomórkowy, ale wykazano, że może przebywać wewnątrz komórek gospodarza- w komórkach fagocytarnych, głównie w makrofagach.
- Wewnątrzkomórkowy GAS był głównie odnotowywany w biopsjach z nowo zajętej tkanki, charakteryzującej się mniejszym stanem zapalnym i obciążeniem bakteryjnym, podczas gdy czysto zewnątrzkomórkowy GAS lub kombinacja wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego GAS dominował w tkance z ciężkim stanem zapalnym.
- Ta wewnątrzkomórkowa obecność mogła wyewoluować jako mechanizm pozwalający uniknąć eradykacji antybiotyków, co może wyjaśniać odkrycie, że wysokie obciążenie bakteriami występuje nawet w tkankach pobranych po długotrwałej dożyłnej antybiotykoterapii.
- Gonzalez i jego zespół odkryli nową formę mikrobiologicznej mimikry, która jest szczególnie makabryczna. Aby uniknąć zglądzenia przez układ odpornościowy, paciorkowce rozrywają czerwone krwinki, a następnie „ubierają się” w szczątki. Kiedy ta strategia działa, Streptococcus grupy A pozostaje ukryty, siejąc spustoszenie w organizmie. Aby ukryć wszelkie cechy, które pomogłyby uznać paciorkowce jako obcych najeźdźców, mikroby obklejają się fragmentami komórek, które układ odpornościowy widzi przez cały czas i wie, że nie należy ich atakować.



# Mycoplasma pneumoniae

**PITAND (autoimmunologiczne zaburzenie neuropsychiatryczne wywołane infekcją u dzieci)**

- Mycoplasma pneumoniae to bakteria wewnątrzkomórkowa charakteryzująca się brakiem ściany komórkowej z peptydoglikanu, to skutkuje opornością na wiele środków przeciwbakteryjnych.
- Utrzymywanie się infekcji M. pneumoniae nawet po leczeniu jest związane ze zdolnością do naśladowania składu powierzchni komórki gospodarza.
- Mycoplasma Pneumoniae została opisana w pojedynczych przypadkach OCD, w których objawy zostały złagodzone po leczeniu doustnym klarytromycyna.



# Bartonella

## Czy na pewno rzadkie zakażenie?

- W przypadku zakażenia może dojść do zapalenia nerwu i siatkówki lub zapalenia wsierdza.
- Wiemy już, że bakteria czasem prowadzi do neurobartonellozy.
- Obserwuje się obecność zmian skórnych (często nazywanych rozstępami). Bartonella henselae, quintana i bacilliformis są znane z promowania neowaskularyzacji - wzrostu nowych naczyń krwionośnych z istniejących - u pacjentów z obniżoną odpornością.
- Zakażenie jest jednym z wywołujących PANS.
- Klinicznie Bartonella może prowadzić do objawów, takich jak zespół obsesyjno-kompulsywny, tiki, wściekłość, regresja i inne dziwactwa, nawet bez wywoływania autoimmunologicznego zapalenia mózgu.
- Do zakażenia dochodzi po zadrapaniu lub ukąszeniu przez kota, bakteria została również znaleziona u pajaków, pcheł i wszy.

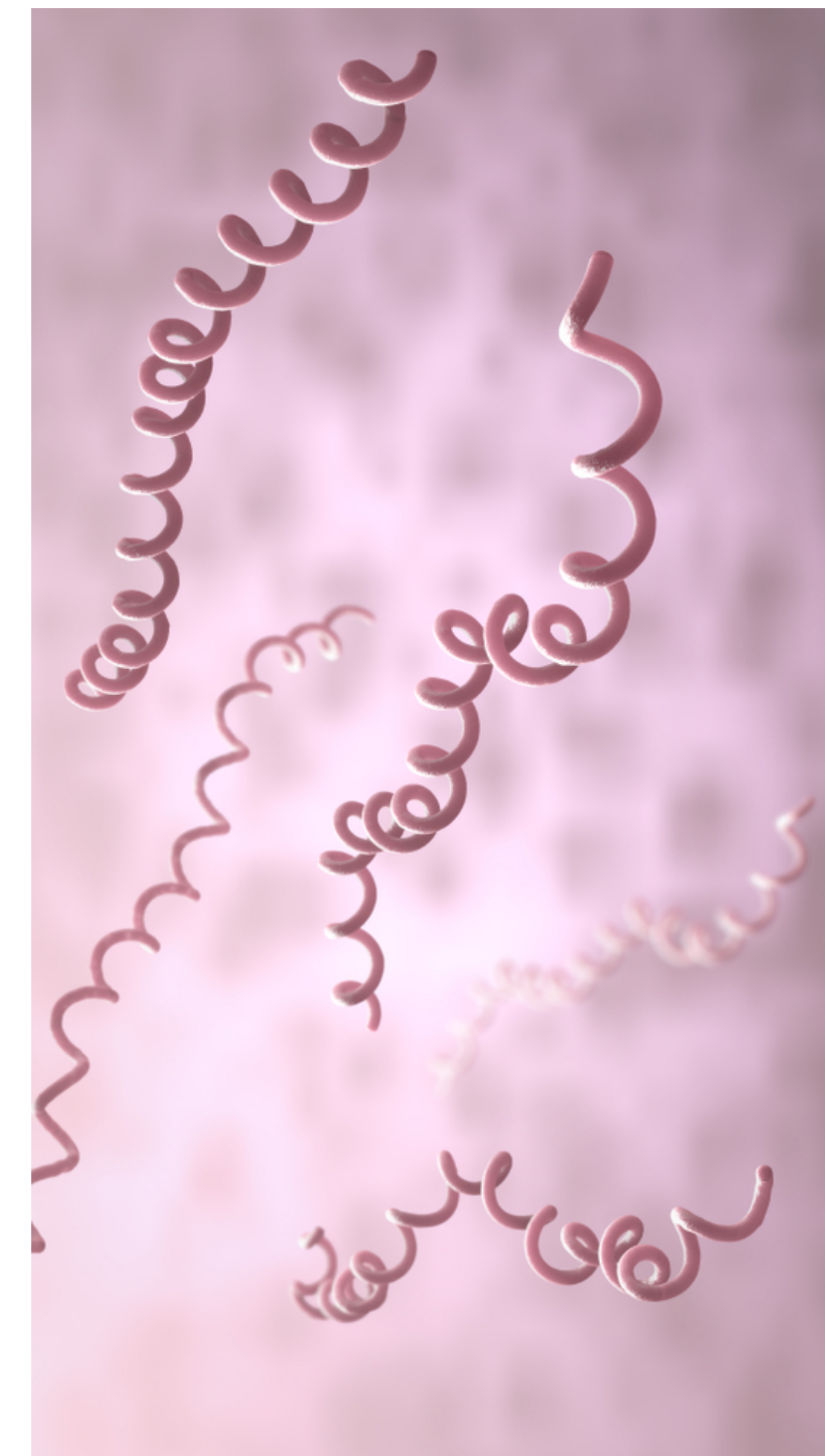




# Borrelia burgdorferi

## Chowa się przed metodami diagnostycznymi.

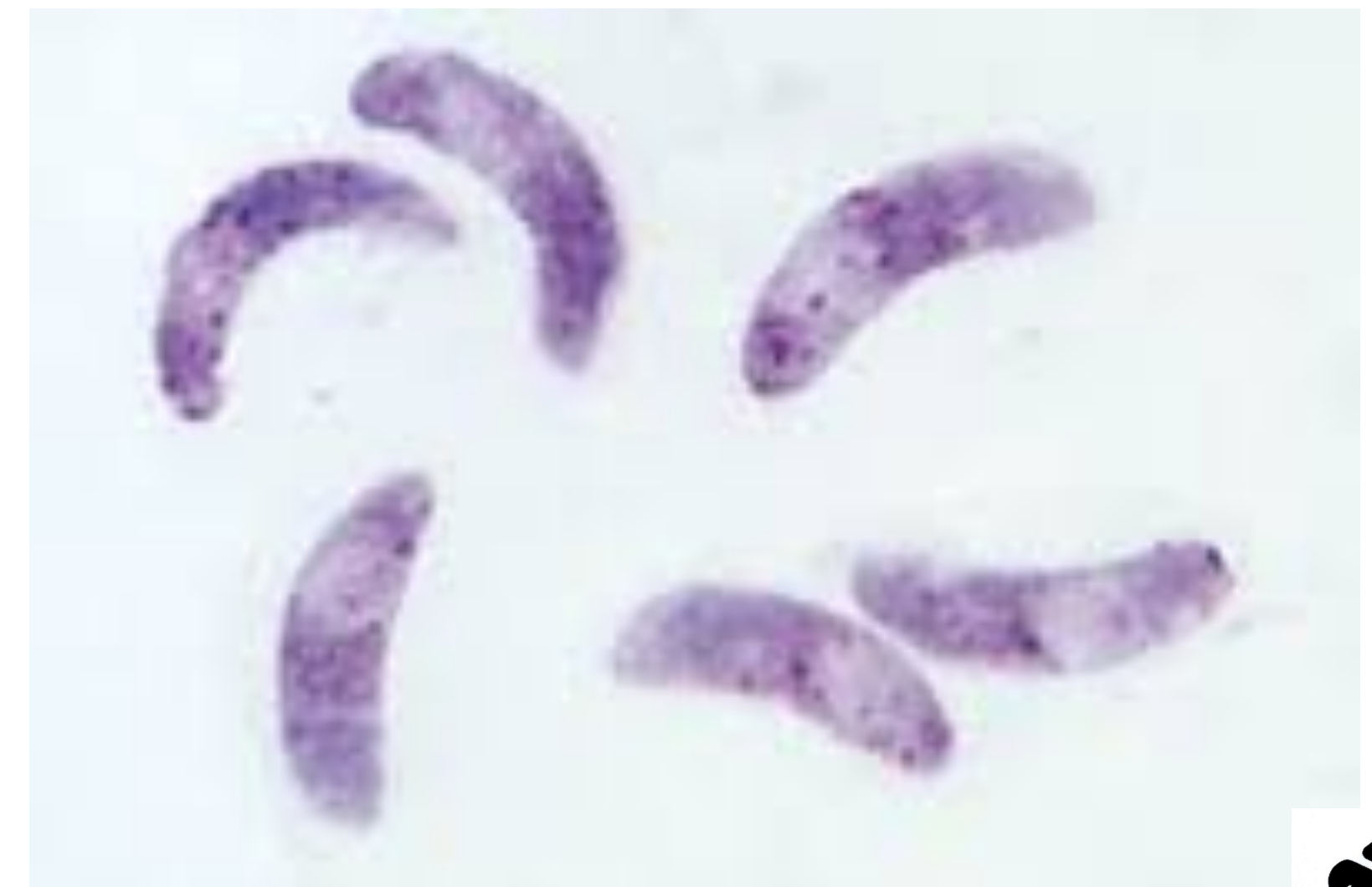
- Zdolność bakterii do wywoływania i zaostrzania różnych patologii neuropsychiatrycznych.
- Najczęstsze objawy to wysypka, rumień chroniczny wędrujący, zapalenie stawów, zaburzenia neurologiczne i zaburzenia serca. Inne somatyczne oznaki mogą obejmować zmęczenie, bóle stawów, kardiopatię, zapalenie wątroby lub powiększenie śledziony, mogą również wystąpić objawy grypopodobne, takie jak ból gardła, kaszel bezproduktywny, gorączka i dreszcze lub powiększenie węzłów chłonnych.
- Zaobserwowano krętki zlokalizowane w obszarach kolagenowych i wzdłuż przestrzeni okołonaczyniowych w ludzkim mózgu. Wchodzenie bakterii do OUN można przypisać jej przyleganiu wzdłuż śródbłonkowej wyściółki naczyń krwionośnych, co prowadzi do odpowiedzi immunologicznej uwalniającej cytokiny, inicjującej fibrynolizę i rekrutację leukocytów, powodując uszkodzenie bariery krew-mózg.
- Odkrycia sugerują, że B. burgdorferi indukuje mediatory zapalne prowadzące do apoptozy gleju i neuronów. Apoptoza neuronów i komórek Schwanna w zwojach korzeni grzbietowych może być mechanizmem, w wyniku którego B. burgdorferi wpływa na obwodowy układ nerwowy. Badania potwierdziły, że cytokiny prozapalne uwalniane z mikrogleju odgrywają rolę mediatorów apoptozy neuronów za pośrednictwem szlaku p53.
- Po infekcji następuje aktywacja CaMKII.
- Obecne są przeciwciała przeciw lizogangliozydom.



# Toxoplasma gondii

## Groźna szczególnie dla rozwijającego się płodu.

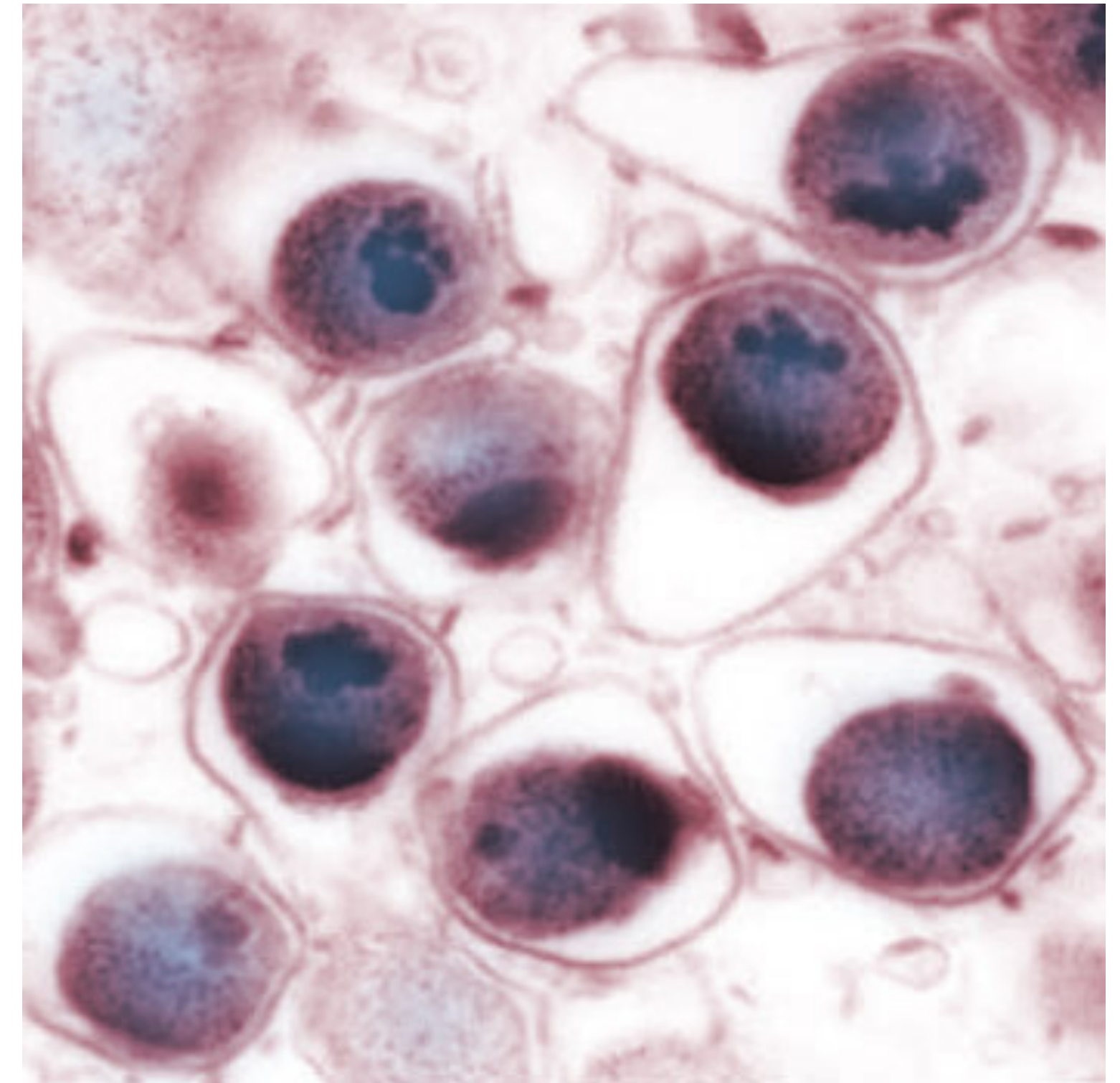
- Toxoplasma gondii jest pasożytem wewnątrzkomórkowym, który jest powiązany z kilkoma zaburzeniami psychiatrycznymi, w tym schizofrenią i chorobą afektywną dwubiegunową, zespołem obsesyjno-kompulsywnym.
- Zakażenie T. gondii prowadzi do indukcjiIDO (indolamino-2,3-dioksygenazy), wytwarzanego głównie przez mikroglej i jeden z głównych enzymów szlaku kinureninowego. Ta indukcjaIDO przez T. gondii występuje po pierwsze równolegle z aktywacją mikrogleju, a po drugie może prowadzić do wyczerpania tryptofanu (ponieważ szlak kinureniny jest częścią katabolizmu tryptofanu). Ponieważ tryptofan jest aminokwasem niezbędnym do syntezy serotoniny, niedobór tryptofanu może wpływać na fizjologiczne szlakizespołu obsesyjno-kompulsywnego, ponieważ u niektórych pacjentów objawy są łagodzone przez specyficzne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI).
- T. gondii może zaatakować monocyty w dopływie krwi obwodowej, a następnie dotrzeć do mózgu. W mózgu i mikrogleju monocyty te ulegają aktywacji i wykazują zwiększoną aktywność migracyjną.
- T. gondii zawiera geny kodujące hydroksylazę tyrozynową i wykazano, że T. gondii zwiększa uwalnianie dopaminy; w związku z tym może prowadzić do obsesji.
- Istnieje hipoteza neurotoksyczna, dotycząca bezpośredniej neurotoksycznej roli kwasu chinolinowego (wytwarzanego na szlaku kinureniny) oraz IFN- $\gamma$ , który działa jako środek neurotoksyczny poprzez działanie na szlak kinureninowy.
- Obszary OUN najbardziej dotknięte przez T. gondii to półkule mózgowe (91%) i zwoje podstawy (78%), które są związane z neurobiologią zespołu obsesyjno-kompulsywnego.
- T. gondii znajduje się w mózgowych monocytach CD11b +, które mogą być komórkami mikrogleju (monocytami rezydentnymi mózgu).



# Chlamydia pneumoniae, trachomatis

## Siostry atakujące różne miejsca.

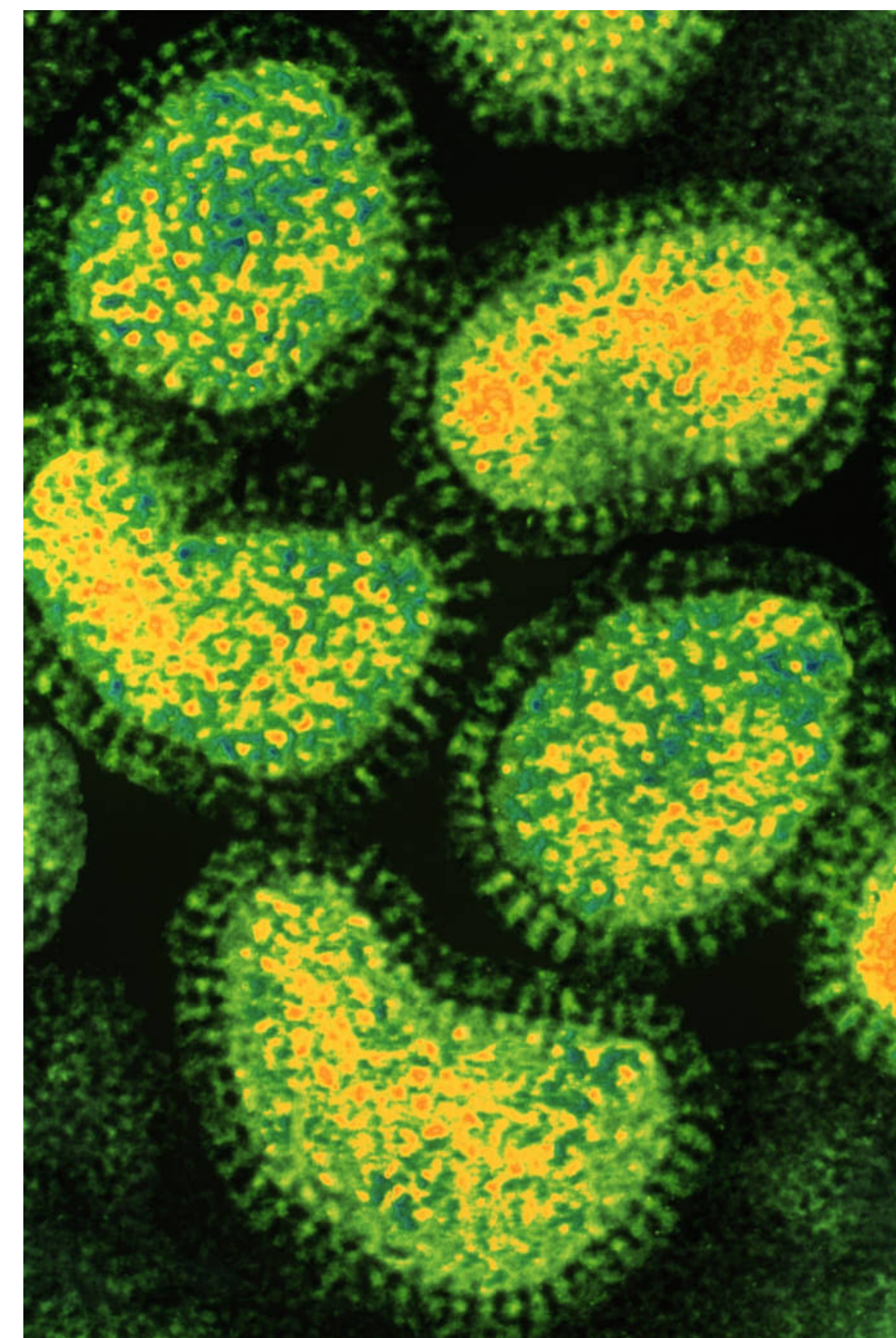
- Chlamydia może wyzwać auto-immunologiczne reakcje.
- Aktywuje mikroglej.
- Wcześniejsze badania opisujące istotny związek między zakażeniem *C. pneumoniae* a pochodzeniem schizofrenii, gdzie autorzy opisali znaczną poprawę objawów psychotycznych u pacjentów ze schizofrenią leczonych azytromycyną.
- *Chlamydia pneumoniae* przedostaje się do organizmu drogą oddechową i rozprzestrzenia się za pomocą monocytów i limfocytów docierających do ośrodkowego układu nerwowego. Limfocyty Th1 są aktywowane przez ekspozycję na antygeny bakteryjne (np. w komórkach glejowych), powodując wydzielanie cytokin prozapalnych, które z kolei aktywują makrofagi.
- *C. trachomatis* TO najczęstsza bakteria przenoszona drogą płciową.



# Wirus Borna

## Nie tylko u zwierząt hodowlanych.

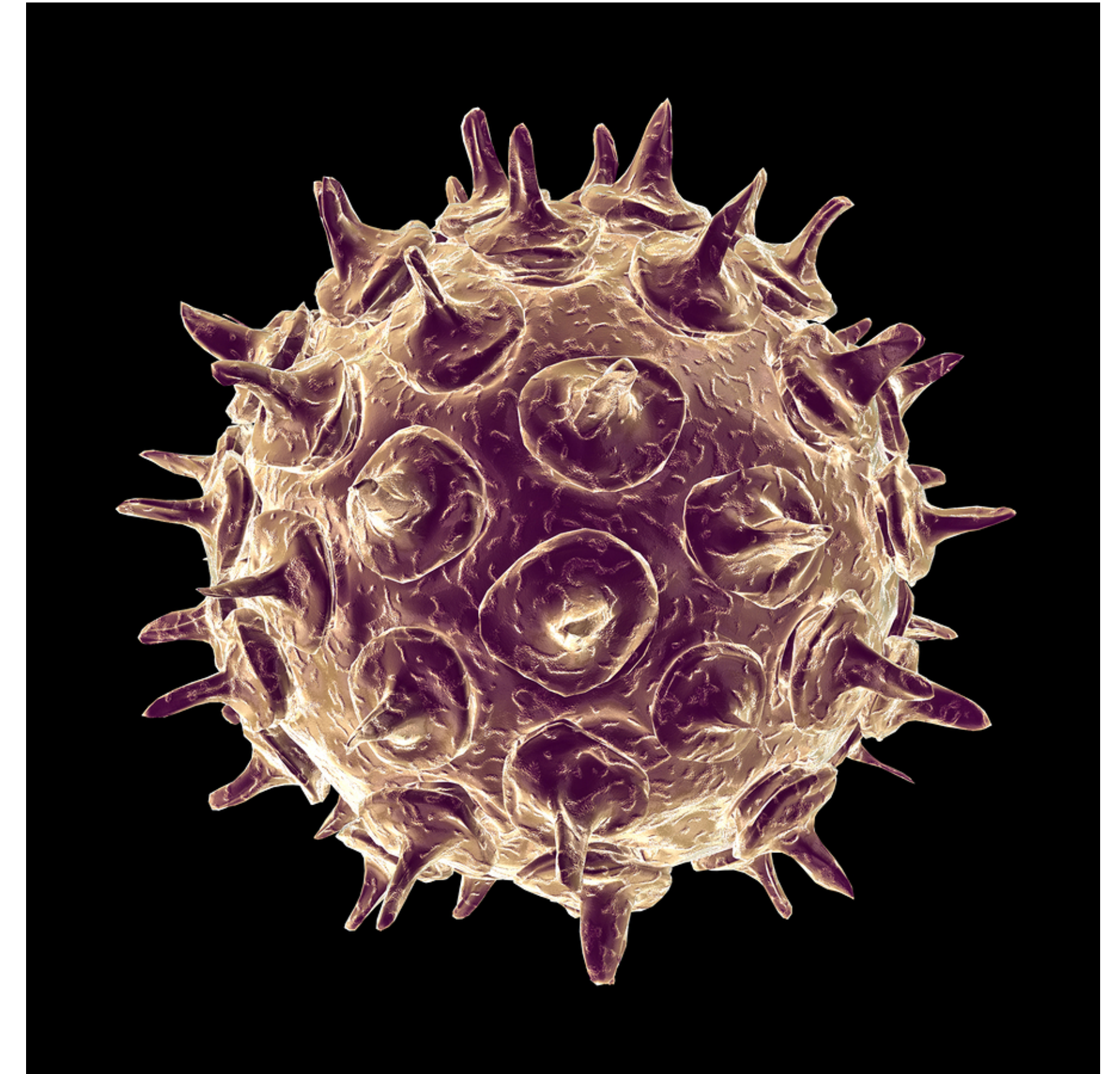
- Wirusy choroby Borna (BDV) to wirusy RNA zdolne do infekowania różnych zwierząt stałocieplnych na całym świecie i powodujących zaburzenia zachowania.
- Badania funkcjonalnego neuroobrazowania mocno sugerują, że zespół obsesyjno-kompulsywny wiąże się z nadpobudliwością sieci prążkowiec-kory, która może być modulowana przez infekcję, prawdopodobnie poprzez ingerencję wirusa z neuroprzekaznikami (np. glutaminian i asparaginian)
- Wykryto go u ludzi ze schizofrenią i depresją, a jego przeciwciała są zdecydowanie podwyższone u osób z zaburzeniami psychiatrycznymi.
- Prowadzi do aktywacji mikrogleju.
- Pozostaje w komórkach nerwowych i może być reaktywowany.
- Zaburzenia odżywiania i połykania, zaburzenia chodu i koncentracji po dolegliwości psychiczne, głównie depresję.
- Bornawirus jest bardzo często najpierw wykrywany we wczesnym dzieciństwie, a następnie tłumiony przez normalny układ odpornościowy. Dlatego zdrowe dzieci pozostają bez objawów.



# Ospa wietrzna

Pozornie bez powikłań.

- Pierwotna infekcja charakteryzuje się uogólnionymi pęcherzykowymi wykwitami skórnymi, które są niezwykle zaraźliwe.
- Wtórne zakażenie zwykle obserwowane w populacjach z obniżoną odpornością.
- Opisano przypadki rozwoju zespołu objawów neuropsychiatrycznych po infekcji wirusem ospy.



# Herpes simplex 1

**Nie tylko jama ustna.**

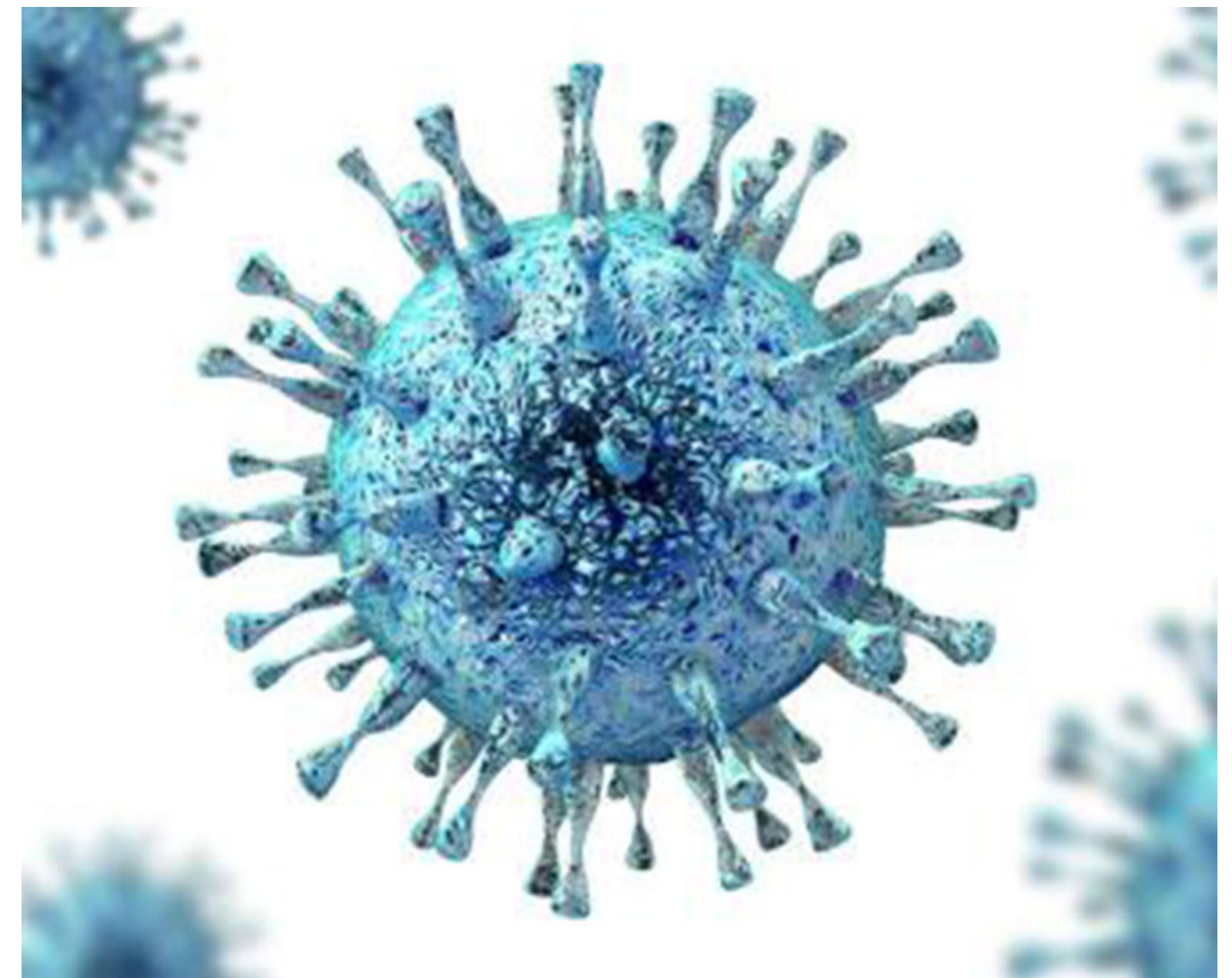
- Nawracająca infekcja wirusowa- opryszczka pospolita jamy ustnej powiązana z obecnością objawów bólowych i behawioralnych.
- Opryszczka zwykła jest wirusem neurotropowym i rozprzestrzenia się głównie w czołowych i skroniowych obszarach mózgu, w których pewne upośledzenia mogą powodować zmiany poznawcze i pamięci.
- Pewne badanie wykazało poprawę funkcjonowania poznawczego wśród pacjentów leczonych walacyklowirem w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko lekiem przeciwpsychotycznym.
- Opisano przypadki PANS po zachorowaniu HSV1.



# CMV

## Beta-herpesvirus

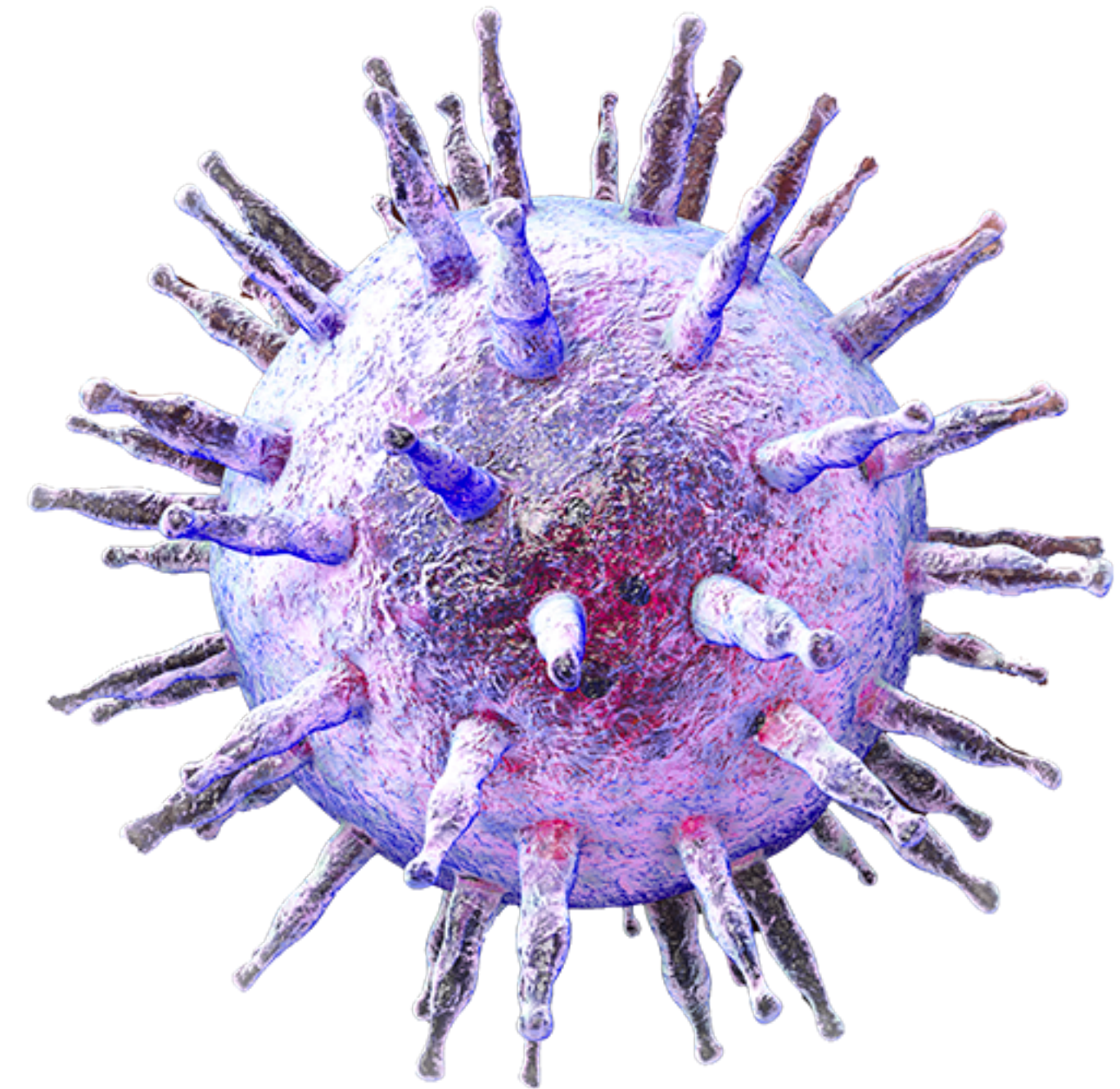
- Choć infekcja często przebiega bezobjawowo, wiąże się ze zwiększonym stężeniem cytokin w surowicy, takich jak TNF-alfa i IL-6
- Osoby narażone na CMV wykazywały depresję, lęk i częściej cierpiały na choroby psychiczne.
- Może to być wpływ cytokin wydzielanych przez odpowiedź immunologiczną swoistą dla wirusa CMV.
- Wykazano obecność wirusa w płynie mózgowo-rdzeniowym po nagłym wystąpieniu objawów neuropsychiatrycznych w kilku badaniach.
- Zakażenia CMV u matki mogą wpływać na objawy występujące w ASD.



# EBV

## Znany i nielubiany

- Badania powiązały zakażenie EBV ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób autoimmunologicznych, takich jak stwardnienie rozsiane i toczeń rumieniowaty układowy.
- Mówi się, że może „włączyć” geny ryzyka chorób autoimmunologicznych.
- EBV jest wirusem opryszczki odpowiedzialnym za trwającą całe życie infekcję utajoną u prawie każdego dorosłego.
- Pierwotne zakażenie dotyczy głównie dzieci i objawia się klinicznym zespołem mononukleozy zakaźnej.
- Może powodować wtórne infekcje i różne powikłania układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, moczowo-płciowego, żołądkowo-jelitowego i nerwowego.





# Pleśń

## Aspergillus, kropidlak.

- Choroba spowodowana ekspozycją na pleśń i nadwrażliwym układem odpornościowym. Powoduje świszczący oddech, łzawienie oczu i zmiany na skórze. Wiadomo również, że pleśń powoduje astmę.
- Szkodliwe narażenie na pleśń wiąże się z długotrwałymi skutkami, takimi jak utrata pamięci, zaburzenia snu, napięcie, przygnębienie, problemy z koncentracją.
- Ciekawym odkryciem w przypadku dzieci z problemami neurorozwojowymi i ich matek była obecność we krwi odmian pochodzących z cyklu życiowego grzybów strzępkowych. Podwyższone specyficzne IgG, IgM i IgA wraz z typowym rozwojem pleśni były decydującym argumentem za udowodnioną obecnością *Aspergillus fumigatus* u ogromnej ilości autystycznych dzieci.
- Zasugerowano, że dzieci autystyczne mogą rodzić się już skolonizowane przez grzyby, podczas gdy „cicha aspergiloza” może przyczyniać się, a nawet być główną przyczyną zaburzeń neurorozwojowych we wczesnym dzieciństwie.
- Poza ścianami, podłogami w budynku, mamy też ukryte źródło tj. ziemia roślin doniczkowych.



# Inne infekcyjne i czynniki środowiskowe

Mniej przypadków w literaturze, nie oznacza mniej w społeczności dzieci.

- Wirus grypy
- Coxsackie A i B
- Gronkowiec złocisty, jęczmień (gardło, ucho, oko, nos, jelita)
- Helicobacter
- Candida
- Metale ciężkie
- Glifosat



# Zespół PFAPA

*periodic fever* (okresowa gorączka), *aphthous stomatitis* (aftowe zapalenia jamy ustnej), *pharyngitis* (zapalenie gardła), *cervical adenitis* (powiększenie węzłów chłonnych szyjnych).

- Zespół PFAPA jest chorobą auto-zapalną, może odgrywać rolę w etiologii chorób psychiatrycznych.
- PFAPA powoduje powtarzające się epizody gorączki, owrzodzenia jamy ustnej, ból gardła i obrzęk węzłów chłonnych.
- Zadaniem układu odpornościowego jest znajdowanie i niszczenie w organizmie czynników, które mogą powodować szkody. Obejmuje to bakterie i wirusy. Układ odpornościowy pomaga zachować zdrowie. Zapalenie jest częścią odpowiedzi układu odpornościowego. Powoduje, że komórki układu odpornościowego stają się aktywne. Komórki te wytwarzają substancje, które sygnalizują mózgowi podwyższenie temperatury ciała i wywołanie gorączki. Sygnały te powodują również zaczerwienienie i obrzęk.
- W niektórych przypadkach może się to zdarzyć bez ważnego powodu. Wydaje się, że dzieje się to w PFAPA. Nieprawidłowa aktywacja układu odpornościowego powoduje epizody gorączki i inne objawy.
- Epizody PFAPA trwają zwykle od kilku dni do tygodnia. Te odcinki mogą pojawiać się co kilka tygodni. Pomiedzy tymi epizodami dzieci czują się zupełnie dobrze.
- Podwyższone poziomy w badaniach immunologicznych m.in. CRP, TNF-alfa, IL-1, IL-6, IFN-gamma.



# Witamina D3

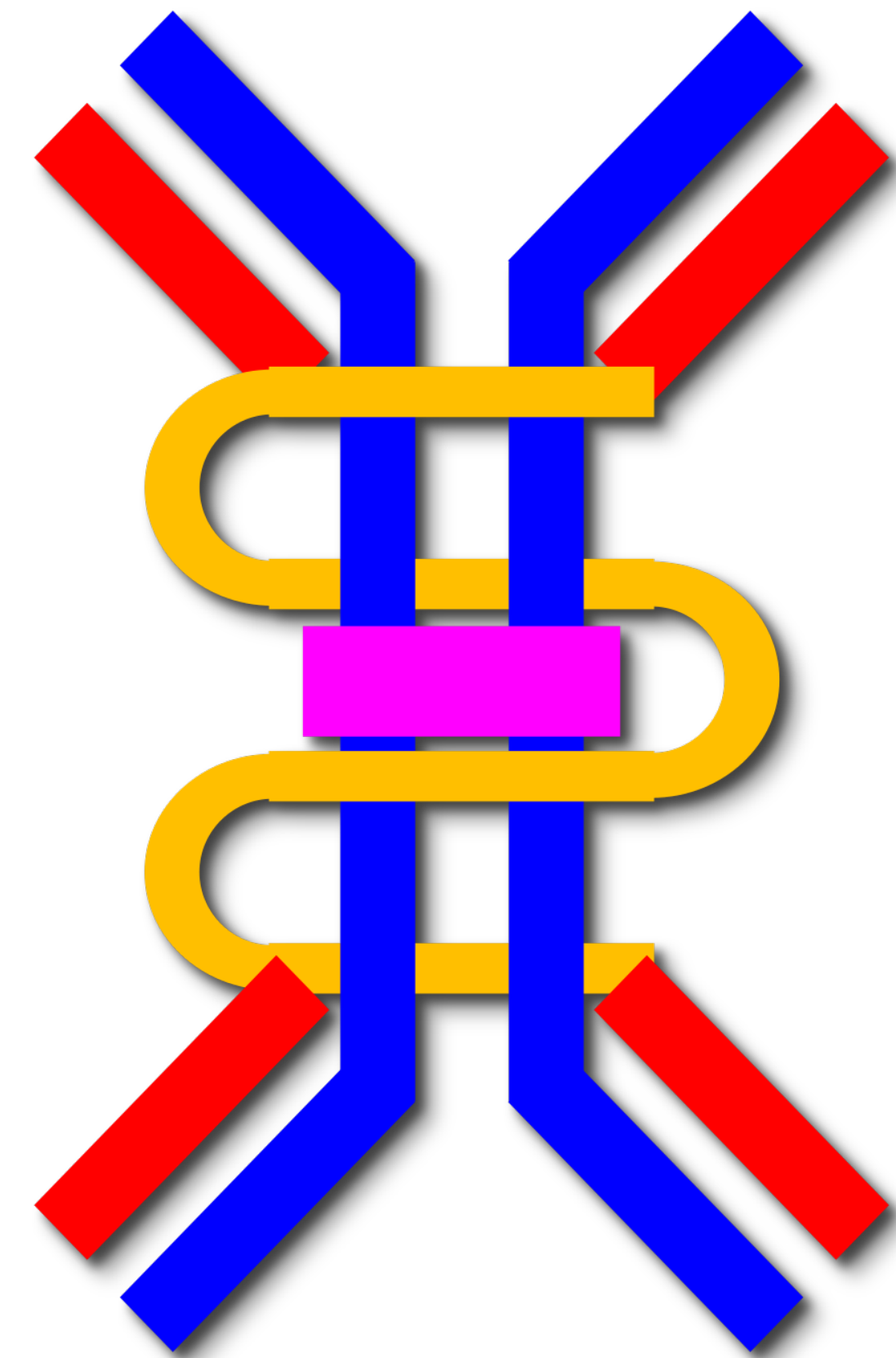
## Strażnik procesów zapalnych

- Wcześniejsze badania wskazywały, że niedobór witaminy D jest powszechny u pacjentów psychiatrycznych, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi, takimi jak autyzm i schizofrenia. Witamina D3 jest ważnym hormonem neurosteroidowym i środkiem immunomodulującym.
- Stwierdzono, że codzienna suplementacja witaminą D3, nieprzekraczająca 5000 IU / dzień, znacząco poprawia wyniki behawioralne i obniża podwyższenie ekspresji CD5,
- Pacjenci z PANDAS mają obniżone poziomy 25 (OH), które wydają się być związane z infekcjami paciorkowcowymi i prawdopodobieństwem nawrotu.
- Niewystarczające poziomy w surowicy mogą prowadzić do zaburzenia równowagi neuroprzekaźników
- Może regulować ekspresję hydroksylazy tyrozyny, enzymu ograniczającego szybkość produkcji dopaminy, epinefryny i noradrenaliny.

# Niedobór IgA

## Brak pierwszej linii obrony

- Pacjenci pediatryczni z OCD wykazywali znacząco niższe poziomy IgA w surowicy.
- Immunoglobulina A to najobficiej wydzielana immunoglobulina w organizmie i główny składnik układu odpornościowego błony śluzowej.
- Niedobór IgA może predysponować osoby zarówno do nawracających infekcji, jak i chorób autoimmunologicznych.



# Aktywacja monocytów

## Morfologia krwi na wagę złota.

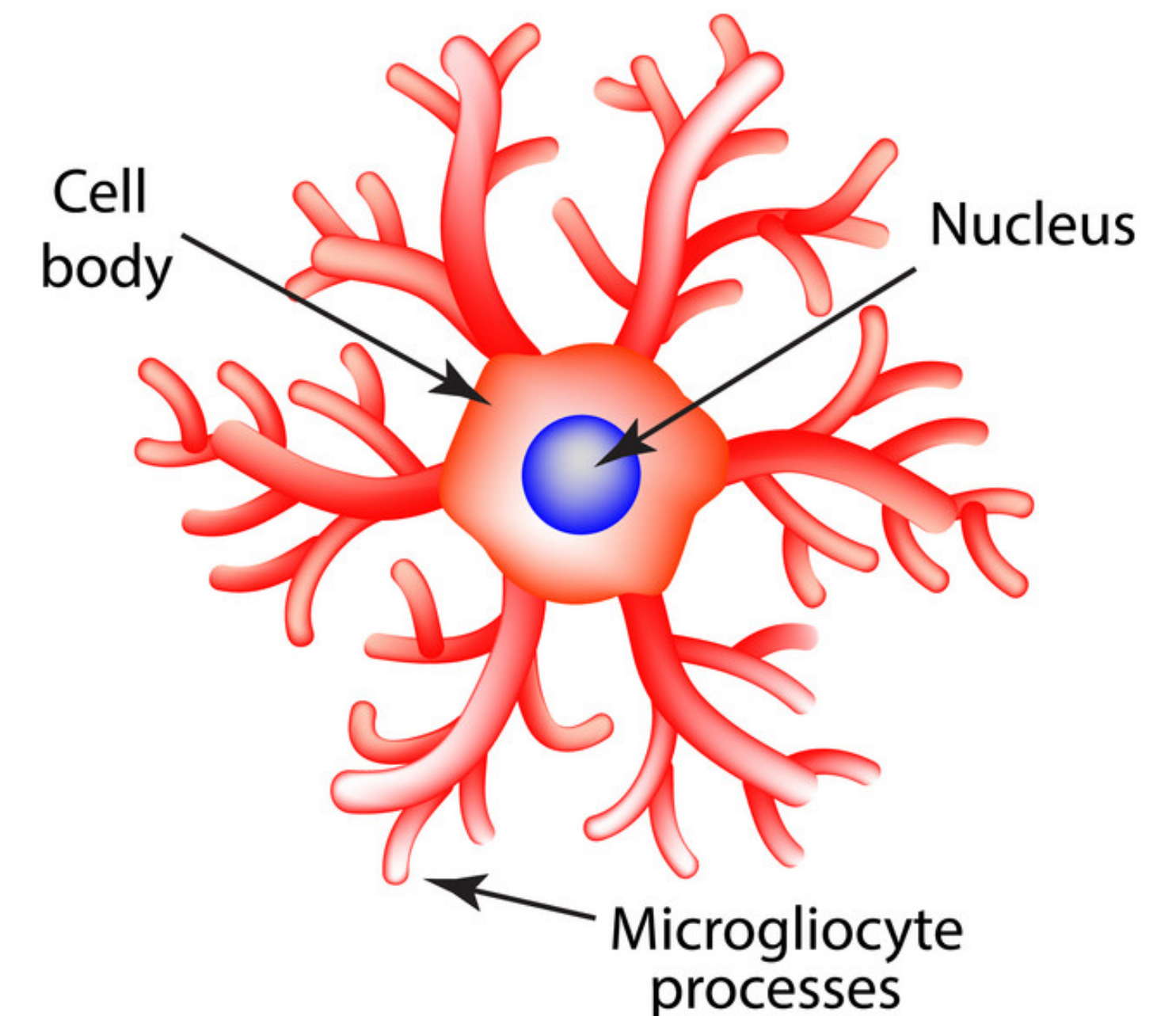
- Pacjenci z zespołem obsesyjno-kompulsywnym mieli znacznie wyższy odsetek wszystkich monocytów i CD16 +.
- Kilka dowodów sugeruje, że dysfunkcja odporności wrodzonej, w tym mikrogleju, rezydujących w mózgu komórek odpornościowych pochodzących z linii monocytów, może występować w wielu stanach neuropsychiatrycznych. Wrodzony układ odpornościowy odgrywa kluczową rolę w inicjowaniu, kierowaniu i przedłużaniu odpowiedzi immunologicznej. Głównymi komórkami odpornościowymi zaangażowanymi w odpowiedź wrodzoną są monocyty, które krążą we krwi, sprzyjają szybkiej odpowiedzi i koordynują stan zapalny poprzez uwalnianie cytokin prozapalnych. Ponadto system ten uczestniczy w neuroprotekcji i neurorozwoju.
- Predyspozycje prozapalne monocytów, brak równowagi subpopulacji monocytów i ich nadreaktywność na stymulację immunologiczną LPS- wydzielanie IL-1 $\beta$ , IL-6, GM-CSF, TNF- $\alpha$  i IL-8.
- Istotna korelacja zidentyfikowana między poziomami cytokin a odsetkiem wszystkich monocytów wskazuje, że osoby z wyższą produkcją cytokin zapalnych, zarówno w warunkach podstawowych, jak i w odpowiedzi na bodziec, mają wyższy poziom monocytów, a zatem większy globalny stan zapalny.
- sCD14 uwalniane po ligacji TLR2 i TLR4 odpowiednio przez bakteryjny peptydoglikan i lipopolisacharyd (LPS), może służyć jako marker aktywacji immunologicznej.

# Mikroglej

## Nadmierne pobudzenie.

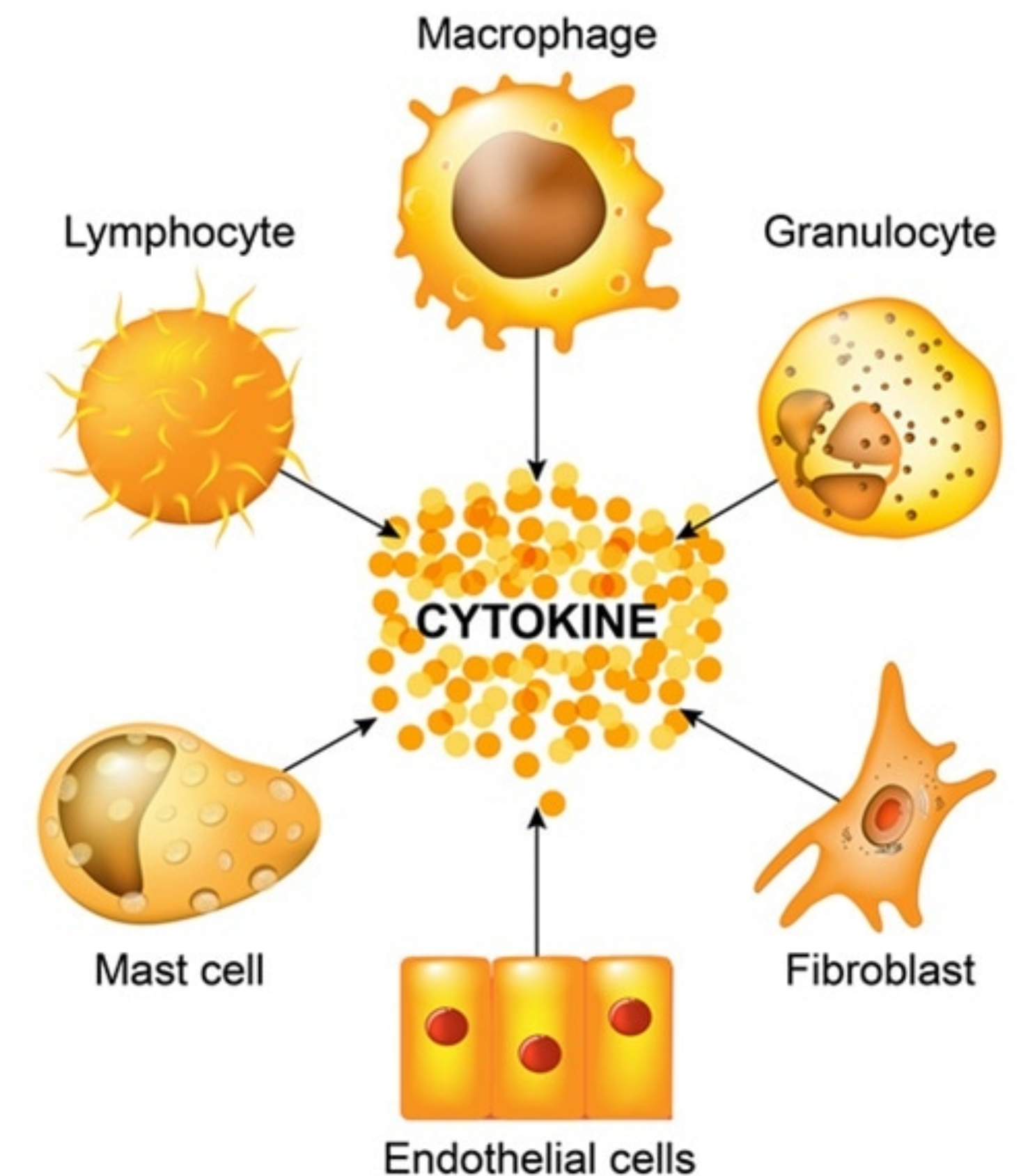
- Krążące monocyty mogą być rekrutowane do ośrodkowego układu nerwowego po wystawieniu na stres psychospołeczny lub w przypadku przewlekłego lub intensywnego uszkodzenia mózgu, gdzie przyczyniają się do odpowiedzi zapalnej poprzez aktywność fagocytarną i uwalnianie mediatorów immunologicznych, takich jak cytokiny. Dodatkowo cytokiny wydzielane przez monocyty, takie jak  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ , GM-CSF,  $TNF-\alpha$  i  $IL-8$ , działają nie tylko obwodowo, ale także dostają się do OUN, gdzie zwiększają aktywność neurozapalną i wpływają na dostępność neuroprzekazników.
- Efekty te występują głównie w zwojach podstawy mózgu.
- Aktywowany mikroglej w fenotypie prozapalnym nie jest w stanie usunąć resztek tkanki objętej stanem zapalnym, co prowadzi do niewydolności immunologicznej i braku neuroprotekcji.
- To prowadzi do zwiększonego uwalniania glutaminianu, co z kolei może mieć neurotoksyczny wpływ na dendryty i synapsy.

## MICROGLIA



# Cytokiny stanu zapalnego

- Stan zapalny jest mechanizmem ochronnym, który po uruchomieniu próbuje odizolować patogeny w ciele, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się obrażeń i dostarczyć dodatkowe zasoby do miejsc, które ciało wybiera jako wymagające specjalnego wsparcia.
- Pod wpływem stresu, innych organizmów lub substancji wywołujących stan zapalny organizm wytwarza małe cząstki białkowe zwane cytokinami, które wywołują stan zapalny w organizmie w odpowiedzi na zagrożenie.
- Poziomy cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworu (TNF)  $-\alpha$ , interleukina- $1\beta$  i IL-6 znacząco odbiegają od normy podczas zaostrzenia choroby.
- Interleukina-17A, interleukina-2 były istotnie wyższe u pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi.
- Nadprodukcja monocytów CD16 + prowadząca do powstania stanu prozapalnego sprzyjającego wydzielaniu nadmiaru cytokin Th1, a mianowicie GM-CSF, IL- $1\beta$ , IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$ .
- Nieprawidłowości w szlakach Th2 i Th17, szczególnie z podwyższeniem IL4, IL-2 i IL-17.
- IL- $1\beta$  jest cytokiną prozapalną wytwarzaną przez monocyty, makrofagi tkankowe i przez mikroglej, który indukuje produkcję IL-6 przez komórki śródbłonna.

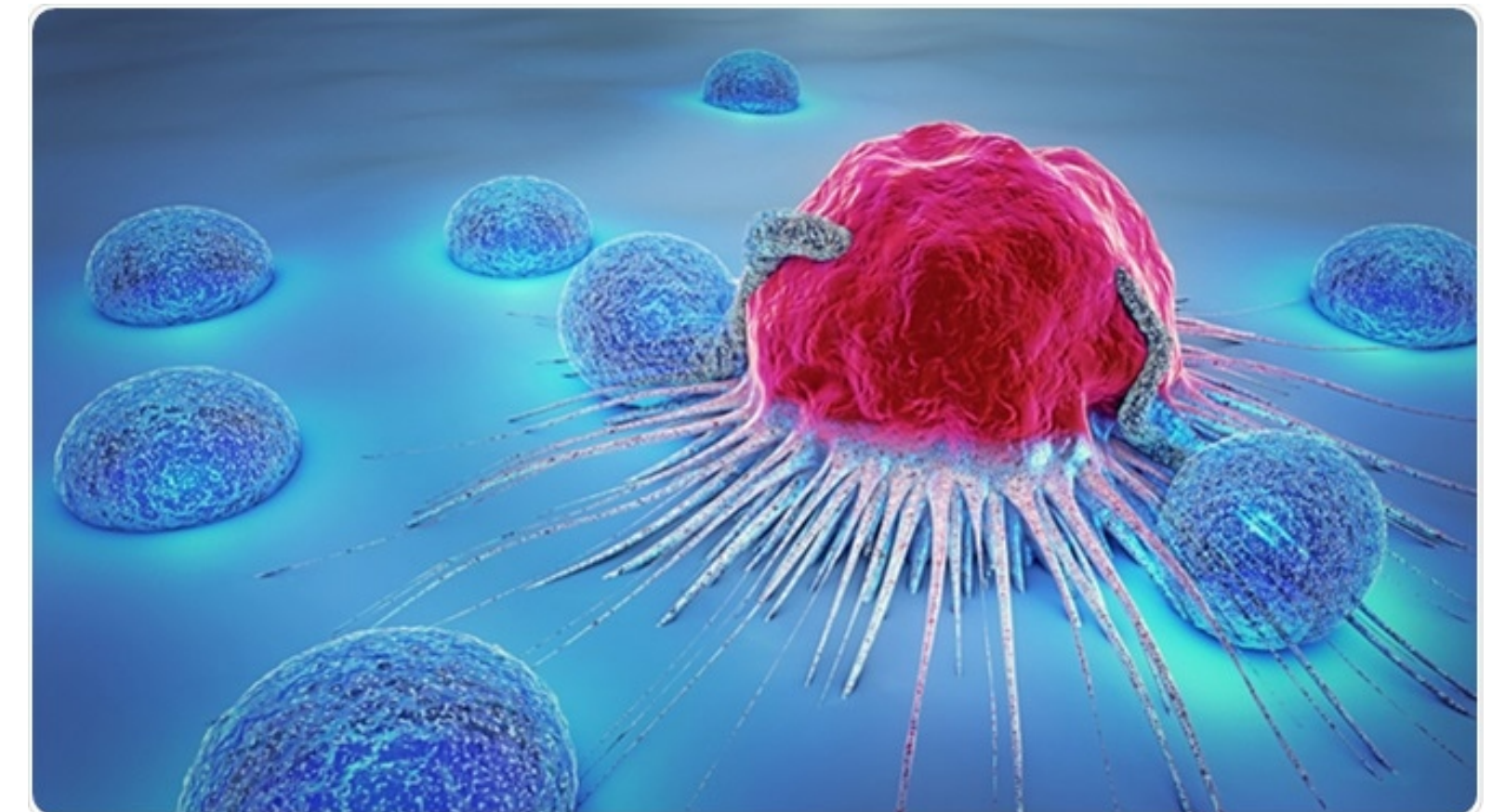




# Czynniki immunologiczne

Wiele przyczyn, może dać podobny skutek.

- Zmniejszona aktywność komórek NK, CD8 + i zmniejszenie liczby limfocytów CD4 +
- Interferon  $\gamma$  i  $\alpha$ , i TNF  $\alpha$  mogą aktywować enzym indolamino-2,3-dehydrogenazę (IDO), który rozkłada tryptofan, zostaje przesunięty z produkcji 5-HT do produkcji kinureniny, w szczególności kwasu kinureninowy, 3-hydroksykynureniny i kwasu chinolinowego. Prowadzi to do spadku 5-HT.
- Sama kinurenina może wywoływać efekty ekscytotoksyczne w OUN.
- Receptory Toll-like (TLR), część wrodzonego układu odpornościowego, który rozpoznaje sygnatury molekularne, odgrywają ważną rolę w rozpoznawaniu składników patogennych. Jednakże, gdy rozwina się specyficzne konteksty komórkowe, w których TLR są nieprawidłowo aktywowane przez składniki własne, może to prowadzić do jałowego zapalenia i skutkować wystąpieniem autoimmunizacji.



# Dlaczego to takie trudne?

Patogeny są wszędzie.

- Różne rodzaje patogenów mogą wywołać tę samą krzyżową reakcję immunologiczną.
- Przeciwciała mogą się wytwarzać miesiącami, ale komórki, które je produkują - trwają długie lata
- Walka ze 100 milionami lat ewolucji. Układ odpornościowy ma tendencję do robienia dalej tego, co robił.
- Różnorodność i złożoność układu immunologicznego.

