

Michał Wiciński^{1*}, Paulina Sopońska¹, Bartosz Brzozczyk¹,
Bartosz Malinowski¹, Elżbieta Grzešek¹, Agnieszka Michalska²

¹Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra Anatomii i Fizjologii. Akademia Wychowania Fizycznego im. Józefa Piłsudskiego w Warszawie
Wydział Wychowania Fizycznego i Sportu w Białej Podlaskiej

Wpłynęło w sierpniu 2012 r.

1. Wprowadzenie. 2. Choroba Alzheimerera. 2.1. *Chlamydomydia pneumoniae*. 2.2. Wirus opryszczki pospolitej typu 1. 2.3. Krętki. 2.4. *Helicobacter pylori*. 3. Choroba Parkinsona. 3.1. Zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). 3.2. *Toxoplasma gondii*. 4. Stwardnienie rozsiane. 4.1. Wirus Epsteina-Barr. 4.2. Wirus Torque teno. 4.3. Ludzki Herpeswirus typu 6. 4.4. *Chlamydomydia pneumoniae*. 5. Podsumowanie

Role of infections factors in neurodegenerative diseases

Abstract: Pathogens are possible risk factors for chronic degenerative diseases of the nervous system. This paper summarizes the evidence of infectious agents' relationship with neurodegenerative diseases and current knowledge about the role of pathogens in the modulation of immunological mechanism in the most common degenerative diseases: Alzheimer disease, Parkinson disease and multiple sclerosis. Infections with *Chlamydomydia pneumoniae*, Herpes simplex virus type 1, spirochaete and *Helicobacter pylori* may constitute risk factors for the Alzheimer disease. Human immunodeficiency virus and *Toxoplasma gondii* in the brain can cause parkinsonism. Epstein-Barr virus and co-infection with Torque teno virus as well as Human herpes virus type 6 and *Chlamydomydia pneumoniae* may play a role in the pathogenesis of multiple sclerosis.

1. Introduction. 2. Alzheimer's disease. 2.1. *Chlamydomydia pneumoniae*. 2.2. Herpes simplex virus 1. 2.3. Spirochetes. 2.4. *Helicobacter pylori*. 3. Parkinson's disease. 3.1. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). 3.2. *Toxoplasma gondii*. 4. Multiple sclerosis. 4.1. Epstein-Barr virus. 4.2. Torque teno virus. 4.3. *Human Herpesvirus 6*. 4.4. *Chlamydomydia pneumoniae*. 5. Summary

Słowo kluczowe: choroba Alzheimerera, choroba Parkinsona, choroby neurodegeneracyjne, czynniki infekcyjne, stwardnienie rozsiane
Key words: Alzheimers disease, Parkinson disease, neurodegenerative diseases, infections factors, sclerosis multiplex

1. Wprowadzenie

Neurodegeneracyjne choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN), wśród których za najczęstsze uważa się: chorobę Alzheimerera, chorobę Parkinsona i stwardnienie rozsiane, wynikają ze stopniowej, postępującej utraty komórek nerwowych. Z powodu ciągle rosnącej grupy pacjentów, choroby te od lat stanowią istotny problem zdrowia publicznego. Uznawanymi czynnikami ryzyka większości chorób neurodegeneracyjnych są polimorfizmy genetyczne i starszy wiek. Celem modyfikacji prewencji i terapii tych schorzeń poszukuje się kolejnych środowiskowych czynników ryzyka [9]. Najnowsze koncepcje zakładają udział infekcji, jako czynnika inicjującego procesy neurodegeneracyjne OUN.

Doniesienia o wolniejszym przebiegu choroby Alzheimerera i późniejszym narastaniu deficytów poznawczych u pacjentów z rozpoznaniem zapaleniem stawów, lub trądem, leczonych lekami przeciwzapalnymi, tj.: niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, glikokortykosteroidami, metotreksatem, bądź dapsonem, pozwoliły

wysunąć podejrzenie o znaczeniu procesów zapalnych w patogenezie tej choroby [8]. Zgodnie z obecną wiedzą zmiany zapalne mają istotne znaczenie w patogenezie choroby Alzheimerera. Odkryto komórki ściśle związane z procesem zapalnym w przebiegu tej choroby, są to m.in. „reaktywne” astrocyty, czy komórki mikrogleju, które reagując na patologiczne procesy w obrębie OUN, mogą prowadzić do destrukcji neuronów. Warto podkreślić, że ich obecność stwierdzono w sąsiedztwie patologicznych złogów amyloidu beta, patogennych dla choroby Alzheimerera [99]. Te obserwacje zapoczątkowały poszukiwania patogenów mogących uczestniczyć w indukcji procesów zapalnych toczących się w OUN.

W przypadku zespołu Parkinsona rola czynników infekcyjnych jest znana znacznie dłużej. Pierwsze doniesienia o udziale zakażeń w patogenezie zespołu Parkinsona pojawiły się kilkadziesiąt lat temu, opisano wówczas szczególną późną postać kiły układu nerwowego, w której klinicznie obserwowano drżenie sugerujące chorobę Parkinsona [59]. Należy jednak podkreślić, że w patogenezie zespołu Parkinsona największą

* Autor korespondencyjny: Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.: (052) 585-35-86, faks: (052) 585-40-23, e-mail: wicinski4@wp.pl

rolę odgrywa lokalizacja zmian neurodegeneracyjnych. Ta zależność jest szczególnie widoczna u pacjentów z wągrzycą mózgu, u których obecność zmian w obrębie jąder podstawy wywołuje zespół Parkinsona, ustępujący po skutecznym leczeniu przyczynowym [74, 83].

W etiologii stwardnienia rozsianego, podobnie jak i w innych chorobach zapalnych, czy autoimmunologicznych, przewaga czynników środowiskowych nad genetycznymi, wydaje się być coraz bardziej oczywista. Opisano dwa najbardziej prawdopodobne immunologiczne mechanizmy udziału czynników zakaźnych w chorobach zapalnych – molekularną mimikrę oraz zjawisko *bystander activation*. Molekularna mimikra polega na tworzeniu się krzyżowej reakcji przeciwkomórkom gospodarza w wyniku kontaktu z antygenem pochodzenia bakteryjnego lub wirusowego o zbliżonej strukturze. Natomiast *bystander activation* wynika z rozprzestrzeniania się procesu zapalnego na sąsiadujące, zdrowe tkanki poprzez aktywację autoreaktywnych limfocytów przez toczący się proces zapalny [34].

W pracy omówiono aktualne doniesienia o roli czynników infekcyjnych w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych. Uwzględniono najczęściej opisywane bakterie i wirusy, potencjalnie stanowiące czynniki etiologiczne choroby Alzheimera, choroby Parkinsona i stwardnienia rozsianego.

2. Choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera (ChA) jest jednostką chorobową o nieznannej etiologii, charakteryzującą się szybkim narastaniem deficytów poznawczych oraz pogarszaniem kompetencji emocjonalnych [95]. Oszacowano, że w 2005 r. liczba przypadków ChA na świecie wynosiła 24,2 miliony, natomiast 4,6 milionów nowych przypadków pojawia się w każdym kolejnym roku. W zależności od lokalizacji geograficznej zapadalność na ChA waha się od 8 do 10,5 przypadków na 1000 osób, współczynnik ten wyraźnie wzrasta między siódmą a ósmą dekadą życia [77]. Podobne badania epidemiologiczne w Polsce wskazują na rozpowszechnienie ChA od 1,4% wśród osób powyżej 45 r.ż. do 5,7% wśród osób powyżej 65 r.ż. [41]. Rozpoznanie otępienia wywołanego chorobą Alzheimera w świetle obecnej wiedzy medycznej pozostaje rozpoznaniem *stricte* klinicznym. Jedynie do celów naukowych w diagnostyce wykorzystywane jest oznaczanie parametrów biologicznych [57]. Zmiany histopatologiczne obserwowane w przebiegu ChA to pozakomórkowe odkładanie złogów amyloidu beta (A β) oraz zwyrodnienie włóknikowe neuronów (NFT) wywołane nagromadzeniem ufosforylowanego białka Tau [77, 95]. Typowo zmiany patologiczne lokalizują się w obrębie: części podstawnej przodomózgowia, hipokampu, węchomózgowia, oraz kory skroniowej [95].

2.1. *Chlamydomphila pneumoniae*

Chlamydomphila pneumoniae jest wewnątrzkomórkowym patogenem, występującym w dwóch formach rozwojowych, jako ciałka elementarne (EB) oraz ciałka siateczkowate (RB). *C. pneumoniae* stanowi czynnik etiologiczny pozaszpitalnego zapalenia płuc, zapalenia gardła, oskrzeli i zatok, przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz astmy. Obecność przeciwciał przeciwko *C. pneumoniae* stwierdza się u 50% osób w wieku 20 lat oraz w granicach 70–80% u osób w wieku 60–70 lat [5]. Pierwsze doniesienia o udziale przewlekłego zakażenia wywołanego *C. pneumoniae* w patogenezie ChA pojawiły się w 1998 r. Na podstawie badań z wykorzystaniem metody PCR, analizy ultrastrukturalnej oraz immunohistochemicznej wykonanych na materiale sekcyjnym stwierdzono obecność materiału genetycznego oraz lipopolisacharydu *C. pneumoniae* u 90% badanych ze zdiagnozowaną ChA [3]. Badanie metodą PCR wykonane dla sekwencji nukleotydowych innych patogenów: *Chlamydia trachomatis*, *Borellia burgdorferi*, *Mycoplasma pneumoniae* oraz *Mycoplasma hominis* nie potwierdziły ich obecności w badanych tkankach [3]. Istotnym dowodem potwierdzającym związek zakażenia *C. pneumoniae* z rozwojem ChA jest typowa dla przebiegu zmian neurodegeneracyjnych lokalizacja wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych antygenów bakteryjnych morfologicznie odpowiadającym ciałkom EB i RB. Do okolic o największej koncentracji tych zmian należą hipokamp [3, 27], kora skroniowa [3, 27] i kora czołowa [27]. Nie obserwuje się rozproszenia tych zmian w obrębie całego mózgowia. Wynik badania z użyciem metody PCR w kierunku *C. pneumoniae* jest ujemny dla okolic niepatogennych dla ChA, np. na wycinkach pobranych z mózdzku [3]. Na podstawie obserwacji klinicznych opracowano trzy koncepcje udziału infekcji bakteryjnej w patogenezie ChA [88]. Po pierwsze infekcja *C. pneumoniae* może prowadzić do zaburzenia funkcji śródbłonna, co stanowi istotny czynnik ryzyka ChA [88]. Według innej koncepcji zakażenie *C. pneumoniae* prowadzi do aktywacji mikrogleju i zwiększonego wydzielania neurotoksycznych czynników zapalnych [88]. Z badań klinicznych wynika, że najczęstszymi komórkami, w których obserwuje się ciałka EB i RB, są astrocyty, perycyty i komórki mikrogleju, które wykazują zdolność do indukcji procesu zapalnego poprzez wydzielanie cytokin prozapalnych, głównie IL-1 β oraz TNF- α [3, 27]. Badanie wycinków z hipokampa myszy celowo zainfekowanych *C. pneumoniae* potwierdza zwiększoną aktywację komórek mikrogleju wywołaną zakażeniem [96]. Ostatnia koncepcja zakłada bezpośredni związek między zakażeniem *C. pneumoniae*, a odkładaniem A β [88]. Potwierdzają ją badania, w których zaobserwowano współistnienie złogów A β z antygenami *C. pneumoniae* [27]. Opisano dwie praw-

dopodobne drogi zakażenia OUN przez *C. pneumoniae*. Początkowo toczące się w drogach oddechowych zapalenie mogłoby szerzyć się drogą naczyń krwionośnych do mózgu poprzez zakażone monocyty przekraczające barierę krew-mózg [27, 96]. Według drugiej koncepcji zakażenie obejmujące początkowo błonę śluzową jamy nosowej szerzy się przez opuszkę węchową na struktury węchomózgowia [27]. W próbie leczenia przewlekłego, potwierdzonego badaniami serologicznymi, zakażenia *C. pneumoniae* u chorych na ChA, z zastosowaniem terapii skojarzonej doksycykliną i rifampiciną, uzyskano istotną statystycznie poprawę w zakresie funkcji poznawczych i codziennego funkcjonowania. Nie wykluczono jednak wpływu niepoznanych dotąd interakcji antybiotyków z A β na poprawę kliniczną leczonych pacjentów [51]. Nie zaobserwowano również związku między nasileniem procesów patologicznych toczących się w mózgowiu a obrazem klinicznym [27].

2.2. Wirus opryszczki pospolitej typu 1

Wirus opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1) jest jednym z lepiej poznanych czynników infekcyjnych w ChA. Początkowo zakażenie HSV-1 obejmuje nabłonek jamy ustnej, gdzie wirus namnaża się, prowadząc do lizy komórek gospodarza. Następnie drogą nerwu szczękowego i żuchwowego wirus przedostaje się do zwoju nerwu trójdzielnego, pozostając w stadium latencji do czasu aktywacji wywołanej czynnikami zewnętrznymi, np. chorobą, stresem, czy ekspozycją na promienie słoneczne [30]. HSV-1 może również prowadzić do zakażenia OUN, w wyniku którego w niektórych przypadkach obserwowane są zmiany histopatologiczne – głównie demielinizacja, która może odgrywać kluczową rolę w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych [37]. Ryzyko infekcji HSV-1 w obrębie OUN narasta z wiekiem [75]. W badaniach przeprowadzonych na populacji niemieckiej częstość występowania przeciwciał klasy IgG przeciwko HSV-1 w grupie wiekowej 16–18 lat wynosiła 57,3% i rosła wraz z wiekiem do 78,0% w grupie wiekowej 28–30 lat [86]. Wieloletnie obserwacje badawcze sugerują udział HSV-1 w agregacji A β i powstawania NFT prawdopodobnie za sprawą reakcji zapalnej wywołanej infekcją [90]. W okresie latencji HSV-1 nie nasila jednak reakcji immunologicznych, wręcz przeciwnie – hamuje proces apoptozy oraz reakcje dopełniacza, chroniąc tym samym komórki nerwowe przed zniszczeniem. Prawdopodobnie pojawienie się innego patogenu wywołującego zapalenie w obrębie OUN (np. *C. pneumoniae*, czy *Helicobacter pylori*) powoduje zaburzenie równowagi immunologicznej i wzmożoną reakcję zapalną [11]. Zarówno w strukturach A β , jak i NFT, wykazano obecność licznych białek biorących udział w przebiegu zakażenia HSV-1, w tym niemal wszystkie poznane receptory dla HSV-1, białka związane z endo-

cytozą HSV-1, wewnątrznaczyniowym transportem oraz enzymy fosforylacyjne [11]. Obecność enzymów fosforylacyjnych w zakażonych komórkach nerwowych wyjaśnia zdolność HSV-1 do wywoływania specyficznej dla ChA fosforylacji białka Tau [98]. Niektórzy badacze wykazali istotnie wyższe ryzyko rozwoju ChA u pacjentów, u których stwierdzono równocześnie obecność allelu kodującego izoformę ϵ 4 Apolipoproteiny E (ApoE4) oraz zakażenie HSV-1 [64, 90]. Przyczyną tego zjawiska może być mniejsza efektywność mechanizmów naprawczych u pacjentów z ApoE4, związana z upośledzonym transportem lipidów. Sprawia to, że u nosicieli allelu ApoE4 występuje większa skłonność do uszkodzeń neuronów w wyniku zakażenia HSV-1 [90]. Ponadto obecność allelu ApoE4 sprzyja replikacji wirusa, prawdopodobnie poprzez umożliwianie przejścia HSV-1 w fazę lityczną cyklu komórkowego [90]. Jednak nie wszystkie badania potwierdzają znaczenie współistnienia infekcji HSV-1 z obecnością allelu kodującego ApoE4 [24]. Inne badania epidemiologiczne potwierdzają związek między wysokim poziomem przeciwciał klasy IgM przeciwko HSV-1, a obniżonym poziomem A β w osoczu. Nie wykazano jednak podobnej korelacji z przeciwciałami klasy IgG [24].

2.3. Krętki

Borrelia burgdorferi sensu stricto oraz inne krętki z rodzaju *Borellia*: *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. spielmanii*, oraz *B. bavariensis* są patogenami wywołującymi chorobę z Lyme, czyli boreliozę. W ostatnich latach obserwuje się zwiększoną zapadalność na tą chorobę w krajach europejskich [91]. W Polsce na przełomie lat 2009–2010 liczba zachorowań wzrosła o 20% [70]. Występuje znaczne zróżnicowanie geograficzne pod względem liczby zachorowań w różnych obszarach świata [17, 78]. Charakterystycznym pierwszym objawem zakażenia są zmiany skórne pod postacią rumienia wędrującego, rzadziej pojawiają się zapalenie stawów, wczesne objawy neurologiczne, limfocytoma, przewlekłe zanikowe zapalenie skóry kończyn, objawy kardiologiczne, czy późne objawy neurologiczne [91]. Neurologiczna manifestacja objawów zakażenia określana jest mianem neuroboreliozy z Lyme. Objawy neurologiczne pojawiają się kilka tygodni po infekcji, początkowo przebiegając pod postacią zapalenia w przestrzeni podpajęczynówkowej, rzadziej jako zaburzenia neuropsychiczne z klinicznie diagnozowaną demencją [22]. Według jednej z proponowanych koncepcji udziału *B. burgdorferi sensu lato* w indukcji zmian neurodegeneracyjnych, patogeny wnikać do neuronów powodują wewnątrzkomórkowy proces zapalny, w odpowiedzi na który dochodzi do nieprawidłowej fosforylacji białka Tau i zaburzenia układu mikrotubularnego komórek, demonstrujących się zmianami typu NFT [54]. Ten patologiczny proces, szerząc się transneuronalnie, obejmuje kolejne obszary mózgu,

prawdopodobnie poprzez zaburzenie hemostazy enzymatycznej [54]. Istotą udziału *B. burgdorferi* sensu lato w patogenezie ChA jest zatem przebyta neuroborelioza, w wyniku której u pacjentów z ChA obserwowane są antygeny *B. burgdorferi* w obszarach zmian typu NFT i A β . U pacjentów, którzy nigdy nie przebyli neuroboreliozy, powstawanie zmian neurodegeneracyjnych w OUN jest wywołane innymi czynnikami [60].

Inną bakterią z rodziny *Spirochaetaceae* biorącą udział w patogenezie ChA jest krętek błądy, czyli *Treponema pallidum*. Z powodu skutecznej antybiotykoterapii *T. pallidum* jest obecnie stosunkowo rzadką przyczyną zakażeń, wciąż pozostając problemem w niektórych grupach społecznych [20, 76]. Wpływ zakażenia *T. pallidum* na funkcjonowanie OUN obserwowany jest od wieków, zakażenie to manifestuje się zaburzeniami funkcji poznawczych, w tym demencją, w okresie kiły objawowej późnej [32]. Zaburzenia kognitywne ulegają jednak częściowej poprawie po zastosowaniu skutecznego leczenia [58]. W badaniach za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) u pacjentów z objawową kiłą układu nerwowego uwidaczniają się zmiany atroficzne w okolicy czołowo-skroniowej kory mózgu [39]. Zmiany w badaniach obrazowych mogą wynikać ze zdolności *T. pallidum* do indukcji reakcji zapalnej, głównie poprzez stymulację komórek do wydzielania cytokin prozapalnych, tj.: TNF- α , IL-1 β i IL-6 [50]. Obraz kliniczny oraz zmiany zapalne w okolicach kory czołowej i hipokampu sugerują związek między zakażeniem *T. pallidum* a patogenizacją ChA, który podobnie jak w przypadku *B. burgdorferi*, będzie wynikał z nasilonych procesów zapalnych prowadzących do zmian neurodegeneracyjnych – odkładania złogów A β oraz powstawania NFT [60].

Poza *B. burgdorferi* sensu lato i *T. pallidum* opisano również inne krętki hipotetycznie zaangażowane w patogenizację ChA. Na szczególną uwagę zasługuje *Treponema denticola*, stanowiąca naturalną florę bakteryjną jamy ustnej, w niektórych przypadkach indukującą zapalenie przyzębia [23]. Prawdopodobne są dwie drogi przedostawania się tego patogenu z jamy ustnej do struktur mózgu. Po pierwsze proces zapalny w obrębie przyzębia może się uogólniać obejmując mózgowie drogą krążenia systemowego za pośrednictwem cytokin prozapalnych bez kontaktu bakterii ze strukturami mózgowymi. Drugi mechanizm zakłada przedostawanie się do OUN bakterii przyzębia, bądź molekuł pochodzenia bakteryjnego – poza *T. denticola*, opisano udział w tym mechanizmie także *Actinobacillus actinomycetemcomitans* i *Porphyromonas gingivalis* [38].

2.4. *Helicobacter pylori*

Zakażenie *Helicobacter pylori* dotyczy 10–30% populacji krajów rozwiniętych i 80–90% populacji krajów rozwijających się [10]. Mechanizm udziału zakażenia

H. pylori w patogenezie ChA jest nie do końca jasny. Infekcja *H. pylori* jest ściśle związana z chorobami żołądka, a także w mniejszym stopniu z zaburzeniami spoza układu pokarmowego wynikającymi z dysfunkcji naczyń krwionośnych. Zaburzenia te mogą przyczyniać się do osłabienia bariery krew-mózg, co stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju choroby Alzheimerera [44, 89]. Ponadto *H. pylori* stymulując nieprawidłowe reakcje immunologiczne, w tym molekularną mimikrę, może przyczyniać się do apoptozy komórek nerwowych [44]. Inna hipoteza zakłada rolę w neurodegeneracji wydzielanego przez *H. pylori* bogatego w histydynę białka Hpn, które przekraczając barierę krew-mózg bezpośrednio zwiększa gromadzenie A β [25]. W badaniach klinicznych na populacji europejskiej wykazano większą częstość infekcji *H. pylori* wśród pacjentów z ChA względem osób zdrowych potwierdzaną badaniami histopatologicznymi [45] oraz podwyższonym poziomem przeciwciał przeciwko *H. pylori* klasy IgG [56, 81] oraz IgA [56]. Równocześnie stwierdzono poprawę w zakresie funkcji poznawczych po skutecznym leczeniu eradykacyjnym [44]. Nie wykluczono jednak, że zwiększona częstość zakażeń wywołanych *H. pylori* wśród pacjentów z chorobą Alzheimerera wynika z niskiego poziomu higieny wśród pacjentów z zaawansowaną demencją [81]. Podobne badania epidemiologiczne z użyciem testu ureazowego przeprowadzone w Japonii nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zapadalności na infekcje *H. pylori* wśród pacjentów z ChA w porównaniu do osób zdrowych [89].

3. Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona (ChP) jest heterogenną chorobą neurodegeneracyjną, której rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu klasycznych objawów: drżenia, akinezji, bądź bradykinezji, sztywności oraz niestabilnej postawy [18, 31]. Ryzyko zachorowania na ChP rośnie z wiekiem i jest większe wśród mężczyzn, zapadalność w wieku 75–85 lat wynosi 4,5–6,8 na 1000 osób [40]. W badaniach autopsyjnych u pacjentów z ChP stwierdza się utratę neuronów w obrębie części zbitej istoty czarnej, co prowadzi do nieprawidłowego przekazywania dopaminergicznego w obrębie zwojów podstawnych [31]. Dokładna patogeniza ChP nie jest znana. Ostatnie doniesienia wskazują na udział procesów autoimmunologicznych w etiopatogenezie ChP. Wśród pacjentów z ChP względem grupy kontrolnej wykazano większą częstość występowania trzech rodzajów autoprzeciwciał skierowanych przeciw lizatosi mózgu (anty-brain lysate), przeciw dwuniciowemu DNA (DsDNA) oraz przeciw komórkom nerwowym, a także korelację między manifestacją objawów klinicznych a obecnością tych przeciwciał [4].

3.1. Zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS)

Zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS) jest jednostką chorobową wywołaną wirusem zespołu nabytego niedoboru odporności (HIV), należącego do rodziny *Retroviridae* [1]. W Polsce odnotowano nieznaczny wzrost zapadalności na AIDS w latach 2005–2007 oraz znaczny wzrost liczby osób chorujących na AIDS w latach 2001–2007 [80]. Przyczyną takiej sytuacji epidemiologicznej jest wydłużenie średniego czasu przeżycia pacjentów zakażonych HIV, wynikające z poprawy skuteczności leczenia za sprawą wprowadzenia intensywnego leczenia antyretrowirusowego [42]. Z porównania ryzyka pojawienia się zaburzeń funkcji poznawczych u chorujących na AIDS względem populacji ogólnej w okresach przed i po wprowadzeniu tej terapii, wynika, że częstość wystąpienia zaburzeń kognitywnych znacznie wzrosła w okresie zintensyfikowanego leczenia [49]. Dzieje się tak prawdopodobnie dlatego, że wraz z postępem choroby izolowane efekty deficytów poznawczych, np. wydłużony czas reakcji, ewoluują w pełny obraz kliniczny chorób neurologicznych, np. zespołu Parkinsona, z typowymi objawami: bradyfrenią, zaburzeniami afektu, spowolnieniem psychomotorycznym, bradykinezją, niestabilnością postawy, nieprawidłowościami chodu, zaburzeniami motoryki oczu, hipomimią, czy łojotokowym zapaleniem skóry [47]. Przyczyną takiego przebiegu zakażenia HIV są zmiany neurodegeneracyjne OUN. W badaniu MRI wykazano większą liczbę obszarów hipoechogenicznych w obrębie istoty czarnej u pacjentów zakażonych HIV w porównaniu do osób zdrowych [68]. Wielkość obszarów hipoechogenicznych koreluje ujemnie ze stężeniem dopaminy w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) oraz dodatnio z poziomem zaawansowania deficytów neurologicznych w zakresie zdolności do kierowania pojazdem i szybkości psychomotorycznej [68]. W innym badaniu stwierdzono związek między nasileniem objawów motorycznych i behawioralnych typowych dla zespołu Parkinsona a obustronną atrofią w obrębie jąder podstawy [48]. Mechanizm uszkodzenia komórek nerwowych OUN przez wirusa HIV prowadzącego do pojawienia się objawów neurologicznych nie jest znany. Dotychczasowe badania podkreślają rolę w tym procesie transaktywacyjnego białka Tat oraz białka powierzchniowego otoczki HIV – glikoproteiny 120 (gp120). Białko Tat wywołuje apoptozę neuronów, a także hamuje wzrost, proliferację i różnicowanie nerwowych komórek macierzystych, wpływając negatywnie na neurogenezę [62]. Natomiast eksperymentalne podanie gp120 szczurom powoduje u nich uszkodzenie komórek nerwowych za pośrednictwem receptorów błonowych NMDA i receptora dla chemokin CXCR4. Równoczesne podanie antagonistów CXCR4 z gp120 powoduje efekt neuroprotektoryjny, jednak podobnych wyników nie uży-

skano dla antagonistów NMDA [100]. Innym mechanizmem neurodegeneracyjnym wywołanym przez gp120 w ostrym i przewlekłym zakażeniu HIV jest uszkodzenie bariery krew-mózg spowodowane nadmierną aktywacją receptorów NMDA i wtórnym powstawaniem reaktywnych form tlenu. Wykazano skuteczność antagonistów NMDA i leków antyoksydacyjnych w zapobieganiu uszkodzeniom bariery krew-mózg [52]. Dotychczasowe obserwacje wskazują na nieskuteczność leczenia antyretrowirusowego w zapobieganiu powikłaniom neurologicznym prawdopodobnie z powodu wnikania wirusa do neuronów we wczesnym etapie zakażenia przed podjęciem skutecznego leczenia [62].

3.2. *Toxoplasma gondii*

Zakażenie mózgu *Toxoplasma gondii* jest stosunkowo częstym zakażeniem wśród pacjentów z AIDS, z tego powodu zostało ujęte w kategorii C definicji AIDS, jako jedno z zakażeń oportunistycznych [1]. Jedynie nieliczne doniesienia wskazują na udział *T. gondii* w etiopatogenezie zespołu Parkinsona wśród osób nie chorujących na AIDS. Porównanie liczby osób z specyficznymi przeciwciałami klasy IgG przeciw *T. gondii* wśród osób chorujących na zespół Parkinsona w porównaniu do osób zdrowych wykazało istotną statystycznie różnicę. Prawdopodobnie *T. gondii* inicjując proces zapalny może wywołać zmiany neurodegeneracyjne [61]. Wiadomo, że *T. gondii* w fazie ostrej zakażenia powoduje aktywację komórek dendrytycznych i mikrogleju [36], następnie migrację limfocytów T, chroniących komórki nerwowe przed zniszczeniem i w ten sposób infekcja przechodzi w postać przewlekłą [43]. U pacjentów zakażonych HIV z powodu zaburzeń w układzie odporności dochodzi do reaktywacji dawnego zakażenia [43]. Postać przewlekła toksoplazmozy predysponująca do aktywnej, objawowej choroby u pacjentów z AIDS, jest stosunkowo częsta. W Polsce wśród leśników, częstość występowania chronicznej toksoplazmozy, stwierdzanej na podstawie obecności przeciwciał klasy IgG, oszacowano na 62,5% [33]. Typowa lokalizacja cyst *T. gondii* to jądra podstawy, z czego wynikają charakterystyczne dla zespołu Parkinsona objawy, tj.: drżenie, hemibalizm, parkinsonizm i sztywność [65].

4. Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis – MS) jest nabytą przewlekłą autoimmunologiczną chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, niemal dwukrotnie częściej występującą wśród kobiet [87]. Badania epidemiologiczne na świecie pokazują, że MS wykazuje ogniskowo zwiększoną zapadalność, najprawdopodobniej w rezultacie działania jak dotąd

niepoznanych dokładnie czynników środowiskowych [28, 73]. W świetle tych obserwacji w ostatnich latach zaczyna przeważać pogląd, że czynniki środowiskowe, w tym infekcje, pełnią większą rolę niż czynniki genetyczne w etiopatogenezie MS i mogą stanowić ponad 75% przyczyn MS [93]. Ponadto wskazuje się raczej na polietiologię MS; jeden z proponowanych modeli patogenezy MS zakłada współdziałanie czynników infekcyjnych z niedoborem witaminy D oraz ze specyficznym haplotypem MHC – HLA-DRB1 [84]. Analizy ognisk epidemicznych MS potwierdzają większą chorobowość na obszarach o mniejszej ekspozycji na promienie UV. Co ciekawe u pacjentów z MS wykryto niższe poziomy witaminy D w osoczu w porównaniu do osób zdrowych. Prawdopodobnie witamina D pełni rolę immunomodulacyjną w OUN, a mediatorem tego procesu mogą być limfocyty T [34]. Badanie retrospektywne, analizujące zbieżność zaostżeń MS ze wzrostem zachorowalności na choroby wywołane najczęstszymi wirusami chorobotwórczymi, wykazało wyraźny związek zachorowań z epidemiami wywołanymi przez wirus Epsteina-Barr oraz influenza A, natomiast brak korelacji z adenowirusami [69]. Alternatywnie do polietiologicznego infekcyjnego modelu patogenezy pojawił się pogląd zgodny z teorią higieniczną. Według teorii higienicznej brak stymulacji układu immunologicznego przez czynniki środowiskowe sprzyja rozwojowi chorób autoimmunologicznych. W patogenezie MS szczególnie korzystny wpływ miałyby odgrywać przebyte zakażenia pasożytnicze [79]. Jednak ta koncepcja w przypadku MS nie jest poparta zbyt licznymi dowodami. W indukcji stwardnienia rozsianego wiele prac poświęcono mimikrze molekularnej, wywołanej zakażeniem różnymi drobnoustrojami, poza opisanymi poniżej, prawdopodobnie mogą to być również *Mycobacterium tuberculosis* [14], *H. pylori* [46], *Cytomegalowirus* [72], czy *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* [16].

4.1. Wirus Epsteina-Barr

Wirus Epsteina-Barr (EBV) jest wirusem DNA z rodziny *Herpesviridae* rozpowszechnionym na całym świecie, z częstością występowania przekraczającą 90% populacji. Do pierwotnej infekcji dochodzi najczęściej w wieku przedszkolnym lub młodzieńczym, wówczas przebiega ona pod postacią mononukleozy zakaźnej lub bezobjawowej [6]. Wirus wnikając do organizmu gospodarza wykazuje powinowactwo do limfocytów B, łącząc się z receptorem CD21 na ich powierzchni [55]. Bez względu na postać zakażenia informacja genetyczna wirusa w postaci epizomu jest przechowywana w limfocytach B gospodarza do końca życia [6]. Ryzyko zachorowania na MS zwiększa się 2–3-krotnie u pacjentów, u których infekcja EBV przebiegała pod postacią mononukleozy zakaźnej, natomiast jest znacznie niż-

sza u osób, które nigdy nie przebyły zakażenia EBV [7]. Zakażenie EBV jest wykrywane znacznie częściej u pacjentów chorujących na MS w porównaniu do osób zdrowych, ponadto u tych pacjentów częściej stwierdza się koinfekcję EBV typu 1 oraz typu 2 [85]. Na podstawie obszernego badania prospektywnego wytypowano białka EBV, mogące stanowić markery MS wykrywalne na pięć lub więcej lat przed pojawieniem się pierwszych objawów neurologicznych. Obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko antygenowi EBNAc związana jest z 30-krotnym wzrostem ryzyka zachorowania na MS, natomiast obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko antygenowi EBNA-1 z 7-krotnym wzrostem ryzyka [63]. Jednak nie wszystkie badania potwierdzają zwiększoną częstość zakażeń EBV u pacjentów z MS [55]. Rola EBV w patogenezie MS wciąż nie jest wyjaśniona, dotychczasowe badania szeroko opisują interakcje wirusa z komórkami układu odpornościowego [55]. Początkowo sądzono, że EBV może brać udział w patogenezie MS na drodze molekularnej mimikry, jednak dalsze obserwacje, szczególnie potwierdzenie przewagi udziału limfocytów B nad limfocytami T w procesach stymulowanych przez EBV, spowodowały odrzucenie tej hipotezy [53]. Wiele wskazuje na to, że zakażenie EBV prowadzi do uszkodzenia bariery krew-mózg i w ten sposób może modulować procesy neurodegeneracyjne. Udowodniono, że EBV może zainfekować komórki śródbłonka mikronaczyń, powodując w ten sposób zwiększone wydzielanie czynników prozapalnych oraz aktywację jednojądrzastych komórek krwi obwodowej, a w konsekwencji lokalne uszkodzenia bariery krew-mózg [13]. Uwzględniając dotychczasową wiedzę na temat patofizjologii zakażenia EBV, należy podkreślić szczególną rolę limfocytów B. W jednym z nowszych badań między pacjentami z MS i grupą kontrolną wykazano różnicę w ekspresji cząsteczki CD21, stanowiącej receptor dla EBV. W surowicy pacjentów z MS stwierdzono niższe stężenie rozpuszczalnego receptora CD21, poziom ten był jeszcze niższy u pacjentów leczonych beta-interferonem. Nie potwierdzono podłoża genetycznego tych różnic – znaleziono jedynie dwa polimorfizmy nukleotydowe w eksonach kodujących cząsteczkę CD21, ale nie miały one związku z występowaniem MS. W rezultacie nie znaleziono również istotnego związku między stężeniem receptora CD21 a patogenezą MS. [94].

4.2. Wirus Torque teno

Wirus Torque teno (TTV) został odkryty w 1997 roku u pacjentów z potransfuzyjnym zapaleniem wątroby o nieznannej etiologii [66]. Zgodnie z aktualnymi poglądami wirus ten może mieć związek z chorobami wątroby, zaburzeniami hematologicznymi, chorobami płuc oraz immunologicznymi [35]. W badaniu populacyjnym

wśród pracowników służby zdrowia TTV występował z częstością 70,3% [19]; jego obecność stwierdzono również u zwierząt [35]. Potwierdzono także, że jednojądrzaste komórki krwi obwodowej mogą stanowić rezerwar dla TTV [19]. Znaczenie wirusa TTV w etiopatogenezie MS przedstawiono w modelu koinfekcji ESV i TTV. Według przedstawionej hipotezy zakażenie wirusem TTV uprzednio zainfekowanych przez EBV limfocytów B, sprzyja jego replikacji. Równocześnie zakażenie tych komórek przez TTV spowoduje spontaniczną aktywację cyklu litycznego EBV. Potencjalnym czynnikiem zwiększającym indeks replikacji TTV jest białko EBNA-1, jednak ten mechanizm, jak i cały model koinfekcji w patogenezie MS, wymaga dalszych badań [7].

4.3. Ludzki Herpeswirus typu 6

Ludzki Herpeswirus typu 6 (HHV-6), nazywany niekiedy wirusem rumienia nagłego, należy do rodziny *Herpesviridae*, w populacji ogólnej występuje z częstością 80,4% [82]. Pierwsze zakażenie HHV-6 pojawia się najczęściej w wieku 2 lat, towarzyszą mu niespecyficzne objawy. W wieku dorosłym HHV-6 najczęściej spotykany jest jako infekcja współistniejąca z AIDS, po przeszczepie szpiku kostnego oraz w innych przeszczepionych narządach, bądź w chorobach OUN [12]. Potencjalną drogą przedostawania się HHV-6 do mózgu jest opuszka węchowa. Dowodzą tego autopsyjne badania błony śluzowej jamy nosowej oraz tkanek z wybranych okolic mózgowia. Struktury najbardziej związane z drogą węchową, tj. wzgórze, hipokamp i ciało migdałowate, stanowią najczęściej zajęte przez HHV-6 struktury w obrębie mózgowia, jednak nie wykazano różnicy między częstością występowania HHV-6 w tych okolicach w próbkach pobranych od pacjentów z MS w porównaniu do osób nie chorujących na choroby neurologiczne [29]. Szczególne znaczenie w szerzeniu się zakażenia HHV-6 na struktury węchomózgowia, a w związku z tym również i w patogenezie MS, mogą pełnić glijowe komórki węchowe. Zakażenie tych komórek stwierdzono w badaniu autopsyjnym, ale tych obserwacji nie udało się powtórzyć *in vitro* [29]. Obszerna metaanaliza obejmująca publikacje sprzed 2010 r. badające związek MS z obecnością infekcji HHV-6 wykazała liczne błędy metodologiczne uniemożliwiające jednoznaczne określenie, czy faktyczne HHV-6 jest zaangażowany w patogenezę MS. Ostatecznie opisano 25 badań, które uzyskały statystycznie istotną różnicę w częstości występowania HHV-6 między pacjentami z MS a osobami zdrowymi. Posłużono się w nich następującymi metodami: oceną poziomu przeciwciał klasy IgG oraz IgM przeciwko HHV-6 w surowicy, w populacjach komórkowych (najczęściej jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej) i w PMR, oraz badaniami sekcyjnymi

próbek mózgu z użyciem metody PCR i badaniami immunohistochemicznymi, a także szybkim oznaczeniem w hodowlach komórkowych (rapid culture assay). W szybkim oznaczaniu w hodowlach komórkowych, jednojądrzaste komórki krwi obwodowej pobrane od pacjentów inkubowano w hodowlach komórkowych, następnie oznaczano obecność antygenów HHV-6 w hodowli, pozytywne wyniki było równoznaczne z obecnością aktywnego zakażenia u przebadanych pacjentów. Autorzy wskazując na błędy metodyczne podkreślili przewagę badania PMR nad badaniem surowicy oraz wysoką skuteczność oceny aktywnego zakażenia za pomocą metody szybkiego oznaczania w hodowlach komórkowych. Według autorów metaanalizy stwierdzenie aktywnego zakażenia ma największą wartość w badaniu związku między drobnoustrojami a indukcją chorób neurodegeneracyjnych. Jednak w badaniu nad HHV-6 tylko w jednym badaniu stwierdzono częstsze zakażenie u pacjentów z MS w porównaniu do osób zdrowych, diagnozowane za pomocą metody szybkiego oznaczania w hodowlach komórkowych. Ujemne wyniki badań opartych na metodzie PCR mogą wynikać ze zbyt małej czułości metody w wykrywaniu niskich stężeń wirusowego DNA [67]. Opisane powyżej trudności metodologiczne napotymane przez badaczy oraz wynikające z nich błędy metodyczne sprawiają, że wyciąganie wniosków jest obciążone dużym błędem, na przykład z prac badawczych, w których uzyskane wyniki wskazują na przebyte zakażenie, a są interpretowane, jako obecność aktywnego zakażenia. Klasycznym przykładem tego rodzaju nadinterpretacji wyników jest utrzymywanie się wysokiego stężenia przeciwciał klasy IgM, których obecność w OUN może być rezultatem przekroczenia przez HHV-6 bariery krew-mózg w przebiegu zakażenia systemowego, czy reaktywacji albo zaostrzenia infekcji, a nie obecności aktywnego zakażenia [97]. Istnieją jednak przesłanki pozwalające sądzić, że HHV-6 może być istotnym czynnikiem inicjującym lub zaostrzającym przebieg MS. Powiązanie HHV-6 z chorobami OUN nie jest bezzasadne, po pierwsze dlatego, że patogen ten wykazuje neurotropizm. Ponadto jego zakażenie wiąże się z podwyższeniem miana czynników zapalnych, prawdopodobnie spowodowanym aktywacją limfocytów Th1, co może wpływać na przebieg MS [67]. Wszystko to sprawia, że HHV-6 wciąż pozostaje w kręgu patogenów mogących uczestniczyć w patogenezie MS, jednak jego dokładana rola w przebiegu tej choroby wciąż pozostaje nieznaną.

4.4. *Chlamydomphila pneumoniae*

Istnieją przesłanki o potencjalnej roli *C. pneumoniae* w patogenezie ChA, kolejne odkrycia związane z rolą *C. pneumoniae* w zakażeniu OUN zapoczątkowały badania nad znaczeniem tej bakterii w patogenezie MS.

Dowiedziano, że u pacjentów z MS w porównaniu do osób chorujących na inne choroby neurologiczne oraz osób zdrowych częściej występuje zakażenie *C. pneumoniae* (15% vs. 5% [71]; 56,1% vs. 28,6% [21]). W badaniach stosowano metody oznaczenia przeciwciał klasy IgG oraz IgA przeciwko *C. pneumoniae*, a także kompleksów immunologicznych z *C. pneumoniae*, dzięki czemu stwierdzono obecność aktywnego zakażenia. Na tej podstawie badacze wysunęli hipotezę, że wczesne leczenie zakażenia *C. pneumoniae* u pacjentów z MS może przynieść kliniczną poprawę [71]. Jednak nie wszystkim badaczom udało się uzyskać istotną statystycznie różnicę w częstości występowania *C. pneumoniae* między pacjentami z MS i osobami zdrowymi [2, 15]. Wówczas pojawiły się argumenty za różnym znaczeniem tego drobnoustroju w dwóch klinicznych postaciach MS. Dowiedziano większą częstość występowania *C. pneumoniae* u pacjentów z wtórnie postępującym przebiegiem choroby, a mniejszą w przebiegu nawracająco-zwalniającym [21], te obserwacje nie rozstrzygają jednak, jaką faktycznie rolę może odgrywać ten patogen w inicjacji, bądź zaostrzaniu przebiegu MS [2]. Podobnie, jak i w badaniach nad HHV-6, zwrócono uwagę na zbyt niską czułość niektórych metod badawczych, np. PCR, która może fałszować wyniki [15, 92]. Porównanie wyników badań wykonywanych na różnym materiale – PMR i surowicy, nie wykazało przewagi żadnego z nich [21]. Natomiast wykrywanie wewnątrzpląnowego wytwarzania przeciwciał okazuje się być nieswoiste i nieczułe względem zakażenia *C. pneumoniae* u pacjentów z MS, stwierdzono je jedynie w kilku przypadkach, podobne wyniki uzyskując w innych chorobach zapalnych OUN. Negatywne wyniki mogą świadczyć o braku związku tego patogenu z MS, ale mogą także być konsekwencją niskiej czułości i swoistości metody. Kolejne badania powinny rozstrzygnąć, czy *C. pneumoniae* może stanowić czynnik sprawczy MS, np. na drodze mimikry molekularnej [21].

5. Podsumowanie

Dotychczas opisano wiele drobnoustrojów prawdopodobnie związanych z patogenezą chorób neurodegeneracyjnych, wciąż jednak niewiele wiadomo o tym, jaką rolę odgrywają w powstawaniu, czy też zaostrzaniu przebiegu tych chorób. Patogeny prawdopodobnie pełnią rolę czynnika spustowego mechanizmów immunologicznych, zapoczątkowujących procesy neurodegeneracyjne. Nadal jednak nie wiadomo, które mechanizmy immunologiczne odgrywają kluczową rolę w poszczególnych chorobach neurodegeneracyjnych. Obecnie wydaje się, że szczególne znaczenie w indukcji tych chorób mogą odgrywać drobnoustroje wykazujące neurotropizm. Warto jednak zwrócić uwagę na

koncepcję rozprzestrzeniania się procesu zapalnego na OUN, opisanego jako jeden z mechanizmów uogólniania się zapalenia przyzębia wywołanego przez *T. denticola*. Mediatorem tej drogi szerzenia się zapalenia są czynniki prozapalne, głównie interleukiny [38]. Wzrost miana interleukin stwierdza się także w innych zapaleniach, m.in. wirusowych [26], więc nie wykluczone, że również inne drobnoustroje mogą odgrywać rolę w indukcji chorób neurodegeneracyjnych na tej drodze. Kolejne badania powinny odpowiedzieć na pytania, czy drobnoustroje stanowią czynnik sprawczy, bądź modyfikujący przebieg chorób neurodegeneracyjnych, czy też towarzyszą tym chorobom ze zwiększoną częstością w porównaniu do osób zdrowych. Wymaga to jednak ujednoczenia i poprawy metodyki badań.

Piśmiennictwo

- 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*, **18**, 1–19 (1992)
- Aghaei M., Ashtari F., Bahar M., Falahian M.R.: Chlamydia pneumoniae seropositivity in Iranian patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Neurol. Neurochir. Pol.* **45**, 128–131 (2011)
- Balin B.J., Gérard H.C., Arking E.J., Appelt D.M., Branigan P.J., Abrams J.T., Whittum-Hudson J.A., Hudson A.P.: Identification and localization of Chlamydia pneumoniae in the Alzheimer's brain. *Med. Microbiol. Immunol.* **187**, 23–42 (1998)
- Benkler M., Agmon-Levin N., Hassin-Baer S., Cohen O.S., Ortega-Hernandez O.D., Levy A., Moscovitch S.D., Szyper-Kravitz M., Damianovich M., Blank M., Chapman J., Shoenfeld Y.: Immunology, autoimmunity, and autoantibodies in Parkinson's disease. *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* **42**, 164–171 (2012)
- Blasi F., Tarsia P., Aliberti S.: Chlamydophila pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* **15**, 29–35 (2009)
- Bocian J., Januszkiewicz-Lewandowska D.: Epstein-Barr virus infection – life cycle, methods of diagnosis, associated diseases. *Post. Hig. Med. Dośw. (Online)*, **65**, 286–298 (2011)
- Borkosky S.S., Whitley C., Kopp-Schneider A., zur Hausen H., Devilliers E.M.: Epstein-Barr virus stimulates torque teno virus replication: a possible relationship to multiple sclerosis. *PLoS One*, **7**, e32160 (2012)
- Breitner J.C.: The role of anti-inflammatory drugs in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Med.* **47**, 401–411 (1996)
- Brown R.C., Lockwood A.H., Sonawane B.R.: Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. *Environ. Health. Perspect.* **113**, 1250–1256 (2005)
- Bures J., Kopácová M., Skodová Fendrichová M., Rejchrt S.: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Vnitř. Lek.* **57**, 993–999 (2011)
- Carter C.J.: Alzheimer's disease plaques and tangles: cemeteries of a pyrrhic victory of the immune defence network against herpes simplex infection at the expense of complement and inflammation-mediated neuronal destruction. *Neurochem. Int.* **58**, 301–320 (2011)
- Caserta M.T., Mock D.J., Dewhurst S.: Human herpesvirus 6. *Clin. Infect. Dis.* **33**, 829–833 (2001)
- Casiraghi C., Dorovini-Zis K., Horwitz M.S.: Epstein-Barr virus infection of human brain microvessel endothelial cells: a novel role in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* **230**, 173–177 (2011)

14. Chodisetti S.B., Rai P.K., Gowthaman U., Pahari S., Agrewala J.N.: Potential T cell epitopes of Mycobacterium tuberculosis that can instigate molecular mimicry against host: implications in autoimmune pathogenesis. *BMC Immunol.* **13**, 13 (2012)
15. Contini C., Seraceni S., Cultrera R., Castellazzi M., Granieri E., Fainardi E.: Chlamydia pneumoniae infection and its role in neurological disorders. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* **2010**, 1–19 (2010)
16. Cossu D., Cocco E., Paccagnini D., Masala S., Ahmed N., Frau J., Marrosu M.G., Sechi L.A.: Association of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis with multiple sclerosis in Sardinian patients. *PLoS One*, **13**, e18482 (2011)
17. Diuk-Wasser M.A., Hoen A.G., Cislo P., Brinkerhoff R., Hamer S.A., Rowland M., Cortinas R., Vourc'h G., Melton F., Hickling G.J., Tsao J.I., Bunikis J., Barbour A.G., Kitron U., Piesman J., Fish D.: Human risk of infection with Borrelia burgdorferi, the Lyme disease agent, in eastern United States. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **86**, 320–327 (2012)
18. Dahodwala N., Siderowf A., Baumgarten M., Abrams A., Karlawish J.: Screening questionnaires for parkinsonism: a systematic review. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**, 216–224 (2012)
19. Dencs A., Hettmann A., Szomor K.N., Kis Z., Takács M.: Prevalence and genotyping of group 3 torque teno viruses detected in health care workers in Hungary. *Virus Genes*, **39**, 39–45 (2009)
20. Dos Ramos Fariás M.S., Avila M.M. i wsp.: First report on sexually transmitted infections among trans (male to female transvestites, transsexuals, or transgender) and male sex workers in Argentina: high HIV, HPV, HBV, and syphilis prevalence. *Int. J. Infect. Dis.* **15**, 635–640 (2011)
21. Fainardi E., Castellazzi M., Tamborino C., Seraceni S., Tola M.R., Granieri E., Contini C.: Chlamydia pneumoniae-specific intrathecal oligoclonal antibody response is predominantly detected in a subset of multiple sclerosis patients with progressive forms. *J. Neurovirol.* **15**, 425–433 (2009)
22. Fallon B.A., Levin E.S., Schweitzer P.J., Hardesty D.: Inflammation and central nervous system Lyme disease. *Neurobiol. Dis.* **37**, 534–541 (2010)
23. Fenno J.C.: Treponema denticola interactions with host proteins. *J. Oral Microbiol.* **4**, doi: 10.3402/jom.v4i0.9929 (2012)
24. Féart C., Dartigues J.F. i wsp.: Association between IgM anti-herpes simplex virus and plasma amyloid-beta levels. *PLoS One*, **6**, e29480 (2011)
25. Ge R., Sun X.: The in vivo functions of a histidine-rich protein Hpn in Helicobacter pylori: Linking gastric and Alzheimer's diseases together? *Med. Hypotheses*, **77**, 788–90 (2011)
26. Grześk E., Kołtan S., Dębski R., Wysocki M., Gruszka M., Kubicka M., Kołtan A., Grześk G., Manysiak S., Odrowąż-Sypniewska G.: Concentrations of IL-15, IL-18, IFN-γ and activity of CD4+, CD8+ and NK cells at admission in children with viral bronchiolitis. *Exp. Therapeutic Med.* **1**, 873–877 (2010)
27. Hammond C.J., Hallock L.R., Howanski R.J., Appelt D.M., Little C.S., Balin B.J.: Immunohistological detection of Chlamydia pneumoniae in the Alzheimer's disease brain. *BMC Neurosci.* **11**, 121 (2010)
28. Handel A.E., Jarvis L., McLaughlin R., Fries A., Ebers G.C., Ramagopalan S.V.: The epidemiology of multiple sclerosis in Scotland: inferences from hospital admissions. *PLoS One*, **27**, e14606 (2011)
29. Harberts E., Yao K., Wohler J.E., Maric D., Ohayon J., Henkin R., Jacobson S.: Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **16**, 13734–13739 (2011)
30. Held K., Derfuss T.: Control of HSV-1 latency in human trigeminal ganglia-current overview. *J. Neurovirol.* **17**, 518–527 (2011)
31. Helmich R.C., Hallett M., Deuschl G., Toni I., Bloem B.R.: Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain*, **2012**, doi: 10.1093/brain/aws023 (2012)
32. Ho E.L., Lukehart S.A.: Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J. Clin. Invest.* **121**, 4584–4592 (2011)
33. Holec-Gasior L., Stańczak J., Myjak P., Kur J.: Occurrence of Toxoplasma gondii specific antibodies in group of forestry workers from pomorskie and warmińsko-mazurskie provinces. *Wiad. Parazytol.* **54**, 231–236 (2008)
34. Jankosky C., Deussing E., Gibson R.L., Haverkos H.W.: Viruses and vitamin D in the etiology of type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis. *Virus. Res.* **163**, 424–430 (2012)
35. Jarosova V., Pogranichniy R., Celer V.: Prevalence and age distribution of porcine torque teno sus virus (TTSuV) in the Czech Republic. *Folia Microbiol.* **56**, 90–94 (2011)
36. John B., Ricart B, Tait Wojno E.D., Harris T.H., Randall L.M., Christian D.A., Gregg B., De Almeida D.M., Weninger W., Hammer D.A. i wsp.: Analysis of behavior and trafficking of dendritic cells within the brain during toxoplasmic encephalitis. *PLoS Pathog.* **7**, e1002246 (2011)
37. Kastrukoff L.F., Lau A.S., Thomas E.A.: The effect of mouse strain on herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection of the central nervous system (CNS). *Herpesviridae*, **3**, doi:10.1186/2042-4280-3-4 (2012)
38. Kamer A.R., Dasanayake A.P., Craig R.G., Glodzik-Sobanska L., Bry M., de Leon M.J.: Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *J. Alzheimers Dis.* **13**, 437–449 (2008)
39. Kayal A.K., Goswami M., Das M., Paul B.: Clinical spectrum of neurosyphilis in North East India. *Neurol. India*, **59**, 344–350 (2011)
40. Khandhar S.M., Marks W.J.: Epidemiology of Parkinson's disease. *Dis Mon.* **53**, 200–205 (2007)
41. Kiejna A., Frydecka D., Biecek P., Adamowski T.: Epidemiologia zaburzeń otępiennych w Polsce – przegląd badań. *Post. Nauk Med.* **8**, 676–681 (2011)
42. Kilmarx P.H.: Global epidemiology of HIV. *Curr. Opin. HIV AIDS*, **4**, 240–246 (2009)
43. Körner H., McMorran B., Schlüter D., Fromm P.: The role of TNF in parasitic diseases: still more questions than answers. *Int. J. Parasitol.* **40**, 879–888 (2010)
44. Kountouras J., Gavalas E., Zavos C., Stergiopoulos C., Chatzopoulos D., Kapetanakis N., Gidakis D.: Alzheimer's disease and Helicobacter pylori infection: Defective immune regulation and apoptosis as proposed common links. *Med. Hypotheses*, **68**, 378–388 (2007)
45. Kountouras J., Boziki M., Gavalas E., Zavos C., Grigoriadis N., Deretzi G., Tzilves D., Katsinelos P., Tsolaki M., Chatzopoulos D., Venizelos I.: Eradication of Helicobacter pylori may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *J. Neurol.* **256**, 758–767 (2009)
46. Kountouras J., Zavos C., Deretzi G., Gavalas E., Chatzopoulos D., Katsinelos P., Tsiaousi E., Gagalis S., Polyzos S.A., Venizelos I.: Potential implications of Helicobacter pylori-related neutrophil-activating protein. *World J. Gastroenterol.* **18**, 489–490 (2012)
47. Koutsilieri E., Sopper S., Scheller C., ter Meulen V., Riederer P.: Parkinsonism in HIV dementia. *J. Neural. Transm.* **109**, 767–775 (2002)
48. Küper M., Rabe K., Esser S., Gizewski E.R., Husstedt I.W., Maschke M., Obermann M.: Structural gray and white matter changes in patients with HIV. *J. Neurol.* **258**, 1066–1075 (2011)
49. Lescure F.X., Omland L.H., Engsig F.N., Roed C., Gerstoft J., Pialoux G., Kronborg G., Larsen C.S., Obel N.: Incidence and

- impact on mortality of severe neurocognitive disorders in persons with and without HIV infection: a Danish nationwide cohort study. *Clin. Infect. Dis.* **52**, 235–243 (2011)
50. Liu S., Wang S., Wu Y., Zhao F., Zeng T., Zhang Y., Zhang Q., Gao D.: Production of proinflammatory cytokines in the human THP-1 monocyte cell line following induction by Tp0751, a recombinant protein of *Treponema pallidum*. *Sci. China Life Sci.* **53**, 229–233 (2010)
 51. Loeb M.B., Molloy D.W., Smieja M., Standish T., Goldsmith C.H., Mahony J., Smith S., Borrie M., Decoteau E., Davidson W., McDougall A., Gnarp J., O'DONNell M., Chernesky M.: A Randomized, Controlled Trial of Doxycycline and Rifampin for Patients with Alzheimer's Disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* **52**, 381–387 (2004)
 52. Louboutin J.P., Strayer D.S.: Blood-Brain Barrier Abnormalities Caused by HIV-1 gp120: Mechanistic and Therapeutic Implications. *Sci. World J.* **2012**, 482575 (2012)
 53. Lucas R.M., Hughes A.M., Lay M.L., Ponsonby A.L., Dwyer D.E., Taylor B.V., Pender M.P.: Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **82**, 1142–1148 (2011)
 54. MacDonald A.B.: Alzheimer's neuroborreliosis with trans-synaptic spread of infection and neurofibrillary tangles derived from intraneuronal spirochetes. *Med. Hypotheses*, **68**, 822–825 (2007)
 55. Maghzi A.H., Marta M., Bosca I., Etemadifar M., Dobson R., Maggiore C., Giovannoni G., Meier U.C.: Viral pathophysiology of multiple sclerosis: A role for Epstein-Barr virus infection? *Pathophysiology*, **18**, 13–20 (2011)
 56. Malaguarnera M., Bella R., Alagona G., Ferri R., Carnemolla A., Pennisi G.: *Helicobacter pylori* and Alzheimer's disease: a possible link. *Eur. J. Intern. Med.* **15**, 381–386 (2004)
 57. McKhann G.M., Phelps C.H. i wsp.: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* **7**, 263–269 (2011)
 58. Mehrabian S., Raycheva M.R., Petrova E.P., Tsankov N.K., Traykov L.D.: Neurosyphilis presenting with dementia, chronic chorioretinitis and adverse reactions to treatment: a case report. *Cases. J.* **2**, 8334 (2009)
 59. Mella, Hugo M.D.; Katz.: Neurosyphilis As An Etiological Factor in the Parkinsonian Syndrome. *J. Nervous and Mental Disease*, **59**, 225–230 (1924)
 60. Miklossy J.: Alzheimer's disease – a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J. Neuroinflammation*, **8**, 90 (2011)
 61. Miman O., Kusbeci O.Y., Aktepe O.C., Cetinkaya Z.: The probable relation between *Toxoplasma gondii* and Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* **475**, 129–131 (2010)
 62. Mishra M., Taneja M., Malik S., Khalique H., Seth P.: Human immunodeficiency virus type 1 Tat modulates proliferation and differentiation of human neural precursor cells: implication in Neuro AIDS. *J. Neurovirol.* **16**, 355–367 (2010)
 63. Munger K.L., Levin L.I., O'Reilly E.J., Falk K.I., Ascherio A.: Anti-Epstein-Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel. *Mult. Scler.* **17**, 1185–1193 (2011)
 64. Namboori P.K., Vineeth K.V., Rohith V., Hassan I., Sekhar L., Sekhar A., Nidheesh M.: The ApoE gene of Alzheimer's disease (AD). *Funct. Integr. Genomics*, **11**, 519–522 (2011)
 65. Nath A., Sinai A.P.: Cerebral Toxoplasmosis. *Curr. Treat. Options Neurol.* **5**, 3–12 (2003)
 66. Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K., Yoshizawa H., Miyakawa Y., Mayumi M.: A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **241**, 92–97 (1997)
 67. Nora-Krukke Z., Chapenko S., Logina I., Millers A., Platkajis A., Murovska M.: Human herpesvirus 6 and 7 reactivation and disease activity in multiple sclerosis. *Medicina*, **47**, 527–531 (2011)
 68. Obermann M., Küper M., Kastrup O., Yaldizli O., Esser S., Thiermann J., Koutsilieri E., Arendt G., Diener H.C., Maschke M.: German Competence Network HIV/AIDS. Substantia nigra hyperechogenicity and CSF dopamine depletion in HIV. *J. Neurol.* **256**, 948–953(2009)
 69. Oikonen M., Laaksonen M., Aalto V., Ilonen J., Salonen R., Erälinna J.P., Panelius M., Salmi A.: Temporal relationship between environmental influenza A and Epstein-Barr viral infections and high multiple sclerosis relapse occurrence. *Mult. Scler.* **17**, 672–680 (2011)
 70. Paradowska-Stankiewicz I., Chrzęścijańska I.: Lyme borreliosis in Poland in 2009. *Przegl. Epidemiol.* **65**, 279–280 (2011)
 71. Parratt J., Tavendale R., O'Riordan J., Parratt D., Swingle R.: Chlamydia pneumoniae-specific serum immune complexes in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* **14**, 292–299 (2008)
 72. Pirko I., Cardin R., Chen Y., Lohrey A.K., Lindquist D.M., Dunn R.S., Zivadinov R., Johnson A.J.: CMV infection attenuates the disease course in a murine model of multiple sclerosis. *PLoS One*, **7**, e32767 (2012)
 73. Potemkowski A.: An epidemiologic survey of multiple sclerosis in the Szczecin province in Poland. *Przegl. Epidemiol.* **55**, 331–341 (2001)
 74. Prashantha D.K., Netravathi M., Ravishankar S., Panda S., Pal P.K.: Reversible parkinsonism following ventriculoperitoneal shunt in a patient with obstructive hydrocephalus secondary to intraventricular neurocysticercosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **110**, 718–721 (2008)
 75. Puchhammer-Stöckl E., Aberle S.W., Heinzl H.: Association of age and gender with alphaherpesvirus infections of the central nervous system in the immunocompetent host. *J. Clin. Virol.* **53**, 356–359 (2012)
 76. Ramos J.M., Toro C., Reyes F., Amor A., Gutiérrez F.: Sero-prevalence of HIV-1, HBV, HTLV-1 and *Treponema pallidum* among pregnant women in a rural hospital in Southern Ethiopia. *J. Clin. Virol.* **51**, 83–85 (2011)
 77. Reitz C., Brayne C., Mayeux R.: Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* **7**, 137–152 (2011)
 78. Rizzoli A., Hauffe H., Carpi G., Vourc H.G., Neteler M., Rosa R.: Lyme borreliosis in Europe. *Euro Surveill.* **16**, 1–8 (2011)
 79. Rook G.A.: Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **42**, 5–15 (2012)
 80. Rosińska M., Zieliński A.: Recent increase in HIV rate by age, cohort, period analysis of surveillance data suggests changes in HIV epidemiology in Poland. *Cent. Eur. J. Public Health*, **19**, 123–127 (2011)
 81. Roubaud-Baudron C., Krolak-Salmon P., Quadrio I., Mégraud F., Salles N.: Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease: preliminary results. *Neurobiol. Aging*, **33**, e11–9 (2012)
 82. Rubicz R., Leach C.T., Kraig E., Dhurandhar N.V., Grubbs B., Blangero J., Yolken R., Göring H.H.: Sero-prevalence of 13 common pathogens in a rapidly growing U.S. minority population: Mexican Americans from San Antonio, TX. *BMC Res. Notes*, **4**, 433 (2011)
 83. Sá D.S., Teive H.A., Troiano A.R., Werneck L.C.: Parkinsonism associated with neurocysticercosis. *Parkinsonism Relat. Disord.* **11**, 69–72 (2005)
 84. Sadovnick A.D.: Genetic background of multiple sclerosis. *Autoimmun. Rev.* **11**, 163–166 (2012)

85. Santón A., Cristóbal E., Aparicio M., Royuela A., Villar L.M., Alvarez-Cermeño J.C.: High frequency of co-infection by Epstein-Barr virus types 1 and 2 in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* **17**, 1295–1300 (2011)
86. Sauerbrei A., Schmitt S., Scheper T., Brandstädt A., Saschenbrecker S., Motz M., Soutschek E., Wutzler P.: Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Thuringia, Germany, 1999 to 2006. *Euro Surveill.* **16**, 20005 (2011)
87. Sellner J., Kraus J., Awad A., Milo R., Hemmer B., Stüve O.: The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun. Rev.* **10**, 495–502 (2011)
88. Shima K., Kuhlenbäumer G., Rupp J.: Chlamydia pneumoniae infection and Alzheimer's disease: a connection to remember? *Med. Microbiol. Immunol.* **199**, 283–289 (2010)
89. Shiota S., Murakami K., Yoshiwa A., Yamamoto K., Ohno S., Kuroda A., Mizukami K., Hanada K., Okimoto T., Kodama M., Abe K., Yamaoka Y., Fujioka T.: The relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer's disease in Japan. *J. Neurol.* **258**, 1460–1463 (2011)
90. Špeljko T., Jutric D., Šimić G.: HSV1 in Alzheimer's disease: Myth or reality? *Translational Neuroscience*, **2**, 61–68 (2012)
91. Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F.: Lyme borreliosis. *Lancet*, **379**, 461–473 (2012)
92. Tang Y.W., Sriram S., Li H., Yao S.Y., Meng S., Mitchell W.M., Stratton C.W.: Qualitative and quantitative detection of Chlamydia pneumoniae DNA in cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients and controls. *PLoS One*, **4**, e5200 (2009)
93. Taylor B.V.: The major cause of multiple sclerosis is environmental: genetics has a minor role yes. *Mult. Scler.* **17**, 1171–1173 (2011)
94. Toepfner N., Cepok S., Grummel V., Hemmer B.: The role of the Epstein-Barr virus receptor CD21 in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* **242**, 47–51 (2012)
95. Uzun S., Kozumplik O., Folnegović-Smalc V.: Alzheimer's dementia: current data review. *Coll. Antropol.* **35**, 1333–1337 (2011)
96. Voorend M., van der Ven A.J., Mulder M., Lodder J., Steinbusch H.W., Bruggeman C.A.: Chlamydia pneumoniae infection enhances microglial activation in atherosclerotic mice. *Neurobiol. Aging*, **31**, 1766–1773 (2010)
97. Voumvourakis K.I., Kitsos D.K., Tsiodras S., Petrikos G., Stamboulis E.: Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis. *Mayo Clin. Proc.* **85**, 1023–1030 (2010)
98. Wozniak M.A., Frost A.L., Itzhaki R.F.: Alzheimer's disease-specific tau phosphorylation is induced by herpes simplex virus type 1. *J. Alzheimers Dis.* **16**, 341–350 (2009)
99. Wyss-Coray T., Rogers J.: Inflammation in Alzheimer disease—a brief review of the basic science and clinical literature. *Cold Spring Harbour. Perspect. Med.* **2**, a006346 (2012)
100. Zhang J., Liu J., Katafiasz B., Fox H., Xiong H.: HIV-1 gp120-induced axonal injury detected by accumulation of β -amyloid precursor protein in adult rat corpus callosum. *J. Neuroimmune Pharmacol.* **6**, 650–657 (2011)