

# Obsesif - Kompulsif Bozukluğun Etiyopatogenezinde Yeni Bir Boyut: PANDAS

Dr. Erhan Bayraktar, Dr. Yusuf Kala

## ÖZET:

OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUĞUN ETİOPATOGENEZİNDE YENİ BİR BOYUT: PANDAS

Bir zamanlar psikolojik bir bozukluk veya nevroz olarak dikkate alınan çocukluk çağı başlangıçlı obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) günümüzde genetik duyarlılık, nörofizyolojik anormallikler ve beyinde bölgesel işlev bozukluğu gibi çeşitli etyolojik faktörlerin rol oynadığı nörobiyolojik bir bozukluk olarak bilinmektedir. Çocukluk çağı başlangıçlı obsesif-kompulsif bozukluk ve tik bozukluğu bulunan bir grup hastada belirtiler A grubu -hemolitik streptokok enfeksiyonu ile dramatik olarak başlamakta ya da alevlenmektedir. Bu hastaların bir bölümünde bazal gangliyon nukleusları ile reaksiyon veren antinöronal antikorların bulunduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda bazal gangliyonları etkileyen ve obsesif-kompulsif belirtilere neden olan, enfeksiyon tarafından başlatılan bir immun süreç bulunduğu öne sürülmüştür. Bu grup (Streptokoksik Enfeksiyonun Yol açtığı çocukluk çağı Nöropsikiyatrik Bozukluğu) PANDAS olarak adlandırılmıştır. Bu yazıda PANDAS kavramını destekleyen araştırma sonuçları gözden geçirilmiş ve kısıtlılıkları tartışılmıştır. Streptokoksik enfeksiyonla çocukluk çağı nöropsikiyatrik bozukluklarının başlangıcı veya alevlenmesi arasında gerçek bir etyolojik ilişki bulunup bulunmadığını ve bu durumlarda immun sistemi modifiye eden tedavilerin kullanılmasının akılcı olup olmadığını belirlemek üzere uygun kontrollü araştırmalara gerek vardır.

**Anahtar sözcükler:** PANDAS, antinöronal antikorlar, streptokoksik enfeksiyon, nöropsikiyatrik oto-immünite.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:144-152

## SUMMARY:

A NEW DIMENSION TO ETIOPATOGENESIS OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER: PANDAS

Childhood-onset obsessive-compulsive disorder (OCD), once considered a psychological disorder or neurosis, is now known to be a neurobiological disorder with a variety of etiologic factors, including genetic susceptibility, neurophysiological aberrations, and regional brain dysfunction. A subset of patients with pediatric onset obsessive-compulsive disorder and tic syndromes (e.g. Tourette's syndrome) have dramatic symptom onset or exacerbation associated with group A -hemolytic streptococcal (GABHS) infections. Some of these patients have been demonstrated to have antineuronal antibodies reactive with nuclei of the basal ganglion. It has been hypothesized that these patients have an immune process initiated by infection that affects the basal ganglion and causes obsessive-compulsive symptoms. The group was designated by the acronym PANDAS, for pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. This article reviews research results supporting the concept of PANDAS and discusses their limitations. Well-designed and adequately controlled studies are needed to determine whether there is a true etiologic relation between streptococcal infection and the onset or exacerbation of childhood neuropsychiatric disorders and whether the use of immune-modifying therapies for these conditions is rational.

**Key words:** PANDAS, antineuronal antibodies, streptococcal infection, neuropsychiatric auto-immunity.

Bull Clin Psychopharmacol 2000;10:144-152

## GİRİŞ

Obsesif-kompulsif bozukluk obsesyon ve kompulsyonlarla karakterize bir anksiyete bozukluğudur. Kimi zaman istenmeden gelen ve uygunsuz olarak yaşanan ve belirgin sıkıntıya neden olan ve başka bir düşünce ya da eylemle etkisizleştirmeye çalışılan yineleyici ve ısrarlı her türlü düşünce, dürtü ve imgelem obsesyon olarak tanımlanmaktadır. Kompulsyonlar ise kişinin obsesyona bir tepki olarak ya da katı bir biçimde uygulanması gereken kurallarına göre yapmaktan kendini alıkoyamadığı yineleyici davranışlar ya da zihinsel eylemlerdir (1).

1980 yılına kadar obsesif-kompulsif bozukluğun nadir görülen bir bozukluk olduğuna inanılmıştır. Son zamanlarda yapılan toplum çalışmaları bu bozukluğun 2 haftalık (%1.2), bir aylık (%1.3), altı aylık (%1.5), bir yıllık (%1.6) ve yaşam boyu (% 2.5 ) yaygınlık oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (2).

## Sydenham Koresi - Tourette Sendromu - PANDAS arasındaki ilişki

Daha önceleri psikolojik kökenli bir bozukluk ya da nevroz olarak dikkate alınan çocukluk çağı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir

Yazışma Adresi/ Address reprint requests to: Doç.Dr. Erhan Bayraktar, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, 35100 Bornova/İzmir  
Tel: +90 (232) 388 00 06  
Fax: +90 (232) 388 61 51

başlangıçlı obsesif-kompulsif bozukluğun günümüzde genetik duyarlılık, nörofizyolojik anormallikler ve beyinde bölgesel işlev bozukluğu dahil olmak üzere çeşitli etmenlerin rol oynadığı bir nörobiyolojik bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Giderek artan veriler, streptokok enfeksiyonları sonrası gelişen oto-immünitinin diğer bir etyolojik etmen olduğuna işaret etmektedir. Bu yaklaşım, birbirine paralel iki dizi araştırma tarafından desteklenmektedir. İlki, akut romatizmal ateşin geç komplikasyonu olan Sydenham koresi ikincisi ise çocukluk çağı obsesif-kompulsif bozukluğu ile Tourette sendromuna ilişkin araştırmalardır (3-7). Swedo ve arkadaşları Sydenham koresinin; obsesif-kompulsif bozukluğun bazı formları için tıbbi bir model olabileceğini iddia ederek bu hipotezi geliştirmişlerdir(3,8-9).

İlk kez Sir William Osler, Sydenham koreli hastalarda "tekrarlayıcı davranışları" tanımlamıştır. Tek tük bir kaç yayın dışında 1980'lerin sonlarına kadar onun geleceği gören gözlemlerinin önemi gözden kaçmıştır. Sydenham koresinin gidişi sırasında sıklıkla obsesif-kompulsif belirtiler ortaya çıkar (5-6). Sydenham koreli çocukların yaklaşık olarak  $\frac{3}{4}$ 'ünde obsesif-kompulsif belirtiler bulunur. Obsesif-kompulsif belirtiler ya da obsesif-kompulsif bozukluk, romatizmal ateşin başlangıcını izleyen ilk iki aydan daha kısa bir süre içinde ortaya çıkmaktadır. Hastaların % 70'inden fazlasında obsesif-kompulsif fenomenin başlangıcı ya Sydenham koresinin başlangıcı ile eş zamanlı ya da ondan daha öncedir. Bu belirtiler, korenin başlangıcından kısa bir süre önce gelişir. Bu da söz konusu belirtilerin, fiziksel sakatlığı telafi edici olmadığını göstermektedir. Ancak obsesif-kompulsif belirtiler romatizmal ateşin başlangıcında olduğu için psikopatolojinin erken dönemde değerlendirilmesi son derece önemlidir (10) Bu veri, diğer verilerle birlikte Sydenham koresi ile obsesif-kompulsif bozukluk arasında bir ilişki bulunduğunu desteklemektedir. Her iki bozukluğun da temelinde, bazal gangliyonlar üzerinden etkili olan benzer düzenekler sorumlu olabilir.

Husby ve arkadaşları (1976) romatizmal ateş sonrası Sydenham koresi gelişen çocukların kaudat ve subtalamik nukleus antijenlerine karşı antinöronal antikor gelişme sıklığının kontrol deneklerine kıyasla daha yüksek ( hastalarda % 46; kontrol deneklerinde % 1.8-% 4) olduğunu belirlemişlerdir. Bu hastalarda nöronal antijenlerle reaksiyon veren antikorlar, A grubu hemolitik streptokok membran antijenleri ile adsorbsiyondan sonra hasta serumlarından tamamen uzaklaştırılmıştır (8). Sydenham koresi bulunan iki çocukta galadinium'lu MRI incellemesi kan-beyin engelinin bozulmuş olduğunu ortaya koymuştur.

Ayrıca aynı hastalarda Sydenham koresi sırasında ve sonrasında striatumda geridönüşümlü anormallikler oluştuğuna işaret etmektedir (11). Patojen mikroplara karşı anormal yanıt verilmesi, oto-immun hastalığı uyaran önemli bir düzenektir. Böylece konak ve patojen ajanın antijenik özelliklerinin benzerliği bu tür bir reaksiyona yol açmaktadır. Sydenham koresi, romatizmal ateşin önemli bir göstergesidir. A grubu beta hemolitik streptokoklara karşı gelişmiş olan antikorlar, bazal gangliyon nöronları üzerindeki epitoplara ile çapraz reaksiyon verir ve böylece istemsiz hareketler ve davranış bozuklukları ortaya çıkar (12).

Bir grup Sydenham koresi, Tourette sendromu ve çocukluk obsesif-kompulsif bozukluğu tanımlı çocukta klinik belirtilerde streptokok enfeksiyonu ile bağlantılı olarak ani ve dramatik bir alevlenme olmaktadır (8,9). Tourette sendromu (TS), çocukluk çağında başlayan motor ve vokal tiklerle karakterize kronik bir durumdur. Tourette bozukluğu ile obsesif-kompulsif bozukluğun bazı formları arasında bir ilişki vardır. Tourette sendromu tanımlı hastaların % 40-60'ında obsesif-kompulsif belirtiler bulunur (13). Yıllarca bu durumun psikolojik kökenli olduğu iddia edilmiştir. Fakat 1970'lerde bazı ailelerde TS vakalarının kümelenmesi ve aile içinde vertikal aktarımın olduğu belirlenmiştir. Çoğu olguda otozomal dominant kalıtımın olduğu öne sürülmüştür. Tek yumurta ikizlerinde tam olmayan bir eş zamanlı hastalanma durumu söz konusudur. TS'nun genetiği daha önce düşünülenenden daha kompleks olduğu izlenimi vermektedir.

TS'nun patogeneğinde hereditenin rolüne ilişkin güçlü kanıtlara karşın araştırma bulguları, istikrarlı bir şekilde çevresel etkenlerin önemine de işaret etmektedir. Hastalıktan etkilenen kişilerin analizi, genetik ve çevresel etkenlerin birlikte etkili olduğunu öne süren modelleri çürütmemiştir. TS'da kalıtımla ilgili son veriler genetik ve çevresel etkenlerin birlikte etkili olduğuna ilişkin modellerle uyumaktadır (14-15).

Enfeksiyon, TS'nun etyolojisinde önemli bir çevresel etkidir. 1978 yılında 11 yaşındaki bir Japon çocuğunda ateşli bir hastalıktan yaklaşık 10 gün sonra TS'nun başladığı bildirilmiştir. Antistreptolizin-O (ASO) titrelerinin yükselmiş olması hastanın yakın bir zamanda streptokoksik bir enfeksiyon geçirdiğini kanıtlıyordu. Haloperidol ve tik tedavisinde kullanılan diğer geleneksel ilaçlara yanıt vermemiş fakat prednizon tedavisi ile hızlı ve dramatik bir düzelme sağlanmıştır (16). Ayrıca bir başka makalede yine bir streptokok enfeksiyonunu izleyerek TS gelişen iki çocuk tanımlanmıştır. Bu çocuklarda da nöroleptiklerle standart tedavi başarısız kalmış fakat her bir hasta ACTH ve prednizon tedavisine hızla yanıt vermiştir. Olguların birinde yineleyici bakteriyel

enfeksiyonlar sırasında tikler yeniden alevlenmiş ve yeniden kortikosteroid tedavi uygulanmasını gerektirmiştir. Yazar bazı TS olgularında enfeksiyonu izleyerek beyine yönelik bir oto-immun bozukluğun ortaya çıkma olasılığından söz etmiştir (17). Tik bozukluğu bulunan 30 hastadan % 45'inin serumunda kaudat nukleusa karşı gelişmiş antikorlar saptanırken, herhangi bir hareket bozukluğu bulunmayan kontrol deneklerinin sadece % 20'sinde anti-kaudat antikorlar bulunduğu belirlenmiştir (7). Obsesif-kompulsif belirtiler ve tikleri olan 12 yaşındaki bir kız çocuğu, tikler için standart ilaç tedavisine yanıt vermemekle birlikte plazmaferez ve penisilin tedavisinden sonra düzelmiştir (18). Bu hastada dolaşımdaki anti-striatal antikor titrelerinin yüksek olduğu ve tedaviden sonra kaudat nukleus volümünde azalma olduğu kaydedilmiştir. Benzer şekilde Sydenham koreli hastaların % 46'sında da kaudat ve subtalamik nukleuslara karşı antinöronal antikorlar geliştiği belirlenmiştir. Bu nedenle TS tanılı hastaların en azından bir bölümünde Sydenham koresindeki benzer şekilde streptokoksik bakteri antijenleri ile çapraz reaksiyon veren antinöronal antikorlar geliştiği öne sürülmüştür (19). Son olarak Singer ve arkadaşları, TS tanılı 41 çocukta antinöronal antikor düzeylerinin (26 hasta kontrol deneği ve 13 sağlıklı kontrol deneği ile karşılaştırıldığında) artmış olduğunu belirlemişlerdir (20).

TS'nun doğal öyküsündeki bazı özellikler, bir oto-immun düzeneğin olası rolüne işaret etmektedir. Tikler ile streptokoksik enfeksiyonun alevlenmesi ve yatışması arasında bir ilişki vardır. Üstelik TS (bu tanıyı alan hastaların yaklaşık 1/3'ü), Sydenham koresine benzer şekilde (genellikle 2 yıl içerisinde) kendi kendini sınırlayan bir bozukluktur. TS, çocuk erişkinliğe yaklaştıkça ortadan kalkacaktır. Yine Sydenham koresindeki benzer şekilde (örneğin, kore gravidarum) TS'unda da tiklerin, yaşamın daha ilkeri dönemlerinde yinelediği bildirilmiştir.

Çocukluk çağı obsesif-kompulsif bozukluğu veya Tourette sendromu bulunan dört hastadaki belirtiler prednizon, intravenöz immunglobulin uygulaması veya plazma değiştirilmesini izleyerek düzelmiştir (9). Swedo ve arkadaşları OKB tanılı 29 çocuğun serumlarını değerlendirmişler ve çocukların % 60'ında kaudat ve subtalamik nukleuslara karşı gelişmiş antinökleer antikorlar saptamışlardır. Bu oran Sydenham koreli çocuklarla kıyaslandığında düşüktür. Çünkü Sydenham koreli çocukların yaklaşık olarak % 90'ında antinökleer antikorlar bulunmaktadır (4). Kiessling ve arkadaşları OKB tanılı 19 hasta ile dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı 19 kontrol deneğinin serumunda antinökleer antikorları

araştırmışlar ve OKB grubunda kaudat ve putamene karşı gelişmiş antikor düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (7). Sydenham koresi ve OKB tanılı hastalarda MRI incelemesinde kaudat nukleus volümünün artmış olması, bu durumlarda bazal gangliyonlarda immün sistemin aracılık ettiği yangısal reaksiyonun bir kanıtı olarak kabul edilmektedir. OKB ile ilgili bu olası oto-immun düzeneklere ilişkin gözlemler, TS ile son derece yakından bağlantılıdır. Çünkü OKB ve TS sıklıkla komorbid durumlardır. Ayrıca bu bozukluklar genetik ve etyolojik olarak da birbirleriyle ilişkilidir (21). Hem TS hem de OKB, bazal gangliyonlar ve frontal bağlantılarla ilişkili bozukluklardır (20). TS ve OKB alanındaki bu paralel araştırmalar, enfeksiyon sonrası immün düzeneklerin yol açtığı nörodavranışsal sendromlar spektrumunun dikkate alınmasına yol açmıştır. Daha sonraki araştırmalar bir grup çocuk ve ergende tikler ve obsesif-kompulsif belirtilerin bir dış ajan patojene (genellikle beta hemolitik) tepki olarak ortaya çıktığı; gerek tedaviye yönelik gerekse koruyucu stratejiler geliştirilebilecek farklı bir nöropsikiyatrik bozukluk bulunduğunu ortaya koymuştur. Araştırmacılar bu tabloya, streptokok enfeksiyonuna bağlı çocukluk çağı oto-immun nöropsikiyatrik bozuklukları (PANDAS) Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections terimi vermişlerdir. Etiyolojik ajanın "dozu" renkli bir kore gelişimine neden olacak kadar yeterli değilse bu çocuklarda sadece tikler veya obsesif-kompulsif belirtiler ortaya çıkabilir.

NIMH grubu tarafından PANDAS tanısı koymak için kullanılan ölçütler Tablo.1'de verilmiştir.

#### **Tablo.1. Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü'nün (NIMH) PANDAS için klinik tanı ölçütleri.**

1. Obsesif-kompulsif bozukluk veya bir tik bozukluğunun bulunması.
2. Başlangıç 3 yaş ile ergenlik başlangıcı arasındadır.
3. Belirtiler aniden başlar ya da belirtilerde dramatik alevlenmelerle karakterize bir gidiş vardır.
4. Belirtilerin başlangıcı ya da alevlenmesi ile A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu arasında zamansal bir ilişki vardır.
5. Alevlenme sırasında nörolojik bakıda anormal bulguların (hiperaktivite, koreiform hareketler, tikler) varlığı.

#### **PANDAS'ın Temel Özellikleri**

PANDAS'lı 50 çocuk, çocukluk çağında başlayan obsesif-kompulsif bozukluk ve tik bozukluğu olan

diğer çocuk ve ergendeki klinik özellikleri taşımaktadır. PANDAS, hem çocukluk çağı obsesif-kompulsif bozukluğu hem de tik bozukluklarında tanımlandığı gibi erkek çocuklarında, kızlara göre daha fazla görülmektedir. PANDAS, ergenlik öncesi çok küçük yaşta ( tikler için 6.3 yaş; obsesif-kompulsif belirtiler için 7.4 yaş) başlayan bir bozukluktur.

Belirtilerin ilk kez ortaya çıkması ya da daha sonraki alevlenmeler ani ve dramatik olup, A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu ile ilişkilidir. Belirtiler, streptokok enfeksiyonu sonrasında ortaya çıkmaktadır. Bu, bilinen immune yanıt modeli ile uyusmaktadır. Birinci yanıt, streptokok membranları üzerindeki epitoplara karşı gelişmiş özgül yanıtıdır. İkinci yanıt ise çapraz reaksiyon veren santral sinir sistemindeki bazal gangliyon hücre membranları üzerindeki epitoplara karşı gelişen daha yaygın yanıtıdır. Streptokok enfeksiyonu ile belirtilerin alevlenmesi arasında kesin bir ilişki bulunmadığında böyle bir tanı konulamaz.

PANDAS sıklıkla motor hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkat dağınıklığı ile ilişkilidir. Klinik belirtiler, tablonun 6 yaşından sonra başlaması dışında Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı için gerekli ölçütleri karşılamaktadır. Bu nedenle PANDAS sendromu, tik bozukluğu ve obsesif-kompulsif bozukluk yanı sıra geç başlangıçlı dikkat eksiklik bozukluğu (4, 8, 22), aylık anksiyete bozukluğu ve myoklonus (23) gibi birincil tanıları da içerecek şekilde genişletilmelidir.

### Oto-İmmun Düzenek

Romatizmal ateşin patogenezi ile ilişkili bilinenlere ve PANDAS'lı çocuklara ilişkin gözlemlere dayanarak PANDAS'ın patogenezi için aşağıdaki model önerilmiştir: **patojen + duyarlı konak immün yanıt Sydenham koresi ya da PANDAS (nöropsikiyatrik belirtiler).**

Streptokok enfeksiyonuna bağlı bazı hastalık tiplerinde (örneğin, romatizmal ateş ve glomerulonefrit) patolojik değişiklikler doğrudan doğruya immün kompleks bağlanmasının bir sonucudur. Bu tür bir model, nöropsikiyatrik bozukluklar için de geçerli olabilir. Hayvan çalışmaları ve insanlardaki paraneoplastik sendromların araştırılması; kan-beyin engelinde bir bozulma olmaksızın, antijen tarafından uyarılmış özgül B lenfositlerinin olasılıkla lenfoblastlar olarak santral sinir sistemine geçedebildiğini göstermiştir. Aynı hücreler antijene bağımlı sitokin uyarısı altında santral sinir sistemi içerisinde antikor oluşturan plazma hücrelerine değişmektedir.

Orofarinksin streptokoksik enfeksiyonu, dolaşım-

daki B lenfositlerini uyararak antijen olarak işlev görebilir. Aktive olmuş B lenfositleri daha sonra normal dolaşım aracılığıyla beyine geçerler. Burada benzer bir antijenik (nöronların çapraz reaksiyon veren epitoplara) uyarılarla karşılaşır ve böylece özgül antijen-antikor komplekslerinin gelişimine yol açan aktif reaksiyonlar dizisi ve sonuçta da santral sinir sistemi hastalığı başlar. A grubu beta hemolitik streptokok ya da benzer bir antijenik uyarı ile karşılaşma belirtilerinin yeniden alevlenmesine neden olabilir.

Çapraz reaksiyon veren antijen-antikor reaksiyonu sonucu salverilen ve genel dolaşıma geçen hücresel ürünler (olasılıkla IL-1 veya IL-6) ikincil ulak sisteminde işlev bozukluğuna yol açar. Dolaşımdaki bu ürünler, nöronal reseptörler üzerinde etki gösterebilir. Aynen IL-1 ve TNF'ün (Tumor Necrosis Factor) hipotalamus üzerinde endojen pirojenler olarak etki göstermesi gibi streptokok enfeksiyonu sırasındaki bakteri veya toksik hücre ürünleri, pirojenler gibi etki gösterebilir. Böylece kan damarlarında sızıntı ve şişme gibi yangısal reaksiyonlara neden olan sitokin sentezine yol açabilir. Bu senaryoya göre diğer mikroorganizmalar da (örneğin, C grubu streptokoklar ve varisella zoster gibi virüsler) benzer şekilde sitokin sentezini tetikleyebilir.

Bu düzeneklerin her biri, ergenlik döneminde bu nöropsikiyatrik bozuklukların yaygınlığı ve ortaya çıkışında gözlenen değişikliklerle uyumludur. Epitop yapısı, ikincil ulak sistemler ve nörotransmitterlerin göreceli dengesi, ergenlik döneminde nörohormonlardaki değişikliklerden etkilenebilir. Bu değişiklikler ergenlik sonrasında Sydenham koresinin görülmeşiğini, Tourette sendromunun ergenlikten sonra nadiren başlamasını ve obsesif-kompulsif bozuklukta cins oranlarındaki değişikliği açıklayabilir. Daha da önemlisi, geçici immün yanıtla bağlı bozukluklar, ergenlikteki hormonal değişiklikler veya antijenik uyarılara yineleyici bir şekilde maruz kalma sonucu sürekli hale gelebilir (kindling fenomeni). Böylece çocuklukta belirtilerin dalgalı bir gidiş gösterdiği klinik tablo, genç erişkinlik döneminde sürekli bir işlev bozukluğuna dönüşebilir.

A grubu beta hemolitik streptokoklar dışındaki ajan patojenlerin nöropsikiyatrik belirtiler gelişimine katkıda bulunmaları olasılığı, PANDAS'lı çocuklarda A grubu beta hemolitik olmayan ajan patojenlere bağlı olarak belirtilerde ortaya çıkan alevlenme nedeniyle ileri sürülmüştür. A grubu beta hemolitik streptokoklar ilk oto-immun tepkiyi başlatmakta; ancak virüsler, bakteriler veya enfeksiyöz olmayan immünolojik yanıtlar daha sonra belirtilerdeki alevlenmeyi tetikleyebilmektedir.

Patogenezin bu modelinde konak organizmaya

ilişkin etmenler de önemlidir. Erkek olmak, belirgin şekilde bir risk etmenidir. PANDAS'lı çocukların %85'i erkeklerden oluşmaktadır. Ancak erkek çocuklarda duyarlılığın artışıdan sorumlu düzenek bilinmemektedir.

Konak organizmanın yaşı da duyarlılığı belirleyebilmektedir. Bilindiği gibi romatizmal ateş ergenlikten sonra son derece nadir görülmektedir. Ergenlikteki gelişimsel değişiklikler, çapraz reaksiyon veren oto-immüniteye duyarlılığı azaltabilir. Çocuklar 12 yaş civarında M proteinine karşı antikorlar geliştirebilmektedir. Bu nedenle ergenlikten sonra A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu sıklığında dramatik bir azalma olmaktadır.

İmmün yanıtın genetik kontrolü de PANDAS'a karşı duyarlılığın farklılaşmasına katkıda bulunabilir. Murine genetik modelleri, enfeksiyöz ajanlara verilen yanıtın türe özgü olduğunu düşündürmektedir. Farklı türler, farklı nitelik ve nicelikte yanıtlar verebilir ve çok farklı klinik sonuçlar ortaya çıkabilir. Örneğin, BALB/c faresinin M. Lepra veya S. Mansoni ile enfeksiyonuna karşı immün yanıtı şiddetlidir ve hayvanın ölümüne neden olur. Oysa benzer bir inölüasyon, C57/BL6 faresinde sınırlı enfeksiyonlara neden olur.

Ailesel etmenler de PANDAS'ın patogenezinde rol oynayabilir. A grubu beta hemolitik streptokoklarla enfekte olan bireylerin yalnızca % 2-3'ünde romatizmal ateş gelişmektedir. Oysa romatizmal ateş sıklığının genel popülasyondan çok daha yüksek olduğu "romatojenik aileler" ilk kez 1889 yılında Cheadle tarafından tanımlanmıştır. Romatizmal ateşin ailesel sıklığı dramatik olarak yüksektir. Geniş aile çalışmaları romatizmal ateşin kalıtım şeklinin ya otozomal resesif ya da otozomal dominant (sınırlı penetransı olan) olduğunu düşündürmektedir (24).

Romatizmal ateş gelişimi için risk taşıyan bireyler DR+ 8/17 olarak tanımlanmış yüzey belirteci ile ayırtedilebilirler. Bu belirteç çok büyük çalışma gruplarında test edilmiştir. Bu testin özgüllüğü (sağlıklı gönüllülerin sadece % 5-15'inde D 8/17 pozitifliği vardır) son derece yüksektir. Ayrıca bu testin duyarlılığı (yani romatizmal ateş bulunan bireyleri ayırtedebilme özelliği) da son derece yüksek olup romatizmal ateş tanımlı bireylerin % 90-% 100'ünde DR 8/17 pozitifliği vardır (25).

Swedo ve arkadaşları PANDAS tanımlı 27, Sydenham koreli 9 ve 24 sağlıklı kontrol deneğini D 8/17 pozitifliği yönünden değerlendirmişler ve her iki hasta grubunda da pozitiflik oranının (PANDAS grubunda %85; Sydenham koresi grubunda %89) sağlıklı kontrol grubundan (% 17) anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır (22). Murphy ve arkadaşları (26) OKB veya Tourette sendromu tanımlı

31 hastadan alınan kan örneklerini 21 sağlıklı kontrol deneğinin kan örnekleri ile karşılaştırmışlardır. D 8/17 olarak bilinen B lenfosit yüzey antijeni sıklığının, kontrol grubundan (sadece bir olguda D 8/17 pozitifliği vardır) anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. D 8/17 düzeyleri hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir ve obsesif-kompulsif bozukluğu olan hastaların intravenöz immunglobulin ve steroidlerle tedavisi sonucu D 8/17 antijen düzeyleri azalmaktadır (27).

PANDAS'ta hücrel immünitenin rolüne ilişkin daha ileri destek yeni bir çalışmadan gelmektedir. OKB tanımlı çocukların beyin-omurilik sıvısında hücrel immün yanıtla ilişkili sitokinler (Tip 1) saptanırken; kontrol grubunu oluşturan dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu veya şizofrenik hastalarda böyle bir bulgu saptanmamıştır (28).

D 8/17 belirteci, PANDAS'a duyarlı bireyleri ayırtedebiliyorsa; bu belirteç yalnızca bir psikiyatrik bozukluk için saptanmış ilk belirteç olmakla kalmayıp, yakın ve uzun dönemde yararlar sağlamaktadır. Kısa dönemde daha homojen araştırma hastaları tanımlanmasına olanak vermek suretiyle OKB ve Tourette sendromunun etyolojisi ve patofizyolojisine ilişkin araştırmaları ilerletecek; hastalar ve aileleri için hastalığın tanı ve gidişine ilişkin daha doğru bilgiler sağlayabilecek, bu bozukluğun patofizyolojisine yönelik tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Bu belirteç ile risk altındaki bireylerde koruyucu tedavi ile bazı kişilerde obsesif-kompulsif bozukluk veya Tourette sendromunun başlaması önenebilir.

Giedd ve arkadaşları PANDAS tanımlı 34 çocuk ile 82 sağlıklı kontrol deneğinde MR incelemesi sonucu PANDAS'lı çocuklarda bazal gangliyon çaplarının (kaudat nukleus, putamen ve globus pallidus) sağlıklı deneklere kıyasla anlamlı düzeyde daha büyük olduğunu belirlemişlerdir (29).

## Erişkin Obsesif-Kompulsif Bozukluğu

Çocukluk çağı obsesif-kompulsif bozukluğunun (en azından bir grubunda) etyopatogenezinde oto-immün sürecin önemli rol oynaması nedeniyle gözler erişkinlik dönemindeki obsesif-kompulsif bozukluğa çevrilmiştir. Doğal olarak oto-immün sürecin işlediğine işaret eden tüm bulgular belirlemeye yönelik araştırmalar yapılmıştır.

Obsesif-kompulsif bozukluk tanımlı hastaların serumlarında somatostatin-28 ve prodinorfine karşı gelişmiş antikorlar bulunmaktadır (30). Buna karşılık diğer yeni bir araştırmada obsesif-kompulsif bozukluk bulunan 13 erişkin hastanın serumlarında nörona

özgül antikörler N tipi ve P/Q tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanal antikörleri, Tip I Purkinje hücre antikörleri, Tip I ve II antinöronal nükleer antikörler, amfizinin antikörleri ve glutamik asid dekarboksilaz antikörleri ve organa özgül olmayan antikörler antinökleer antikörler, antimitokondrial antikörler ve düz kas antikörleri bulunmadığı belirlenmiştir. Bu bulgu, bir grup çocukluk obsesif-kompulsif bozukluğu ve tik bozukluğu tanılı hastada antinöronal antikörlerin varlığına işaret eden araştırma bulguları ile uyuşmamaktadır (31).

Ancak bu bulgular genel olarak OKB hastalarında ya da özelde bir grup OKB hastasında oto-immun patogeneze olasılığını reddetmez. Erişkinlerdeki OKB oto-antikörlerle ilişkili olmayabilir. Ya da OKB'den sorumlu antikörler sadece hastalığın başlangıcında geçici olarak oluşabilirler. Oysa süregelen hastalarda bu durum seropozitifliğin kaybolmasına neden olabilir. Oto-antikörlerin zamanla ortadan kalktığına en güzel örneği Tip I diabetes mellituslu hastalardaki adacık hücrelerine karşı gelişen oto-antikörlerdir. Patojenik potansiyelli oto-antikörler, OKB'de aniden veya geç başlayan belirtilerden sorumlu olan nörolojik işlev bozukluğunu başlatabilirler. Ayrıca bu araştırmalarda incelenen nörona özgül oto-antikörler, insan santral sinir sistemindeki olası oto-antijenlerden sadece az bir bölümü ile etkileşmektedir. Bu nedenle OKB'den sorumlu olabilecek oto-antikörler, günümüze dek yapılan az sayıdaki araştırmada incelenmemiş olabilir.

Hüresel bağışıklık çocukluk obsesif-kompulsif bozukluğunda önemli rol oynamaktadır. Erişkin OKB hastalarının plazma interlökin (IL)-1, IL-6, solubl IL-6 reseptör (sIL-6R) ve sIL-2R düzeyleri, sağlıklı kontrol deneklerinkinden farklıdır (32).

Çeşitli veriler, obsesif-kompulsif bozukluğun kendine özgü bir nöroanatomik zemini olduğunu göstermektedir. Doğum travması, kafa travması, epileptik bozukluk, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Sydenham koresi, progresif supranükleer felç, Gilles de la Tourette sendromu, frontal lob tümörleri, nöroakantozis, yenidoğan döneminde geçirilen hipoksi, iki taraflı kaudat enfarktler, karbonmonoksit ve mangenez zehirlenmesi, frontal lob tümörleri obsesif-kompulsif bozukluğa yol açabilmektedir (33,34). Yukarıda sözedilen durumların tümü nükleus kaudatus, putamen ve globus pallidus gibi bazal gangliyonların çeşitli bölümlerinde lezyonlar oluşturmaktadır.

Günümüze dek OKB hastalarında BT ya da MRI tekniklerinin kullanıldığı toplam 12 kontrollü araştırma yapılmıştır. Beş araştırmada OKB hastaları ile kontrol denekleri arasında herhangi bir farklılık

saptanmazken; diğer yedi incelemede OKB hastalarının kaudat nükleus ve/veya frontal loblarında patolojik tutuluş belirlenmiştir (35). Baxter ve arkadaşları pozitron emisyon tomografi (PET) kullanılarak yapılan iki araştırmada OKB hastalarında sol orbital girusta ve iki taraflı kaudat nükleuslarda metabolizma artışı saptamışlardır (36,37). Buna ek olarak tek foton emisyon tomografi (SPECT) kullanılarak yapılan dört araştırmada OKB hastalarında frontal yapılarda yüksek perfüzyon olduğu; iki araştırmada ise bazal gangliyonlarda bölgesel kan akımının azaldığı belirlenmiştir (38,39).

Görüldüğü gibi çocukluk OKB'si ile erişkin OKB olgularında BT, MRI gibi teknikler kullanılarak yapılan incelemeler ortak bir nöroanatomik zemin (bazal gangliyonlar ve prefrontal korteks) bulunduğunu göstermektedir. Hedef lezyon alanı benzer olmakla birlikte, lezyona neden olan etkenlerin benzer olması gerekmemektedir. Örneğin, anı sokması, karbonmonoksit ve mangenez zehirlenmesi, enfarktler obsesif-kompulsif bozukluğa neden olabilmektedir. Çok değişik etkenler, son ortak yol olarak obsesif-kompulsif bozukluğa yol açıyor olabilir. Bu bağlamda bazal gangliyonlar ve prefrontal korteks arasındaki iletimde işlev gören nörotransmitterler, ikinci ulak sistemler ve reseptörlerin önemli bir rolü vardır. Serotonerjik bir agonist olan m-CPP (trazodonun bir metaboliti), obsesif-kompulsif belirtilerde kısa süreli olarak alevlenmeye yol açmaktadır. Buna karşılık diğer bir serotonerjik agonist olan MK-212, obsesif-kompulsif belirtilerde veya diğer davranışlarda anlamlı bir değişiklik oluşturmamaktadır. m-CPP, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerine afinite göstermektedir. MK-212 ise temel olarak 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerine bağlanmaktadır. İki serotonerjik agonist arasındaki temel farklılık 5-HT<sub>1D</sub> reseptörüne afinite dir. Bu veriler 5-HT<sub>1D</sub> reseptör alt tipinin, obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkışında işlev görebileceğini düşündürmektedir. Nitekim bir 5-HT<sub>1D</sub> reseptör agonisti olan sumatriptan obsesif-kompulsif belirtilerde geçici fakat anlamlı bir artışa yol açmaktadır. Belki de streptokoksik enfeksiyona bağlı immün yanıtı izleyerek ortaya çıkan antinöronal antikörler 5-HT<sub>1D</sub> reseptörlerini (olasılıkla diğer nörotransmitter, ikincil ulak sistemler ve reseptörleri) etkileyerek bu reseptörlerin işlevlerini, sinyal iletimini değiştirerek obsesif-kompulsif belirtilere neden olabilir(40).

### PANDAS'ta Tedavi

PANDAS sendromunda ilaç tedavisine ilişkin ilk veriler başlangıçta olgu bildirilerine dayanmaktadır. Oto-immün süreci tamamen baskılayan ya da kesintiye

uğratan intravenöz immunglobulin, prednizon, penisilin gibi ilaçların kullanılması ve plazma değiştirilmesi (plazmaferez) gibi uygulamalar PANDAS tanılı çocuklarda akut ve belirgin bir düzelmeye oluşturmaktadır (9, 18, 27, 41-43). Prednizon ve intravenöz immunglobulin uygulanması sonucu hastalardaki klinik belirtiler ortadan kalktığı gibi; oto-immun yanıtıya bağlı yangısal reaksiyon sonucu bazal ganglionlarda ortaya çıkan değişiklikler (nükleus kaudatusta genişleme gibi) tekrar hastalık öncesi duruma geri dönmektedir (9, 18).

Romatizmal ateş ve Sydenham koresinde nüksleri önlemek üzere penisilin rutin olarak kullanılmaktadır. Sydenham koresi ve PANDAS'ın etyopatogenezindeki benzerlikler nedeniyle penisilin profilaksisi, PANDAS'lı çocuklarda streptokok enfeksiyonları önlemek suretiyle nöropsikiyatrik belirtilerin alevlenmesini önleyebilir. Bu alanda yapılan ve PANDAS tanılı 37 çocuğu kapsayan sekiz aylık, çift-kör, çapraz araştırma penisilin profilaksisinin plasebodan farklı olmadığını ortaya koymuştur (43).

PANDAS'ta intravenöz immunglobulin tedavisi ve plazma değiştirilmesinin etkinliğinden çok değişik düzenekler sorumlu olabilir. Her iki girişimin önemli immüno-modülatör etkileri olabilir. İntravenöz immunglobulin, adeta binlerce donörden alınmış Ig G havuzu gibi işlev görmektedir. İntravenöz uygulanan immunglobulin; aslında çok sayıdaki bireyin humoral immun yanıtını temsil etmektedir. Bu nedenle tüm Ig G alt sınıflarını, hem dış hem de bireyin kendi antijenleri için çok sayıdaki V-bölge özgüllüklerini kapsamaktadır. Kullanımdaki IgG'nin sağlam Fc bölgeleri vardır. Böylece dolaşımda Fc reseptörleri taşıyan hücrelere, dolaşımdaki proteinlere (kompleman, konak idyotipleri, mikrobik ürünler) bağlanabilir. Hücre yüzeyi üzerindeki Fc reseptörüne bağlanma sonucu, hücre içi sinyal iletimi ya da reseptör blokajı ile sonuçlanır. Dolaşımdaki proteinlerin Fc terminaline bağlanması sonucu yangısal uyarılar modüle edilebilir.

Plazma değiştirilmesi ya da plazmaferezis kanın, şekilli elementler ve sıvı kısım olmak üzere iki bölüme ayrılması işlemidir. Şekilli elementler tekrar dolaşıma verilir. Sıvı kısım ise fiziksel özellikleri (pH, viskozite gibi) benzer fakat bir çok doğal faktörü kapsamayan bir protein solüsyonu ile değiştirilir. Dolaşım ile dokular arasındaki dengeyi sağlamak üzere plazmaferez uygulamaları bir ya da bir kaç günlük aralıklarla seri şekilde yapılır. Plazmanın seri halde vücut dışına alınması ve yerine "biyolojik olarak etkisiz" solüsyonun konulması sonucu B lenfosit hücrelerinin reseptörleri veya Fc reseptörleri aracılığıyla hücre içi iletişimi başlatan immunglobulinler ve immünomod-

ülatör etkiler gösteren sitokinler ya da hormonların dolaşımdan temizlenmesi sağlanmış olur.

Yukarıda sözedilen ve benzeri düzenekler aracılığı ile intravenöz immunglobulin ve plazma değiştirilmesi immünomodülatör etkiler (T ve B lenfositlere ulaşan sinyalleri değiştirmek suretiyle immun yanıtları değiştirebilir) gösterebilir ya da immun repertuarı (PANDAS'ın patogenezinde önemli rol oynayan özgül ve antijenin uyardığı immun yanıtı bloke etmek suretiyle) etkileyebilir.

## SONUÇ

Bu model, PANDAS'ın farklı bir klinik sendrom olarak tanımlanmasına olanak vermektedir. Ayrıca bir kişide PANDAS'ın gelişimine yatkınlık oluşturan etmenlerin tanımlanması; klinik belirtilerin ortaya çıkmasından sorumlu yapıların ve işlevlerinin ayrıştırılmasına de olanak verir. Duyarlı konak, beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarına karşı bağışıklama yolu ile daha az duyarlı hale getirilebilir. Patojenik beta hemolitik streptokoklar ile konak organizmanın enfeksiyonu, bakterinin patojenik olmayan suşları ile konağın kolonizasyonu ya da streptokoklara karşı geliştirilmiş antimikrobik ajanlarla önenebilir. İmmun yanıt; adjuvanların, sitokinlerin veya immünomodülatörlerin uygulanması ile etkilenebilir. Patojenik oto-antikörlerin ortadan kaldırılmasına yönelik tedaviler ya da özgül nöronal halkalar veya yapıların işlevini uyarmak suretiyle son organ patolojisi önenebilir.

Çocuklukta antinöronal antikörlerin aracılık ettiği nöropsikiyatrik bozukluk modeli mükemmel olmasına ve biriken veriler ilginç olmasına karşın sorular, halen verilen yanıtlara çok üstün gelmektedir.

Antinöronal antikör pozitifliği oranı yüksek olmasına rağmen niçin çok daha fazla sayıda çocukta nöropsikiyatrik işlev bozukluğu görülmemektedir? Belirti veren çocuklar genetik ya da gelişimsel temelde bir yatkınlık mı göstermektedir?

Streptokok enfeksiyonundan sonra oluşan antikörler hangi düzenekle (lerle) obsesyonlar, hiperaktivite ve hareket bozuklukları gibi farklı belirtilere yol açmaktadır?

Antinöronal antikörler, özgül reseptörlerle etkilenebilir mi? Eğer durum böyle ise özellikle motor ve davranışsal değişikliklerden hangi reseptörler sorumludur?

Bu değişiklikler beyindeki özgül bir bölge ile mi ilişkilidir? Belki bu değişiklikler gezicidir. Böylece değişik alanların tutuluşu, değişen belirti kümelerine neden olmaktadır.

Çeşitli motor ve davranışsal sistemlerin birbirleriyle ilişkisi nasıldır?

Bu soruların yanıtları, Tourette sendromu ve obsesif-kompulsif bozuklukta işlev bozukluğu bulunan nörotransmitter sistemlerini tanımamıza ve böylece antinöronal antikörlerin aracılık etmediği obsesif-kompulsif bozukluk olgularında daha etkili

tedavi olanakları sağlayabilecektir. Bu sorulara verilecek yanıtlar, Osler'in ilk kez Sydenham koresinden iyileştikten sonra ısrarlı kompulsif davranışlar ve tikler tanımladığı olgudan bir asır sonra bu nöropsikiyatrik bozukluğun patogenezini kavramamızı sağlayacaktır.

### Kaynaklar:

1. Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington, DC, American Psychiatric Association; 1994.
2. Karno M, Golding JM, Burnam MA, Hough RL, Escobar JI, Wells KM, Boyer R. Anxiety disorders among Mexican Americans and non-Hispanic whites in Los Angeles. *J Nerv Ment Dis* 1989; 17: 202-209.
3. Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS. Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics* 1994; 93:323-326.
4. Swedo SE. Sydenham's chorea: a model of childhood auto-immune neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1994; 272: 1788-1791.
5. Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB. Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St. Vitus' dance. *Pediatrics* 1993; 91: 706-713.
6. Swedo SE, Rapaport JL, Leonard HL, Lenane MC, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescent : clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 335-341.
7. Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics* 1993; 92:39-43.
8. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M. Pediatric auto-immune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): a clinical description of the first fifty cases. 1998; 155:264-271.
9. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:307-311.
10. Asbahr FR, Negrao AB, Gentil V, Zanetta DMT, da Paz JA, Marques-Dias MJ, Kiss MH. Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescent with rheumatic fever with and without chorea: A prospective 6-month study. *Am J Psychiatry* 155: 1122-1124.
11. Kienzle GD, Breger RK, Chun RW, Zupanc ML, Sackett JF. Sydenham chorea: MR manifestations in two cases. *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 73-76.
12. Bronze MS, Dale JB. Epitopes of streptococcal M proteins that evoke antibodies that cross-react with human brain. *J Immunol* 1993; 151: 2820-2828.
13. Leckman JF, Dolnansky ES, Hardin MT. Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome: an exploratory study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29; 220-226.
14. Kurlan R, Eapen V, Stern J, McDermott MP, Robertson MM. Bilineal transmission in Tourette's syndrome families. *Neurology* 1994, 44:2336-2342.
15. Walkup JT, LaBuda MC, Singer HS, Brown J, Riddle MA, Hurko O. Family study and segregation analysis of Tourette syndrome: evidence for a mixed model of inheritance. *Am J Hum Genet* 1996; 59:684-693.
16. Kondo K, Kabasawa T. Improvement in Gilles de la Tourette syndrome after corticosteroid therapy. *Ann Neurol* 1978; 4: 387.
17. Matarazzo EB. Tourette's syndrome treated with ACTH and prednisone: report of two cases. *J Child Adolesc Psychopharm* 1992; 2; 215-226.
18. Tucker DM, Leckman JF, Scahill L. A putative post-streptococcal case of OCD with chronic tic disorder, not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:1684-1691.
19. Kurlan R. Tourette's syndrome and 'PANDAS': will the relation bear out? *Neurology* 1998; 50:1530-1534.
20. Singer HS, Giuliano JD, Hansen B, et al. Antibodies to human basal ganglia and antistreptococcal antibodies in Tourette syndrome. *Ann Neurol* 1997; 42:533. Abstract.
21. Pauls DL, Leckman JF. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: evidence for autosomal dominant transmission. *N Engl J Med* 1986; 315:993-997.
22. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB. Identification of children with pediatric auto-immune neuropsychiatric

- disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 110-112.
23. DiFazio MP, Patterson F, Morales J, Davis R. Acute myoclonus secondary to group A beta-hemolytic streptococcus infection: a PANDAS variant. *Ann Neurol* 1997; 42:521. Abstract.
  24. Gibofsky A, Khanna A, Suh E, Zabriskie JB. The genetics of rheumatic fever: relationship to streptococcal infection and autoimmune diseases. *J Rheumatol Suppl* 1991; 30:1-5.
  25. Khanna AK. Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest* 1989; 83: 1710-1716.
  26. Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW, Williams RC Jr., Ayoub EM, Dalal M, Lewis MH, Zabriskie JB. B lymphocyte antigen D 8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessional-compulsive disorder and Tourette's syndrome? *Am J Psychiatry* 1997; 154:402-407.
  27. Chapman F, Visvanathan K, Carreno-Manjarrez R, Zabriskie JB. A flow cytometric assay for D 8/17 B cell marker in patients with Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *J Immunological Methods* 1998; 219: 181-186.
  28. Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, Rapoport JL, Swedo SE, Shearer GM. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 1997; 159: 2994-2999.
  29. Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE. MRI Assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 281-283.
  30. Roy BF, Benkelfat C, Hill JL, Pierce PF, Dauphin MM, Kelly TM, Sunderland T, Weinberger DR, Breslin N. Serum antibody for somatostatin-14 and prodynorphin 209-240 in patients with obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, Alzheimer's disease, multiple sclerosis and advanced HIV infection. *Biol Psychiatry* 1994; 35:3335-344.
  31. Black JL, Lamke GT, Walikonis JE. Serologic survey of adult patients with obsessive-compulsive disorder for neuron-specific and other autoantibodies. *Psychiatry Res* 1998; 81: 371-380.
  32. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Psychoimmune investigation in obsessive-compulsive disorder: assay of plasma transferrin, IL-2 and IL-6 receptor, and IL-1 and IL-6 concentrations. *Biol Psychiatry* 1994; 30:57-60.
  33. Cummings JL, Cunningham K. Obsessive-compulsive disorder in Huntington disease. *Biol Psychiatry* 1992; 331:263-270.
  34. Stein DJ, Hollander E, Chan S, DeCaria CM, Hilal S, Liebowitz MR, Klein DF. Computed tomography and neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 1993; 50:143-150.
  35. Cottraux J, Gerard D. Neuroimaging and neuroanatomical issues in obsessive-compulsive disorder. In: Swinson RP, Antony MM, Rachman S, Richter MA, editors. *Obsessive-compulsive Disorder*. 1st ed. New York: The Guilford Press, 1998:154-180.
  36. Baxter L, Phelps M, Mazziota J, Guze B, Schwartz J, Selin C. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 211-218.
  37. Baxter L, Schwartz J, Mazziotta J., Phelps M, Pahl J, Guze B, Fairbanks L. Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed obsessive-compulsives. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1560-1563.
  38. Edmonstone Y, Austin MPP, Prentice N, Dougall N, Freeman CP, Ebmeier KP, Goodwin GM. Uptake of 99m Tc exametazime shown by single photon emission computerized tomography in obsessive-compulsive disorder compared with major depression and normal controls. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90:298-303.
  39. Lucey JV, Costta DC, Blanes TT., Buusatto GF, Pilowsky LS., Takei N, Marks IM, Ell PJ, Kerwin RW. Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder at rest: Differential correlates with obsessive-compulsive and anxious-avoidant dimensions. *Brit J Psychiatry* 1995; 167:629-634.
  40. Gross R, Sasson Y, Chopra M, Zohar J. Biological models of obsessive-compulsive disorder: The serotonin hypothesis. In: Swinson RP, Antony MM, Rachman S, Richter MA, editors. *Obsessive-compulsive disorder: Theory, research and treatment*. New York: The Guilford Press, 1998;141-153.
  41. Perlmutter SJ, Garvey MA, Castellanos X, Mittleman BB, Giedd J, Rapoport JL, Swedo SE. A case of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1592-1598.
  42. Garvey MA, Swedo SE. Sydenham's chorea. Clinical and therapeutic update. *Adv Exp Med Biol* 1997; 418: 115.
  43. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL, Witowski E, Dubbert B, Swedo SE. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. 1999; 45: 1564-1571.