

Neuropsychiatryczna ocena boreliozy

Źródło: <http://www.mentalhealthandillness.com>

dr n. med. Robert Bransfield

tlumaczenie z ang.: zgoorek 2008

Cel: ustrukturalizowany wywiad kliniczny proponowany jest jako narzędzie wspierające całościową ocenę kliniczną przy podejrzeniu późnego stadium boreliozy.

Metoda: ustrukturalizowany wywiad kliniczny powstał w wyniku połączenia doświadczenia klinicznego, przeglądu literatury fachowej i wymiany opinii z kolegami. Informacje od pacjentów w późnym stadium boreliozy neuropsychiatrycznej (*Neuropsychiatric Lyme Disease* - NPLD) wprowadzono do bazy danych, by służyły jako punkt odniesienia w diagnozie i obserwacji stanu pacjentów po zdiagnozowaniu.

Wyniki: Przy podejrzeniu późnego stadium boreliozy analiza symptomów - od szczegółowej historii po badanie stanu psychicznego - może okazać się bardzo pomocna w ogólnej ocenie klinicznej. Szczegóły zawarte zostały w niniejszym artykule.

Wniosek: Kiedy NPLD jest diagnostycznie prawdopodobna, zaleca się szczegółowy i odpowiednio ukierunkowany wywiad, badanie stanu psychicznego i założenie bazy danych symptomów występujących w NPLD. Zaleca się dalsze doskonalenie oceny oraz rozwijanie bazy danych. Jeżeli zwiększona zostanie dokładność diagnostyczna, łatwiej można będzie dojść do porozumienia pod względem zaleceń terapeutycznych.

Zadanie

W dziedzinie przewlekłej boreliozy wiele kwestii pozostaje bez odpowiedzi. Brak tych odpowiedzi wynika z naszej niemożności dokładnego diagnozowania obecności i nieobecności czynnika przyczynowego *B. burgdorferi*. Stosowane zwykle testy laboratoryjne same w sobie nie są zupełnie rzetelne i nie mogą potwierdzić diagnozy boreliozy czy jej wykluczyć (1). Kiedy jednak połączymy obecne testy laboratoryjne z bardzo dokładnym badaniem historii choroby, stanu fizycznego i psychicznego, wówczas dokładność diagnozy znacznie wzrasta. Jeżeli zwiększymy dokład-

ność diagnozowania obecności boreliozy, łatwiej będzie dojść do porozumienia pod względem zaleceń terapeutycznych. Dążąc do udoskonalenia dokładności diagnozowania, rozbudowałem system diagnozowania i obserwacji psychiatrycznej.

Tło

W zakładach psychiatrycznych rośnie liczba pacjentów z przewlekłą boreliozą (neuroboreliozą). Borelioza nie zaczyna się jednak jako choroba psychiczna. We wczesnym stadium tej choroby występują inne objawy. Później dopiero, w trakcie rozwoju choroby dominujące stają się objawy neurologiczne, poznawcze i psychiatryczne. Jeśli nie zostaną one właściwie zrozumiane, bywają potraktowane jako niespecyficzne czy wręcz dziwaczne. W rzeczywistości symptomy te mogą być całkiem specyficzne przy oczywistym podłożu fizjologicznym, jednak nazbyt często rutynowe oceny nie wystarczają do właściwej oceny takich pacjentów. Gdy ocena nie zostanie właściwie ukierunkowana, wówczas łatwo przeoczyć główne symptomy i błędnie je zdiagnozować jako zespół przewlekłego zmęczenia, fibromyalgię, stwardnienie rozsiane, toczeń, wirus Epsteina-Barr (EBV) czy inne ogólne objawy medyczne i psychiatryczne. (2). Bywają one niekiedy traktowane jako „hipochondryczne” czy „szalone”. W efekcie wielu z tych pacjentów miewa odczucie odsunięcia od podstawowego systemu opieki zdrowotnej (3, 4, 5). W ostatnich pracach doktorów Fallona i Nielsa autorzy zwracają uwagę na znaczenie elementu psychiatrycznego w boreliozie przewlekłej (2, 6, 7, 8, 9, 10).

Jako psychiatra praktykujący na terenie endemicznym dla boreliozy, przez wiele lat badałem i leczyłem wielu takich pacjentów z punktu widzenia psychiatrii. Większość z nich została wcześniej zdiagnozowana na boreliozę, a wielu uważano za wyleczonych wcześniejszą terapią antybiotykową. Chciałbym podzielić się niektórymi obserwacjami, doświadczeniem i wrażeniami z pracy w tej

populacji. Praktyka kliniczna krytycznie odnosi się do naszego globalnego rozumienia przewlekłej boreliozy (11).

Boreliozę można rozpatrywać niczym tajemniczego feniksa - jest trudna do wykrycia, a kiedy już wnika głęboko do tkanek organizmu, jeszcze trudniejsza do usunięcia (1, 11). W przypadkach późnego stadium choroby, przy obecnej technice nie można udowodnić, że *Borrelia burgdorferi* została wyleczona. Należy zachowywać stałą czujność. Lata błędnego rozpoznania, diagnozowania i nieodpowiednie leczenie tych pacjentów doprowadziły wręcz do szerzącej się epidemii przewlekłej boreliozy (12, 13, 14, 15, 16).

Co do późnego stadium boreliozy. zgodzić się można tylko w jednym - że na ten temat jest mnóstwo informacji nieścisłych. Rozbieżność opinii występuje na każdym poziomie - w publikacjach, na seminariach naukowych, w praktyce klinicznej, w mediach itd. (17, 18, 19). Część rozbieżności można traktować jako zwyczajną różnicę zdań przy podejściu naukowców do wyjątkowo złożonego problemu z bardzo różnych punktów odniesienia. Dla podniesienia temperatury dyskusji niektórzy podchodzą do takich wyników ze skrajną stronniczością. Pełne rozpoznanie tej choroby ma bowiem swoje implikacje, które mogłyby wpłynąć na: turystykę, wartość nieruchomości, inwalidztwo, zobowiązania firm ubezpieczeniowych / koordynowanej opieki zdrowotnej, odszkodowania dla pracowników, zagadnienia związane z pojazdami mechanicznymi, sprawy kryminalne i polityczne. Taka stronniczość może jednak ujemnie wpływać na opiekę nad pacjentem, finansowanie badań oraz na zagadnienia ustalania wytycznych terapii. Niektórzy spośród tych, którzy wcześniej byli nazbyt stronniczy, teraz mają trudności w potraktowaniu tej choroby z pełnym i nieskrępowanym obiektywizmem.

Jako lekarze jesteśmy odpowiedzialni za ochronę życia i jego jakości. Jedynie postawy nieustępliwe i aktywne pozwalają unikać przeszkód i podnosić jakość opieki.

Borelioza jest bez wątpienia chorobą bardzo skomplikowaną. W przypadku podobnej choroby powodowanej przez krętki - kiły - mówi się, „Znać kiłę to znać medycynę”. Jednakże znać się na boreliozie, to nie tylko znać

się na medycynie ogólnej, ale również na neurologii, psychiatrii, polityce, ekonomii i na prawie. Złożoność tej choroby i wszystkiego, co ją otacza, zmienia nasze podejście naukowe, ale też etyczne. Nie zamierzam odnosić się do wszystkich aspektów tej choroby, ale skupię się na diagnozowaniu, w szczególności zaś na diagnozie z punktu widzenia psychiatrii.

Diagnoza boreliozy, a szczególnie jej późnego stadium, jest całkowicie kliniczna (20). Musimy wrócić do podstaw. Moim zdaniem, do najbardziej istotnych komponentów badania należą tu: bardzo dokładne badanie historii (anamneza), ocena stanu psychicznego, neurologicznego i fizycznego. My, psychiatry, jesteśmy szczególnie przygotowani do stosowania tego typu badań, którego właśnie ci pacjenci potrzebują. Testy laboratoryjne, które dają bardzo kontrowersyjne wyniki, bywają pomocne, jednak interpretacja uzyskanych danych jest złożona i wymaga korelacji z objawami klinicznymi.

Najczęściej stosowane badania krwi, moczu i płynu rdzeniowego dają znaczny odsetek wyników fałszywie negatywnych w populacji neuropsychiatrycznych chorych na boreliozę (patrz dodatek: Borelioza seronegatywna).

Do pozostałych testów, które mogą być tu wykorzystane, należy P.E.T. oraz SPECT. W wynikach tomografii emisyjnej SPECT - badania przepływu krwi przez mózg, przeprowadzanej u pacjentów z boreliozą, hipoperfuzja daje niekiedy obraz sera szwajcarskiego (10).

Z mojego doświadczenia wynika, że rozmieszczenie obszarów hipoperfuzji może korelować z lokalizacją tych obszarów mózgu, w których dysfunkcje stwierdzono podczas badania klinicznego. Choć dane uzyskane z tomografii emisyjnej SPECT na ogół są rzetelne, zmiany takie nie występują u wszystkich neuropsychiatrycznych pacjentów z boreliozą.

Niektórzy chorzy mają zmiany w rezonansie magnetycznym, ale zwykle po przebytej chorobie pozostają one jeszcze przez kilka lat. Podczas wyszukiwania pacjentów bardziej podatnych na szczególnie ciężkie odmiany tej choroby, przydatne może być oznaczanie HTL tkanek (21, 22, 23). Dalsze informacje

daje nakłucie łądźwiowe (24) i badanie przewodnictwa nerwowego (EMG). Przydają się też testy psychologiczne przeprowadzane przez badacza mającego doświadczenie w ocenie boreliozy (2). Boreliozowe testy antygenów moczu oraz PCR stosowane są najczęściej przy podejrzeniu boreliozy rozsianej. Ponadto w przypadku infekcji *Borrelia burgdorferi*, klinicznie znaczące są koinfekcje z innymi czynnikami prowadzącymi do infekcji interakcyjnych. Niektóre koinfekcje są przy tym innymi chorobami odkleszczowymi, takie jak babeszjoza, ludzka ehrlichioza granulocytarna, ludzka ehrlichioza monocytarna itd. Występują tu również inne koinfekcje, nieodkleszczowe, takie jak wirus cytomegalii (CMV), paciorkowiec itd. Żaden z tych testów nie wyklucza jednak diagnozy boreliozy.

Wielu kolegów internistów uważa ocenę tej choroby za wysoce frustrującą w porównaniu z innymi, które dają tzw. „obiektywne” wyniki. Zarówno w psychiatrii jak i w podstawowej opiece zdrowotnej, jesteśmy przygotowani do starcia z szarą strefą kryteriów diagnostycznych, gdzie umiejętne przeprowadzenie wywiadu może potwierdzić ważność symptomów subiektywnych. Zgadza się w dużej mierze z opinią Sir William Oslera – „Jeżeli wystarczająco długo słuchasz, pacjent sam da ci odpowiedź”. W tej diagnozie efektywna komunikacja z pacjentem jest wyjątkowo ważna.

Uważamy, że w boreliozie występuje większa liczba symptomów obiektywnych, niż zazwyczaj napotykamy w innych zaburzeniach umysłowych. Ostatnio występuje niewłaściwa tendencja do traktowania tak zwanych „obiektywnych” oznak i objawów jako bardziej istotnych niż „subiektywne”. Często testy maszynowe czy laboratoryjne postrzegane są jako nadające ważność oznakom „obiektywnym”. Wiele tych „obiektywnych” testów ma niewielkie znaczenie i bywa oparte na wątpliwych technologiach, błędnych założeniach i wątpliwej logice.

Z drugiej zaś strony, skargi „subiektywne” niekiedy traktowane są z nadmierną podejrzliwością. Jeżeli wiarygodny pacjent opisuje symptom, stanowiący wyzwanie dla naszych możliwości medycznych, błędem jest zakła-

dać bez odpowiednich dowodów, że kłamie, ma urojenia czy objawy hipochondrii.

Starając się wytworzyć pewną przewidywalność, wiara w książkę z przepisami medycznymi dała nam receptę na nieszczęście. Algorytmy należy traktować jako przybory szkolne i zaledwie wstępne wytyczne, zaś nigdy nie należy przypisywać im większego znaczenia od szczegółowego i dokładnego badania oraz zdrowego osądu klinicznego. Jako lekarze, winniśmy jesteśmy pacjentom zaangażowanie własnej odwagi - nigdy nie podciągajmy rzetelnego osądu klinicznego pod ściśle wytyczne.

Rozpatrując diagnozę boreliozy, należy dokonać rozróżnienia pomiędzy następującymi grupami:

1. Nigdy wcześniej nie zarażony przez *B. burgdorferi*.
2. Zarażony przez bakterie boreliozopodobne (np. inne krętki).
3. Zarażony przez *B. burgdorferi* i wykazuje:
 - przebieg subkliniczny
 - przebieg minimalnie się samoograniczający
 - stadium wczesne
 - stadium rozsiane
4. Zarażony, nigdy nie wykazujący późnego stadium choroby, a obecnie wyleczony lub w stanie remisji.
5. Zarażony, manifestujący późne stadium choroby oraz:
 - uprzednio nigdy nie diagnozowany jako chory na boreliozę;
 - uprzednio diagnozowany i leczony przy:
 - a. możliwym wyleczeniu
 - b. remisji
 - c. stopniowej progresji objawów boreliozy;
 - d. wykazujący zaburzenia nie związane z zakażeniem boreliozą;
 - e. progresja objawów boreliozy ze współwystępowaniem innej choroby (chorób).

Późne stadium boreliozy neuropsychiatrycznej najlepiej można określić jako rozsianą i postępującą (przeważnie podkorową) encefalopatię. Badania na zwierzętach oraz autopsje przyczyniły się do naszego rozumienia tego

procesu chorobowego (25, 26, 27, 28). W miarę postępowania choroby pojawiają się inne symptomy, coraz bardziej się nasilające.

Można je podzielić w zależności od miejsca uszkodzenia na następujące kategorie:

1. pień mózgu

- symptomy dysfunkcji nerwów czaszkowych
- objawy wegetatywne. Dystonia wegetatywna może być wynikiem zaburzeń funkcji pnia mózgu, zakłóceń pracy innych części autonomicznego systemu nerwowego, czy patologii narządu docelowego - np.: migrena, dysregulacja temperatury, dysfunkcje seksualne, wrażliwość na światło, wypadanie płątka zastawki dwudzielnej, nieregularne tętno, niedociśnienie tętnicze, astma, niezbyt żołądka bez wrzodów, zespół jelita drażliwego i zaburzenia czynności pęcherza.
- Objawy hormonalne: w wyniku zaburzeń czynności podwzgórza czy patologii gruczołów obwodowych, np. zaburzenie czynności tarczycy, zaburzenia regulacji osi podwzgórza – przysadka – nadnercza, zanik funkcjonowania hormonów płciowych, hipoglikemia.
- Syndrom rozkojarzenia w bardzo późnym stadium choroby)
- Zespoły mózdkowe.

2. Układ limbiczny, twór siatkowaty, jądro migdałowe

- zmienna uwaga, zaburzenia emocjonalne i zachowawcze;
- zespoły zaburzeń psychicznych;

3. korowe (mogą wynikać z zaburzeń korowych lub występujących w jądrach podkorowych

- zaburzenia osobowości (signature syndroms)
- trudności kojarzenia

4. Neuropatia obwodowa

Wywiad ustrukturalizowany

Podczas badania pacjenta zalecam wykonanie następującego ustrukturalizowanego wywiadu. Stwierdziłem, że jest on bardzo pomocny i bardzo ekonomiczny w ocenie możliwości

boreliozy neuropsychiatrycznej. Stopniowo rozwijałem tę metodę badania w trakcie wywiadów z wieloma chorymi na neuroboreliozę. Ponieważ pacjenci ci mają liczne dolegliwości, pogarszające efektywny kontakt, nie możemy oczekiwać od nich chęci do udzielania odpowiednich informacji. Dlatego musimy metodycznie zadawać odpowiednie pytania i w ten sposób zdobyć dokładną wiedzę o historii choroby. Dokładność tego badania w połączeniu z porządną oceną kliniczną pomaga różnicować pacjentów na tych, którzy mogli mieć boreliozę, tych którzy mogą mieć remisję, tych wykazujących aktywne objawy choroby oraz tych, którzy są w nieco podobnym stanie. Jeśli diagnoza jest niejasna, sugeruję późniejsze powtórzenie badania stwierdzające, czy dane objawy narastają, są stabilne czy ustępują. Badanie powinno być też powtarzane w trakcie i po terapii w celu dalszego śledzenia stanu pacjenta.

W wywiadzie ustrukturalizowanym po lewej stronie znajduje się baza danych każdej pozycji. Pierwsza kolumna bazy danych przedstawia występowanie danego symptomu w oparciu o historię choroby poprzedzającą infekcję i służy do celów kontrolnych.

Druga kolumna pokazuje występowanie tych symptomów w danej populacji po infekcji w przypadkach znaczących danych klinicznych i laboratoryjnych. Nadal kompletuję tę bazę danych.

Wśród wielu pacjentów z boreliozą, z którymi się stykałem, są dzieci, młodzież i młodzi dorośli. Traktując ich jako jedną grupę starałem się ustalić, czy w stanie przedchorobowym byli oni zdrowsi niż średnia, zarówno umysłowo, jak fizycznie.

To jest choroba, która częściej atakuje ludzi „kochających życie” (29) - młodych, zdrowych i aktywnych, którzy bardziej angażują się w zajęcia na powietrzu, szczególnie mieszkających na terenach podmiejskich i na wsi. Wielu z nich stwierdza, że nigdy wcześniej nie chorowało na żadną poważniejszą chorobę aż do zaatakowania przez chorobę z Lyme. Po zachorowaniu większość pacjentów stwierdza, że już uprzednio diagnozowano u nich boreliozę i uważało się za wyleczonych za pomocą wcześniejszej standardowej terapii antybiotykowej. W następstwie symptomy postę-

powwały wraz z narastającymi objawami poz nawczymi, psychiatrycznymi i neurologicznymi.

Większość tych pacjentów w którymś etapie choroby miało pozytywne wyniki testów. Niektórzy nie byli seropozytywni aż do podjęcia leczenia. Niektórzy byli seronegatywni, co powodowało znaczne opóźnienie podjęcia leczenia i rozwój większej liczby objawów bardziej zróżnicowanych. Z porównania tych objawów wynika, że ich pojawienie się nie wykazuje znacznej różnicy pomiędzy pacjentami bardzo seropozytywnymi (niektórzy nawet oddawali krew odpłatnie do laboratoriów, gdzie była wykorzystywana jako element porównawczy), a pacjentami o umiarkowanych wynikach laboratoryjnych oraz z grupy seronegatywnej. Im dłuższy jest czas pomiędzy

pierwotną infekcją a efektywną terapią, tym gorsze są rokowania.

Część objawów jest bardziej specyficzna od innych. Jako punkt odniesienia bardzo przydatna jest kontrolna baza danych. Patrząc na profil pacjenta i porównując go z bazą danych, można stwierdzić, że niektóre objawy są bardziej dominujące, a inne mniej. Objawy oznaczone gwiazdką korelują z dużą wagą diagnostyczną. Każdy pojedynczy symptom może wystąpić w innych chorobach, ale grupa symptomów w połączeniu z naszą pełną znajomością psychiatrii, neurologii i medycyny pomaga w postawieniu prawidłowej diagnozy. Pacjenci z neuroboreliozą wykazują znaczną ilość odpowiedzi pozytywnych. Pacjenci z inną diagnozą nie wykazują znaczącej ilości reakcji odpowiedzi pozytywnych.

Neuropsychiatryczna ocena boreliozy - formularz oceny

Ocena

Przegląd pozycji wywiadu

Przegląd wszystkich kolejnych pozycji znajduje się na schemacie technologicznym. Niektóre z nich są oczywiste, podczas gdy inne wymagają wyjaśnienia.

Nawracający rumień wędrujący (*Erythema migrans*) czasami występuje u pacjentów z boreliozą chroniczną i jest znaczący diagnostycznie. W rzadkich przypadkach ospa wietrzna i inne okoliczności powodują pierścieniowy odczyn miejscowy o charakterze rumienia wędrującego. Na przykład, pacjenci z chroniczną boreliozą, którzy zarazili się ospą wietrzną, niekiedy wykazują pierścienie wokół wykwitów skórnych ospy.

Objawy poznawcze są szczególnie godne uwagi przy podejrzeniu neuroboreliozy. Gdy staramy się skorelować wyniki tomografii SPECT czy PET z obszarami niedoborów wykazywanymi w badaniu klinicznym, niedobory poznawcze są łatwiejsze do zlokalizowania od emocjonalnych. Wielu takich pacjentów prezentuje historię nabytego zaburzenia koncentracji uwagi. Istotna jest też nadwrażliwość na bodźce słuchowe.

Zaburzenia pamięci bardziej selektywnie objawiają się w pamięci roboczej, pamięci krótkoterminowej, w zwolnieniu przypomina-

nia i w pamięci ciągłej (2). Pamięć długoterminowa najważniejszych informacji do ataku encefalopatii zazwyczaj zostaje względnie zachowana aż do końcowej fazy choroby. Błędy w kodowaniu szlaków pamięciowych czasami współistnieją z tworzeniem fałszywych wspomnień, z których część powstaje w trakcie epizodów dysocjacyjnych.

Przestrzenna pamięć robocza może się pogarszać, np. pacjenci mogą mieć trudności w orientacji przestrzennej, gdzie w ich domu są drzwi frontowe a gdzie tylne. Pewien pacjent doznał ataku panicznego lęku, kiedy zgubił się we własnym garażu, tracąc orientację w rozmieszczeniu drzwi.

Zwolnienie wyszukiwania manifestuje się w ten sposób, że pacjenci po omacku szukają słów, imion i nazwisk. W późniejszym stadium choroby mają też trudności z przypomnieniem sobie sekwencji motorycznych (2, 30), np. odtworzenie kolejnych etapów potrzebnych do zawiązania sznurowadeł. Potrafią zawiązać sznurowadła, ale muszą zastanawiać się nad każdym kolejnym ruchem.

Wielu pacjentów z boreliozą stwierdza: „czuję się, jakbym stał się dyslektykiem.” Pogorszenie czytania ze zrozumieniem stanowi wczesną oznakę, później dopiero występują trudności ze zrozumieniem słuchowym. U niektórych pacjentów pojawia się nabyte my-

lenie stron lewej/prawej, co okazuje się nabytym syndromem Gerstmana czy też jego wariantem. Chorzy mają problemy z liczeniem, często uskarżają się na błędy przy próbach przeliczenia stanu własnego konta.

Bardzo znaczącym problemem bywają zaburzenia płynności mowy. Podczas przeprowadzania wywiadu z takimi pacjentami jest to niewątpliwie symptom wyraźnie widoczny. U wielu pacjentów pojawia się jąkanie, którego występowanie może korelować z zakłóceniami lewego jądra ogoniastego/prążkowiec. Znaczącym objawem jest zniekształcenie mowy, które może prowadzić do fałszywego wrażenia, że pacjenci są pod wpływem zatrucia (alkoholem, narkotykami), co może powodować kłopoty w prowadzeniu samochodu.

Pogarsza się charakter pisma, co można stwierdzić przez porównanie jego próbek. Ataksja wzrokowa (41) to inny ważny element badania. Może to być ataksja bilateralna lub jednostronna. Jest to górna funkcja górnego płata ciemieniowego pociągająca za sobą kontralateralną. W przypadku wystąpienia tego objawu pacjenci mają kłopot z trafianiem, mogą zderzać się z drzwiami, niewłaściwie kłaść przedmioty i mieć problemy z jazdą w dużym natężeniu ruchu.

Agnozja należy do objawów pojawiających się późno. Pewna pacjentka nie była w stanie rozpoznać na parkingu własnego samochodu. Po zastosowaniu terapii antybiotykiem podawanym dożylnie mogła rozpoznać swój samochód, ale nie potrafiła stwierdzić, który klucz służy do otwarcia auta, a który je uruchamia. Niektórzy pacjenci wykazują niechęć, narzucając się wyobrażenia natury na ogół agresywnej, a niekiedy seksualnej czy innej. Zdarzają się wyobrażenia związane z zabójstwem. Halucynacje te są odmienne niż występujące zwykle w schizofrenii. Halucynacje w neuroboreliozy są skorelowane z większym poczuciem rzeczywistości.

Funkcje wykonawcze i procesy myślowe bardzo się pogarszają u pacjentów z boreliozą. To znacznie przyczynia się do niesprawności u chorych, szczególnie u tych, którzy przy normalnych możliwościach zawodowych przyzwyczajeni byli do robienia pięciu rzeczy naraz. Niewielkie obniżenie wydolności u pacjenta, którego cechował wysoki poziom od-

powiedzialności, może w efekcie doprowadzić do poważnych konsekwencji. Zmniejszenie możliwości poznawczych, zwykle określane jako „mgła umysłowa”, jest objawem opisywanym przez pacjentów najczęściej. Różni się ono zasadniczo od osłabienia koncentracji występującego w depresji klinicznej. Mgła umysłowa polega na spowolnieniu i utrudnieniu samego myślenia. Pacjenci opisują to odczucie, jakby procesy myślowe spowijała mgła.

Objawy emocjonalne i zaburzenia zachowania spowodowane przez boreliozę są trudniejsze do zrozumienia od osłabienia poznawczego. Przyjrzyjmy się najpierw fizjologii emocji. Poszczególne funkcje emocjonalne mają hierarchię wzbudzania, obejmującą szlaki pobudzające, szlaki tłumiące oraz hierarchię ośrodków modulacji. Podstawową hierarchią jest kora przedczołowa, obszary kojarzeniowe, struktury limbiczne oraz pień mózgu – podwzgórze.

Encefalopatia w boreliozy może skutkować dysfunkcją ośrodków modulacji, szlaków tłumiących i szlaków pobudzających. Doświadczenia własne, badania na zwierzętach i testy wyobraźni prowadzą do zrozumienia tego zagadnienia. Objawy występujące w neuroboreliozy niekiedy są natury emocjonalnej i obejmują zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, depresję oraz agresję, napady panicznego lęku i inne zaburzenia lękowe pod postacią fobii.

Biorąc pod uwagę objawy zaburzeń zachowania, pacjenci tacy mogą nagle mieć impulsy samobójcze – zanotowano udane samobójstwa przypisywane boreliozy. U części tych pacjentów pojawiają się mordercze wyobrażenia impulsy i zachowania. Niektórzy dorośli pacjenci opisują zmagania z tymi wyobrażeniami i nieuleganiem im.

Wśród pacjentów ulegającym impulsom morderczym najczęściej zdarza się dziecko atakujące siostrę lub brata. Niekiedy u chorych występują epizody dysocjacyjne z towarzyszącymi sporadycznymi zachowaniami agresywnymi i niepamięcią.

Natęctwa towarzyszą próbie kompensacji zaburzeń pamięci. Neuroborelioza potrafi naśladować liczne znane objawy psychiatryczne. Trudne może okazać się odróżnienie boreliozy od choroby afektywnej dwubiegunowej

z szybką zmianą faz czy też od zespołu stresu pourazowego (PTSD).

Powszechne są zaburzenia jedzenia. Pacjenci tacy stale albo przybierają na wadze, albo tracą wagę. Zdarza się czasami bardzo duży przybór wagi.

Objawy neurologiczne zostały już uprzednio uznane jako element boreliozy (31-46). Uszkodzenia nerwów czaszkowych pojawiają się wcześniej, niż obserwuje się zmiany poznawcze, a ponownie mogą się nasilić w późniejszym przebiegu choroby. Zdarza się, że dysfunkcje pojedynczego nerwu czaszkowego są bardziej ewidentne pod koniec dnia, kiedy pacjent jest zmęczony i powodują np. podwójne widzenie, nieposkromiony apetyt lub utratę zdolności mówienia.

Duże napady padaczkowe z drgawkami najczęściej występują w przypadkach boreliozy wrodzonej, zaś złożone ataki częściowe występują w znacznym procencie innych pacjentów z neuroboreliozą. Ataki te można skutecznie opanować za pomocą leków przeciwpadaczkowych połączonych z antybiotykami.

Część objawów neurologicznych jest powszechna, jak np. uczucie odrętwienia, mrowienie, zaburzenia czucia, palenie, osłabienie, drżenia, zrywania miokloniczne, kręcz szyi i omdlenia. Ataksja jest powszechna u tych pacjentów, którzy są zazwyczaj niezgrabni w ruchach, co często prowadzi do wypadków. Miotonia nie jest powszechna, ale stwierdziłem ją u paru pacjentów; zespół Parkinsona wywołany przez boreliozę również może wystąpić, jednak zdarza się wyjątkowo. U części pacjentów z wieloletnią boreliozą występują przepukliny jąder miazdżystych krążków międzykręgowych (dyskopatie). Przypuszczam, choć nie mogę tego udowodnić, że występuje tu pewien związek pomiędzy boreliozą a przepukliną jądra miazdżystego krążka międzykręgowego.

Odczucie palenia i pieczenia skóry jest specyficzne dla neuroboreliozy, ale występuje również w infekcjach opryszczkowych. Chory opisuje wrażenie, jakby lutownicą wypalano mu skórę. Może pojawiać się ono w różnych częściach ciała. U niektórych pacjentów palenie migruje, a u innych pozostaje w jednym obszarze. Od objawów tych uwalniają antybiotyki i leki przeciwdrgawkowe.

Bóle stawów, opuchnięcia i uczucie napięcia, ew. sztywność, stanowiące wczesne objawy boreliozy, na ogół są skuteczniej leczone niż objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Najczęściej dotknięte są nimi stawy kolanowe (47). Bóle kości jako wynik zapalenia okostnej atakują pewien rodzaj kości, np. piszczele. Okostna jest w badaniu gąbczasta. Chroniczne zmęczenie i fibromyalgia mogą być uważane za elementy choroby z Lyme (48). Oczywiście, oba te zespoły równie dobrze mogą być wywołane przez inne przyczyny. U tych pacjentów spotyka się niekiedy zapalenie chrząstki ucha (*chondritis*) i nosa oraz zapalenie chrząstek żebrowych (*costochondritis*).

Objawy kardiologiczne (49-57) we wczesnym stadium choroby bywają dość wydatne, choć najczęściej są to naprzemiennie epizody przyspieszonego pulsu i bradykardii (rzadko skurczu). W niektórych przypadkach uszkodzenia układu przewodzącego mogą doprowadzić do śmierci. Inne komplikacje sercowe, w tym kardiomiopatia, mogą być późną manifestacją choroby.

Typowe są zaburzenia czynności pęcherza. U pacjentów z przewlekłą boreliozą często zaczynają się pojawiać liczne problemy dotyczące autonomicznego układu nerwowego, które uprzednio przed atakiem tej choroby nie występowały.

Najbardziej typowa jest nietolerancja alkoholu, wielu pacjentów postanawia „Nigdy więcej nie będę już pić”. Inne objawy fizyczne bywają całkiem nietypowe.

Reakcja Jarisha Herxheimera pojawia się wówczas, gdy antybiotyki dają efekt terapeutyczny. Może to być pogorszenie objawów, w tym: zapalenie okostnej, symptomy poznawcze i psychiatryczne. W trakcie reakcji Herxheimera niektórzy pacjenci stają się bardzo impulsywni, agresywni, mają skłonności do depresji, a nawet samobójstwa i w tym okresie często wymagają ścisłego monitorowania.

Progresja symptomów jest ważnym kryterium. Przy pracy z takimi pacjentami oczywista staje się typowość wzorców pojawiania się różnych objawów w różnej kolejności.

To kryterium przyjmujemy, kiedy symptomy pojawiają się w kolejności znanej z rozwoju boreliozy, np. zaczyna się od ukąszenia

kleszcza, potem okrągły rumień połączony z objawami grypopodobnymi, następnie pojawiają się objawy rozsiane, takie jak bóle stawów. Występują objawy ze strony nerwów czaszkowych. Później następuje rozwój objawów poznawczych stopniowo narastający w czasie. Następnie rozwijają się późne objawy psychiatryczne połączone z nasileniem objawów poznawczych i neurologicznych.

Nie u każdego pacjenta występują wszystkie etapy. Chociaż dają się zauważyć liczne podobieństwa, nie ma dwóch pacjentów wykazujących dokładnie takie same objawy; przy tym występuje wiele wariantów objawiania się tej choroby. Są dane wykazujące, że różne grupy objawów należy kojarzyć z różnymi szczepami bakterii, przy czym występuje wiele wariantów manifestacji tej choroby.

Po zakończeniu wywiadu i ustaleniu odpowiednich badań stanu umysłowego, neurologicznego i fizycznego, jeszcze raz rewidujemy model zaburzenia u pacjenta. Niektóre objawy trudno jest zlokalizować, np. czy u danego pacjenta pewna wrażliwość jest wynikiem podrażnienia opon mózgowych, zapalenia rogówki oka, zapalenia tęczówki, zapalenia nerwu czaszkowego, pnia mózgu, dysautonomii czy też jakiejś innej patologii?

Podobne pytania pojawiają się przy rozpatrywaniu wszelkich innych objawów. Szerokie spektrum symptomów ułatwia postawienie diagnozy. Czy te symptomy dadzą się wyjaśnić jakąkolwiek inną przyczyną? Czy występuje jakaś inna choroba towarzysząca?

Rola psychiatry w leczeniu

Chociaż główny temat tego artykułu stanowi diagnoza, chciałbym dodać parę słów o roli psychiatrii w leczeniu neuroboreliozy. Skuteczne leczenie objawów psychiatrycznych u tych pacjentów pomaga poprawić ogólne rokowania i zmniejszyć zapotrzebowanie chorych na antybiotyki. Przyjrzyjmy się fizjologii.

W stanie stresu zasoby organizmu przekierowane są z funkcji immunologicznych i regeneracyjnych na zwalczanie tego stresu (58). Jeżeli więc zmniejszymy objawy stresu, organizm przeznaczy więcej sił na funkcje immunologiczne i regeneracyjne. Zatem leczenie zaburzeń snu, depresji, niepokoju, ADD

(*Attention Deficit Disorder* - zaburzenia uwagi) itp. związanych z neuroboreliożą, pomaga w powrocie chorego do zdrowia.

Szczególnie ważne jest leczenie zaburzeń snu. Chroniczne zmęczenie i fibromyalgia, wynikające z boreliozy lub nie, związane są z deficytem fazy snu NREM (*Non-REM*), zwanej także snem wolnofalowym - *Slow-Wave Sleep* (62). Poprawa jakości snu, szczególnie właśnie snu wolnofalowego, jest ściśle skorelowana ze zmniejszeniem takich objawów boreliozy, jak chroniczne zmęczenie i fibromyalgia, co z kolei poprawia ogólne prognozy.

W łagodniejszych przypadkach leczenie psychiatryczne może doprowadzić do pełnej remisji. W dotkliwszych przypadkach takie leczenie jest jedynie stratą czasu i stopniowo traci swą skuteczność wraz z rozwojem infekcji, a objawy psychiatryczne stają się coraz trudniejsze w leczeniu. W przypadku takiego przebiegu należy połączyć antybiotyki i inne terapie z leczeniem psychiatrycznym. Niektórzy pacjenci wyraźnie wymagają zwiększonej i powtarzanej antybiotykoterapii (1, 59, 60). Chociaż niekiedy stwierdzano, że większość chorych odpowiada na tradycyjną antybiotykoterapię, widziałem wielu pacjentów wykazujących niedostateczną reakcję na takie leczenie, a niektórzy lepiej reagowali na bardziej agresywną, ściśle monitorowaną antybiotykoterapię.

Jak w każdej terapii, ordynowanie antybiotyków w konkretnym przypadku wymaga rozważenia korzyści i skutków takiej decyzji. Skuteczne leczenie osiąga się często antybiotykami podanymi domięśniowo i dożylnie, niekiedy przez dłuższy okres czasu. Dobrze wiadomo, że takie leczenie niesie z sobą potencjalne ryzyko, więc niezbędna tu jest dokładna ocena ryzyka i korzyści. Decyzja taka może być podejmowana tylko przez lekarzy bardzo odpowiedzialnych, którzy osobiście zbadali pacjenta i którzy mają odpowiednią wiedzę na temat tej choroby i metod leczenia.

Inne terapie obejmują podejście dietetyczne i ćwiczenia fizyczne. Tlenowa terapia hiperbaryczna także prezentuje potencjalne możliwości leczenia boreliozy. Obecnie powszechne jest przypuszczenie, że wiele objawów występujących w boreliozie rozsianej wynika ze stanów zapalnych, nie z aktywnej

infekcji. Nawet gdy oczywiste jest, że występują pewne objawy zapalne (61), trudno zaakceptować ten pogląd jako wyjaśnienie większości postępujących objawów u tych pacjentów. Reakcja Jarisha Herxheimera pojawia się jako stan z definicji zapalny i ustępujący dosyć szybko po przerwaniu antybiotykoterapii. Wiele objawów postrzeganych jako „zapalne” ustępuje po leczeniu antybiotykami. Rozpoznanie zapalenia niesie ze sobą pewne ryzyko przepisania steroidów, które mogą zwiększyć rozwój aktywnej infekcji.

Jak w przypadku wielu innych niewidocznych dolegliwości, wielu pacjentów z chroniczną chorobą czuje się wykluczonych po napiętnowaniu i wytykaniu przez tych, którzy nie potrafią ich zrozumieć, czy są z jakichś powodów do nich uprzedzeni. Neuropsychiatryczni pacjenci z neuroboreliozą są poszkodowani podwójnie - z powodu boreliozy i z powodu zaburzeń mentalnych. Niektórzy chorzy walczą z chorobą przy braku wsparcia ze strony rodziny, przychodni oraz firm ubezpieczeniowych. W takich warunkach poziom stresu znacznie wzrasta i postęp choroby ma tendencje wzrostowe.

Możemy towarzyszyć pacjentom w zrozumieniu natury tego stanu, rozwiązaniu konfliktu i skierowaniu uwagi na pomoc w uzyskaniu opinii orzecznich. Borelioza jest chorobą, która dla opieki zdrowotnej okazuje się być katastrofą. Krytyczne jest wczesne skuteczne leczenie. Metody ograniczania kosztów metodą krótkotrwałej opieki medycznej skutkują bardzo wysokim wzrostem kosztów pośrednich i bezpośrednich. Większość kosztów pośrednich zostaje przesunięta na całe społeczeństwo.

Chcę to podkreślić, gdyż widziałem aż nadto wiele przypadków młodych ludzi, którym odmawia się leczenia. Ich stan się pogarsza, występują kolejne objawy, rosną wydatki na leczenie, w niektórych przypadkach prowadzi to nawet do trwałego inwalidztwa. Ponadto koszty ludzkie, dodatkowe koszty opieki zdrowotnej i koszty inwalidztwa przenoszone są na społeczeństwo za pośrednictwem szeregu programów finansowanych z podatków publicznych. W przypadku tej choroby konieczna jest przede wszystkim zmiana orzecznictwa.

Nakłady na przyszłe badania naukowe

Reasumując, doświadczenie z neuroboreliozą doprowadziło mnie do sformułowania pytania - ile zaburzeń umysłowych zostało wywołanych przez proces chronicznej infekcji? Tkanina systemu nerwowego ma embriologiczne pochodzenie ektodermalne i wykazuje podobieństwo do skóry, również będącej pochodzenia ektodermalnego. Opryszczki pozostają uśpione wewnątrz skóry przez długi czas i objawiają się dopiero podczas stresu, który wywołuje opryszczkę wargi.

Czy podobne procesy mogą mieć miejsce w ośrodkowym systemie nerwowym w wyniku tego czy innych czynników zakaźnych? Czy ekspansywny rumień *Erythema migrans* występuje również w ośrodkowym systemie nerwowym, jak to robi w skórze? Dlaczego u jednych ta choroba przebiega łagodnie, podczas gdy u innych złośliwie?

Drobnoustroje ewoluują szybciej niż ludzie, dlatego zawsze będą istniały choroby infekcyjne. Wiele mało poznanych chorób oka-

zywało się później chorobami o podłożu infekcyjnym. Czynniki zakaźne stale się rozwijają. Poznajemy nowe organizmy i odkrywamy nowe możliwości u już poznanych. W miarę rozwoju nowych środków terapeutycznych, drobnoustroje rozwijają obronę przeciw tym metodom. Obserwuje się narastające problemy z leczeniem chorób zakaźnych ludzi i zwierząt.

Dlaczego? Czyżbyśmy stracili grunt w tej „wojnie oręża”? Czy wynika to ze zwiększonego napromieniowania nawet odległych części globu? Czy jest to naturalny cykl choroby zakaźnej? Czy jest to efekt ogólnego wyniszczania środowiska? Czy nieodpowiedzialne stosowanie techniki ma w tym swój udział?

Dlaczego borelioza tak się obecnie rozposzechnia? Jaka część tego, co określamy „boreliozą” należy do innych chorób zakaźnych? Czy niektórzy z tych pacjentów mogli być zarażeni seronegatywną kiłą? Co możemy

zrobić, aby w swoim otoczeniu zmniejszyć liczbę zakażonych kleszczy?

Studia nad tą chorobą przynoszą więcej pytań niż odpowiedzi. Zacierają się granice pomiędzy psychiatrią a innymi gałęziami medycyny. Choroba ta stała się wyzwaniem dla naszego potencjału etycznego. Musimy go rozwijać, mając otwarty umysł podczas bardzo uważnego słuchania pacjentów.

Wnioski

W przypadkach, kiedy neuroborelioza jest diagnostycznie prawdopodobna, zaleca się wywiad nastawiony na tę diagnozę i stałe badanie wszelkich zmian stanu zdrowia. Taki system śledzący winien towarzyszyć podejmowaniu decyzji klinicznych oraz badaniom naukowym. Baza danych założona od pewnego punktu odniesienia, musi być stale aktualizowana.

Bibliografia:

1. Liegner Kenneth B: *Lyme Disease; The Sensible Pursuit of Answers*. Journal of Clinical Microbiology, August 1993, p. 1961-1963
2. Fallon BA, Rissenberg M, Liegner KB, Coyle PK, Niels JA, Bransfield RC: Neuropsychiatric Lyme Disease Symposium: American Psychiatric Association Annual Meeting, May 9, 1996
3. Knarr J: Lyme Disease patients to hold rally in Trenton; Burlington County Record, October 10, 1995
4. Abraham L: Ticked Off: Health, March/April 1995
5. LeBourdais E: Activists decry physician disinterest in Lyme Disease during Vancouver conference; Canadian Medical Association Journal, Sept. 15, 1995, 153 (6) : 822-824
6. Fallon BA, Niels JA, Burrassano JJ, Liegner KB, DelBene D, Liebowitz MR: *The Neuropsychiatric Manifestations of Lyme Borreliosis*: Psychiatric Quarterly, vol. 63, no. 1, Spring 1992
7. Fallon BA, Niels JA, Parsons B, Liebowitz MR, Klein DF: *Psychiatric Manifestations of Lyme Borreliosis*: J Clinical Psychiatry, 54:7 July 1993
8. Fallon BA, Niels JA: *Lyme Disease: a Neuropsychiatric Illness*: Am J Psychiatry, Nov 1994, 151 (11) : 1571-1583
9. Fallon BA, Schwartzberg M, Bransfield RC, Zimmerman B, Scotti A, Webber CA, Liebowitz MR: *Late-Stage Neuropsychiatric Lyme Borreliosis, Differential Diagnosis and Treatment*: Psychosomatics 1995 May-Jun; 36 (3) : 295-300
10. Fallon BA, Das S, Plutchok JJ, Tager F, Liegner K, Van Heertum R: *Functional brain imaging and neuropsychiatric testing in Lyme disease*. Clin Infect Dis Jul 1997; 25 Suppl 1: S57-S63
11. Liegner KA: *B. burgdorferi-Seek and Ye Shall Find, Expanding the Envelope*: J Spirochetal and Tick-Borne Diseases, vol. 1, no. 4, 1994
12. Vanderhoof IT, Vanderhoof-Forschner KMB: *Lyme Disease: The Cost to Society: Contingencies* Jan/Feb 1993 p 422-48
13. Pachner AR: *Neurological Manifestations of Lyme Disease, The New „Great Imitator”*: Infectious Disease; 11 Suppl 6 : S1482-1486; 1989
14. Pies R: *Clinical Puzzles in Medical Psychiatry, the New „Great Imitator”*: Psychiatric Times p34, July 1994
15. Steinberg SH, Strickland GT, Pena C, Israel E: *Lyme Disease Surveillance in Md.*, 1992 Ann Epidemiol 1996 Jan; 6 (1) :24-29
16. Coyle BS, Strickland GT, Liang YY, Pena C, McCarter R, Israel E: *The Public Health Impact of Lyme disease in Md.*; J Infect Dis 1996 May; 173 (5) :1260-1262
17. Sigal LH: *Lyme Disease Overdiagnosis: Causes and Cure*: Hosp Prac, May 15, 1996, p. 12-27

18. Bransfield RC: *The Diagnosis of Lyme Disease*-Letter to the editor, Aug 1996
19. Bransfield RC: *A Physician Opinion Survey of the Lyme Disease Controversy*, in Review
20. Burrascano J Jr.: *Lyme Disease: Conn's Current Therapy* 1997
21. Steere AC, Dwyer E, Winchester R: *Association of Chronic Lyme Arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles*, N England Journal of Medicine 1990-323 : 219-223
22. Paparone PW: *There Is No Standard Approach to Lyme Disease: Your Management Must Be Individualized*: Modern Medicine, vol. 60, Sept 1992
23. Steere AC: *Lyme Arthritis: the joint lesions in Lyme borreliosis in the USA*: Ter Arkh 1995; 67 (11) : 43-45
24. Coyle PK, Schutzer SE, Belman UL, Krupp LB, Deng Z: *Cerebrospinal fluid immunological parameters in neurological Lyme disease: Molecular and Immunological Approaches*: Edited by Schutzer SE, Cold Spring Harbor, N.Y., Cold Spring Harbor Laboratory Press 1992
25. Wanick C, Prohovnik I, Kaufman M, Dwork A: *Rapidly Progressive Frontal-Type Dementia Associated with Lyme Disease*: The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 1995; 7 : 345-347
26. Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjanki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, Viljanen MK: *Inflammatory brain changes in Lyme Borreliosis. A report on three patients and review of literature*; Dept of Internal Medicine, Turku University Central Hospital, Finland; Brain, 1996 Dec; 119 (Pt 6) : 2143-2154
27. Pachner AR, Delaney R, O'Neill T: *Neuroborreliosis in the non-human primate: Borrelia burgdorferi persists in the central nervous system*: Dept. of Neurology, Georgetown University School of Medicine; Ann Neurol 1995, Oct; 38 (4) : 667-669
28. Pachner AR, Delaney E, O'Neill T, Major E: *Inoculation of non-human primates with the N40 strain of Borrelia burgdorferi leads to a model of Lyme neuroborreliosis faithful to the human disease*: Dept of Neurology, Georgetown University Medical Center, Washington, DC; Neurology 1995 Jan; 45 (1) : 165-172
29. Bethancourt R: Wake Up Washington Rally, US Capitol, May 14, 1996
30. *Geriatric Psychiatry: Forgetfulness, Depression, Alzheimer's: Distinguishing Causes of Memory Loss*: Clin Psy News December 1995
31. Roberts ED, Bohm RP Jr., Cogswell FB, Lanners HN, Lowrie RC Jr., Povinelli L, Piesman J, Philipp MT: *Chronic Lyme disease in the rhesus monkey*: Dept of Pathology, Tulane Regional Primate Research Center, Tulane University Medical Center, Covington, Louisiana; Lab Invest 1995 Feb; 72 (2) : 146-160
32. Deltombe T, Hanson P, Boutsen Y, Laloux P, Clerin M: *Lyme borreliosis neuropathy. A case report*: Dept of Physical Medicine and Rehabilitation, University Hospital of Mont-Godinne UCL, Yvoir, Belgium; AM J Phys Med Rehab 1996 July-August; 75 (4) : 314-316
33. Elmore JG, Horwitz RI, Quagliarello VJ: *Acute meningitis with a negative Gram's stain: clinical and management outcomes in 171 episodes*: Dept of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; Am J Med 1996 Jan; 100 (1) : 78-84
34. Benke T, Gasse T, Hittmair-Delazer M, Schmutzhard E: *Lyme encephalopathy: Long-term neuropsychiatric deficits years after acute neuroborreliosis*: Neurology Dept., University of Innsbruck, Austria; Acta Neurol Scand 1995 May; 91 (5) : 353-357
35. Ebermeyer E, Fayolle-Minon I, Mignot N, Pallot-Prades B, Alexandre C, Calmels P: *Meningoradiculitis related to Lyme disease. Course and prognosis (letter)*: Presse Med 1996 Feb 24; 25 (7) : 304
36. Wang WZ, Fredrikson S, Sun JB, Link H: *Lyme neuroborreliosis: evidence for persistent up-regulation of Borrelia burgdorferi-reactive cells secreting interferon-gamma*: Division of Neurology, Karolinska Institute, Huddinge Hospital, Stockholm, Sweden; Scan J Immunol 1995 Dec; 42 (6) : 694-700

37. Ragnaud JM, Morlat P, Buisson M, Perron X, Orgogozo JM, Julien J, Beylot J, Aubertin J: *Neurologic Manifestations of Lyme disease. Apropos of 25 cases*: Rev Med Interne 1995; 16 (7) : 487-494
38. Corral I, Sanchis G, Garcia-Ribas G, Quereda C, Escudero R, de Blas G: *Demyelinating polyradiculitis in neuro borreliosis*: Neurologia 1995 Feb; 10 (2) : 110-113
39. Coyle PK, Schutzer SE, Deng Z, Krupp LB, Belman AL, Benach JL, Luft BJ: *Detection of Borrelia burgdorferi-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease*; Dept of Neurology, SUNY at Stony Brook; Neurology 1995 Nov; 45 (11) : 2010-2015
40. Garcia-Monco JC: *Pathomechanisms of neuroborreliosis*: Wien Med Wochenschr 1995; 145 (7-8) : 174-177
41. Garcia-Monco JC, Benach JL: *Lyme neuroborreliosis*: Ann Neurol 1995 Jun; 37 (6) : 691-702
42. Issakainen J, Gnehm HE, Lucchini GM, Zbinden R: *Value of clinical symptoms, intrathecal specific antibody production and PCR in CSF in the diagnosis of childhood Lyme neuroborreliosis*: Children's Hospital, Kantonsspital Aarau; Klin Padiatr 1996 May-Jun; 208 (3) : 106-109
43. Dekonenko EP, Umanskii KG, Virich IE, Kupriianova LV, Rudometov, IuP, Bagrov FI: *The basic syndromes of neurological disorders in Lyme borreliosis*: Ter Arkh 1995; 67 (11) : 52-53
44. Millner M: *Neurologic manifestations of Lyme borreliosis in children*: Wien Med Wochenschr 1995; 145 (7-8) : 178-182
45. Pachner AR: *Early disseminated Lyme disease: Lyme meningitis*: Dept of Neurology, Georgetown University School of Medicine, Washington, DC; AM J Med 1995 Apr 24; 98 (4A) : 30S; discussion 37S-43S
46. Scelsa SN, Lipton RB, Sander H, Herskovitz S: *Headache characteristics in hospitalized patients with Lyme disease*: Dept of Neurology, Montefiore Medical Center, Bronx, NY 10467; Headache 1995 Mar; 35 (3) : 125-130
47. Steere AC: *Musculoskeletal manifestations of Lyme disease*: Div of Rheumatology/Immunology, N. England Medical Center, Tuft's University School of Medicine, Boston, Ma. 02111; Am J Med 1995 Apr 24; 98 (4A) : 44S-48S; discussion 48S-51S
48. Berman DS, Wenglin BD: *Complaints attributed to chronic Lyme disease: depression or fibromyalgia? (letter)*: Am J Med 1995 Oct; 99 (4) : 440
49. Nagi KS, Joshi R, Thakur RK: *Cardiac manifestations of Lyme disease: a review*: Can J Cardiol 1996 May; 12 (5) : 503-506
50. Sigal LH: *Early disseminated Lyme disease: cardiac manifestations*: Div of Rheumatology, University of Medicine and Dentistry of NJ, Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ; Am J Med 1995 Apr 24; 98 (4A) : 25S-28S; discussion 28S-29S
51. Nagi KS, Thakur RK: *Lyme carditis: indications for cardiac pacing*: Can J Cardiol 1995 Apr; 11 (4) : 335-338
52. Vasiljevic Z, Dmitrovic R, Naumovic Z, Ostojic M, Radosavljevic M, Karadzic A, Prostran M, Colic M: *Common for of Lyme borreliosis carditis-complete heart block with syncope: report on 3 cases*: Cardiology 1996 Jan/Feb; 87 (1) : 76-78
53. Sonnesyn SW, Diehl SC, Johnson RC, Kubo SH, Goodman JL: *A prospective study of the seroprevalence of Borrelia burgdorferi infection in patients with severe heart failure*: Am J Cardiol 1995 Jul 1; 76 (1) : 97-100
54. Horowitz HW, Belkin RN: *Acute myopericarditis resulting from Lyme disease*: Am Heart J 1995 Jul; 130 (1) : 176-178
55. Bartunek P, Zapletalova J, Nemecek J, Gorican K, Veselka J, Mrazek V: *Lyme carditis*: Vnitr Lek 1995 Sep; 41 (9) : 644-646

56. Watzinger N, Fruhwald FM, Schafhalter I, Hermann J, Luha O, Zweiker R, Gasser R, Eber B, Klein W: *Coronary aneurysm in a 69 year old patient. Transthoracic echocardiography: Ultraschall Med* 1995 Aug; 16 (4) : 200-202
57. Anish S: *Case report: Possible Lyme endocarditis: New Jersey Medicine* vol. 90, no. 8, August 1993
58. Chrousos GP, Gold PW: *The Concept of Stress and Stress System Disorders: Overview of Physical and Behavioral Homeostasis: JAMA* vol. 267, no. 9, March 4, 1992
59. Pietrucha DM, Sensakovic JW: *Treating Lyme disease: different approaches: NJ Med* 1996 Jul; 93 (7) : 51-54
60. Burrascano JJ Jr.: *Managing Lyme disease: Diagnostic hints and treatment guidelines for Lyme borreliosis, Conn's Current Therapy* 1997
61. Isogai E, Kimura K, Fujii N, Nishikawa T, Ishii N, Postic D, Baranton G, Isogai H: *Platelet-activating-factor-mediated pathogenesis in Lyme disease: Infect Immun* 1996 Mar; 64 (3) : 1026-1029
62. Moldofsky H: *Fibromyalgia, sleep disorder and chronic fatigue syndrome: Ciba Found Symp.* 1993; 173 : 262-271