

Nevropsihološki deficiti pri bolnikih z lymsko boreliozo

KATJA PRUŠA*

Univerzitetni klinični center, Nevrološka klinika, Ljubljana

Povzetek: Slovenija je endemično področje za lymsko boreliozo, bolezen, ki prizadene številne organske sisteme. Poleg somatskih težav lahko povzroča tudi upad kognitivnih sposobnosti in emocionalne spremembe, tako v akutni kot v kronični fazi bolezni. Za ugoden potek bolezni je izredno pomembno pravočasno antibiotično zdravljenje. Motnje pozornosti in koncentracije, deficiti v spominskem sistemu, prizadetost izvršilnih funkcij, depresivnost in drugi simptomi pomembno znižujejo delovno učinkovitost in kvaliteto življenja ljudi z lymsko boreliozo. Nevropsihološke deficite lahko razložimo s prizadetostjo centralnega živčnega sistema, delno pa tudi z reaktivnimi psihološkimi dejavniki. Zaradi pestre simptomatike, široke diferencialne diagnostike in nezanesljive diagnostične tehnologije lahko nevropsihološko ocenjevanje pripomore k pravilnemu diagnosticiranju in pravočasnemu zdravljenju bolnih ter omogoči nudenje ustrezne kognitivne rehabilitacije in psihoterapevtske pomoči.

Ključne besede: lymska boreliosa, *Borrelia burgdorferi*, nevboreliosa, nevropsihološki deficiti, nevropsihološka diagnostika, Slovenija

Neuropsychological deficits in patients with Lyme borreliosis

KATJA PRUŠA

University Medical Center, Neurological Clinic, Ljubljana, Slovenia

Abstract: Slovenia is an endemic area for Lyme borreliosis, a disease that affects many organic systems. Decline in cognitive abilities and emotional changes can appear in acute and chronic stage of the disease beside somatic difficulties. Early antibiotic therapy is of great importance in recovery. Attention and concentration deficits, memory deficits, impaired executive functioning, depression and other symptoms reduce work efficiency and life quality of people with Lyme borreliosis. Neuropsychological deficits can be explained with central nervous system impairment and partly also with reactive psychological factors. On account of symptomatic complexity, broad differential diagnostic and unreliable diagnostic technology neuropsychological evaluation can help to correctly diagnose and accurately treat

*Naslov / address: Katja Prusa, univ. dipl. psih, Univerzitetni klinični center, SPS Nevrološka klinika, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija, e-mail: katja.prusa@siol.net

this disease, and thus to enable appropriate cognitive rehabilitation and psychotherapeutic assistance.

Key words: Lyme borreliosis, *Borrelia burgdorferi*, neuroborreliosis, neuropsychological deficits, neuropsychological diagnostics, Slovenia

CC=3297

Lymfska borelijoza je multisistemska bolezen. Ime je dobila po okrožju Lyme v Connecticutu v ZDA, kjer so leta 1975 odkrili večje število bolnikov, borelijoza pa po bakteriji, ki bolezen povzroča. Manifestacije so lahko nevrološke, dermatološke, revmatološke, oftalmološke, kardične, psihiatrične (Fallon, Nields, Burrascano, Liegner, DelBene in Liebowitz, 1992), vendar klinična slika v celoti še ni poznana. Bolezen ima izredno pester in raznolik potek, zato jo mnogi imenujejo veliki posnemovalec, kot so nekdanje imenovali sifilis. Osebe zbolijo ne glede na spol in starost, večinoma pa se okužijo mladi, zdravi, aktivni posamezniki, ki se predvsem v toplih mesecih udeležujejo zunanjih aktivnosti (Lešničar in Strle, 1992). V Sloveniji odkrijejo na leto približno 2500 okuženih oseb.

Povzročiteljica lymfske borelijoze je spiroheta *Borrelia burgdorferi* sensu lato (v širšem pomenu besede). S tem imenom označujemo štiri različne, za človeka patogene vrste borelij: *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu stricto in *B. bissettii* (Ružič-Sabljič, 2000). Znaki bolezni so deloma odvisni od vrste povzročitelja. Okvare živčevja (nevroboreliozo) povzroča največkrat *B. garinii* (Strle, 2000).

Borelije pridejo v kožo z vbodom okuženega klopa (rodu *Ixodes*), lahko pa tudi s pikom žuželke. Kožne spremembe, ki sledijo (EM-*erythema migrans*), so odraz lokalnega širjenja *B. burgdorferi* po koži. Čez nekaj dni oz. tednov vdoro pri nekaterih bolnikih borelije v kri (možna je tudi diseminacija preko limfe) in se razsejejo v razna tkiva. Po latentnem obdobju, ki sledi in lahko traja nekaj dni, večinoma tednov ali mesecev, včasih pa celo več let se okužba lokalizira in pokažejo se znaki prizadetosti živčevja, srca, sklepov in/ali drugih tkiv oz. organov (Lešničar in Strle, 1992).

Poleg somatskih težav povzroča lymfska borelijoza pogosto tudi motnje v kognitivnem funkcioniranju ter spremembe v čustvovanju in vedenju (Sever in Pruša, 2000). Bolniki se pritožujejo nad znižano koncentracijo, slabim spominom, upočasnjenostjo misli, težavami z govorom, občutkom zmedenosti, razdražljivostjo, kronično utrujenostjo, depresivnim razpoloženjem in drugimi simptomi, ki bistveno znižujejo njihovo življenjsko in delovno učinkovitost ter so pogosto povezani z dolgimi bolniškimi odsotnostmi z delovnega mesta, neredko celo s priznavanjem invalidnosti.

Diagnosticiranje lymfske borelijoze

Diagnoza lymfske borelijoze je postavljena na osnovi značilnih kožnih sprememb (najpomembnejši klinični znak, ki omogoča diagnozo je EM) in/ali seroloških testih.

Vendar pa je dokazovanje lymfske borelioze pogosto izredno težavno. Klinična slika namreč v celoti še ni poznana, vedno znova odkrivajo nove oblike bolezni. Poleg tega izvidi laboratorijskih seroloških preiskav niso povsem zanesljivi, možni so tako lažni pozitivni kot lažni negativni rezultati. Negativni izvidi bolezni ne izključujejo povsem (v zgodnji fazi je občutljivost testov izrazito majhna), pozitivni pa ne zagotavljajo, da so težave odraz borelijske okužbe in ne izključujejo drugih vzrokov. Tako so na primer v času EM specifična protitelesa prisotna le pri majhnem delu bolnikov (15 do 30%), lažno pozitivna protitelesa pa so prisotna tudi pri redkih zdravih osebah in nekaterih bolnikih z avtoimunskimi in nevrološkiimi boleznimi. Težave pri razlagi seroloških preiskav pa obstajajo tudi pri resnično pozitivnih izvidih, saj ostanejo protitelesa prisotna še mesece ali celo leta potem, ko je bolezen že klinično izzvenela., lahko pa tudi po asimptomatskih okužbah (Lešničar in Strle, 1992).

Zaradi izredno pestre in spremenljive klinične slike je diferencialna diagnostika zelo široka. Osebnostne spremembe, pešanje spomina in mišljenja lahko zaradi napačne diagnoze privedejo bolnika celo do psihiatra ali v psihiatrično bolnišnico (Lešničar in Strle, 1992). Bolnike, pri katerih borelioza ni odkrita, okolica pogosto označi za lene, hipohondrične ali preprosto nore. Nerazumevanje in pomanjkanje podpore prijateljev, svojcev, delodajalcev in zavarovalnice obstoječi stres še poveča in z njim verjetnost progresivnosti bolezni. V stanju stresa se energijske rezerve namreč trošijo za njegovo zmanjšanje in ne za imunske in regenerativne funkcije (Bransfield, 2000).

Zaradi pomembnosti pravočasne in točne diagnoze bi bilo potrebno združevati laboratorijske izvide, oceno fizičnega statusa in natančne anamnestične podatke z nevropsihološkim pregledom (Bransfield, 2000). Prispevek nevropsihološke diagnostike je bistven predvsem v primerih, ko diagnoza ni zanesljiva. V primerih potrjene okužbe z borelijo pa lahko nevropsiholog ugotavlja funkcionalno kognitivno stanje bolnika, kar je pomembno za spremljanje poteka bolezni in učinkov zdravljenja, za načrtovanje ustrezne kognitivne rehabilitacije in za ugotavljanje posameznikovih delovnih sposobnosti.

Nevropsihološka problematika

Nevropsihološka problematika se večinoma pojavlja z napredovanjem bolezni, zasledimo pa jo tudi že v akutni fazi. Akutno nevroboreliozo večinoma predstavljajo *meningoencefalitis* oz. vnetje možganov in možganskih ovojnic, *kranialni nevritis* oz. vnetje možganskih živcev in boleč *radikulonevritis* oz. vnetje živčnih korenin (Pachner in Steer, 1985). Nevrološki simptomi se največkrat pojavijo nekaj tednov do mesecev po piku okuženega klopa ali žuželke. Omenjeno triado lahko spremljajo spominske motnje, prizadeta miselna koncentracija in emocionalne motnje (Benke, Gasse, Hittmair-Delazer in Schmutzhard, 1995). Bolniki tožijo, da se ne morejo zbrati, da imajo slab spomin, motnje spanja, so čustveno nestabilni in razdražljivi (Lešničar in Strle, 1992). Po ustreznem antibiotičnem zdravljenju težave običajno minejo.

Nevropsihološka evalvacija pred in po antibiotični terapiji lahko pokaže bistveno izboljšanje. Vendar pa pri nekaterih pacientih težave kljub antibiotikom vztrajajo še mesece ali leta, nekatere pa so lahko celo trajne (Fallon in dr., 1992). Z napredovanjem bolezni v kronično obliko se pogosto pojavijo tudi drugi simptomi, obstoječi pa se lahko še stopnjujejo.

Patofiziološki mehanizmi lymške nevrobolelioze

V začetnih obdobjih ima prisotnost mikroorganizmov v tkivih nedvomno prevladujoč pomen, kasneje pa v vse večji meri tudi imunski mehanizmi, ki vsaj deloma prispevajo k posameznim kliničnim znakom in verjetno odločajo, pri katerem bolniku se bo razvila kronična oblika bolezni. Videti je, da lahko *B. burgdorferi* pri genetsko sprejemljivih posameznikih sproži imunski odgovor z znaki avtoaktivnosti, ki traja še nekaj časa po tem, ko je mikroorganizem že uničen (Lešničar in Strle, 1992). Zadnje ugotovitve kažejo, da so komplikacije, ki se razvijejo pri nekaterih pacientih, kljub zgodnjemu antibiotičnemu zdravljenju, lahko posledica kontinuirane prisotnosti spirohet (Fallon in dr., 1992). Te naj bi bile na kritičnih področjih prisotne že pred terapijo z antibiotiki, ti pa jih zaradi metabolne neaktivnosti (redukcije cerebralne perfuzije) niso uničili. Patofiziološki mehanizmi lymške nevrobolelioze ostajajo zaenkrat še nezadovoljivo pojasnjeni (Rawlings, 2000).

Nevropsihološka problematika bolnikov s kronično lymsko nevroboleliozo

Krupp, Elkins, Coyle, Pollina in Masur (1999) so primerjali bolnike, pri katerih so simptomi vztrajali še po zaključenem zdravljenju lymške borelioze (skupina PLS; Post Lyme Syndrom), s tistimi, pri katerih je bila terapija uspešna (skupina RLP; Recovered Lyme Patients). Za oceno premorbidnega funkcioniranja so uporabili Wechslerjevo lestvico inteligentnosti (WAIS-R) in Test splošnih dosežkov (WRAT-R; Wide Range Achievement Test), za oceno kognitivne oškodovanosti pa podtest pomnenje na WAIS-R, Wechslerjevo spominsko lestvico (WMS-R), Test selektivnega spominjanja (SRT; Selective Reminding Test), Bentonov test vizualne retencije, Test verbalne fluentnosti (COWA; Controlled Oral Word Association), Test motorične hitrosti (Finger Tapping Test) in Test povezovanja A in B obliko (Trail Making Test). Poleg nevropsihološke baterije so uporabili tudi samoocenjevalne vprašalnike o kvaliteti življenja in simptomatiki (Fatigue Severity Scale, The Rand Vitality Index, Medical Outcome Survey, Brief Symptom Inventory, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, St. Mary's Sleep Questionnaire) ter strukturiran psihiatrični intervju.

Kognitivna oškodovanost je bila ugotovljena pri več kot polovici bolnikov s PLS. V primerjavi s kontrolno skupino zdravih posameznikov so kazali deficite v

verbalnem spominu, pozornosti, verbalni fluentnosti in motorični hitrosti, medtem ko se skupina RLP od kontrolne ni statistično pomembno razlikovala. Poleg tega so pacienti s PLS poročali o slabšem splošnem zdravstvenem stanju, slabšem fizičnem in socialnem funkcioniranju, kognitivni oškodovanosti, motnjah spanja, bolečini, povečanem stresu, nasičenosti in kronični utrujenosti.

Kognitivne motnje lahko v nekaterih primerih razložimo s psihološkimi dejavniki, kot posledico afektivnih simptomov, ki spremljajo številne kronične bolezni. Psihološki faktorji lahko prispevajo k percepciji kognitivne izgube. Kaplan, Jones-Woodward, Workman, Steere, Logigian in Meadows (1999) niso našli objektivnih kognitivnih deficitov pri pacientih s PLS z visokim rezultatom na Beckovi lestvici depresivnosti.

O specifičnem sindromu nevroborelioze ne moremo govoriti, saj se funkcionalni izpadi lahko pojavijo kjerkoli (Sever, 1999), številni simptomi pa se pojavljajo tudi pri drugih boleznih. Kljub temu pa so nekateri deficiti pogostejši in za nevroboreliozo značilnejši. Iskanje skupnih simptomov nam lahko pomaga pri postavljanju pravilne diagnoze (Bransfield, 2000).

Značilni nevropsihološki deficiti

Najpogosteje so opazne motnje v spominskem funkcioniranju. Predvsem gre za oškodovanost verbalnega spomina. Težave se večinoma pojavljajo pri priklicu informacij in verbalno asociativnem pomnjenju (Benke in dr., 1995). Izgube v dolgoročnem spominu, tako semantičnem kot proceduralnem, se pojavijo predvsem v pozni fazi bolezni (Sever, 1999). Fallon in dr. (1992) opisujejo primer ženske, ki je 20 let delala kot telefonistka, potem pa se naenkrat ni več spomnila, kako mora prevezati klice. Po antibiotični terapiji so se te sposobnosti v celoti vrnila. Bolniki imajo pogosto motnje miselne koncentracije in kompleksnih procesov pozornosti. Težko vzdržujejo stalni nivo usmerjene pozornosti, vendar pogosteje kot groba odstopanja ugotavljajo subtilna nihanja, ki pa vseeno motijo kontinuirano kognitivno aktivnost. Motena je lahko tudi distribuirana pozornost. Težave se pojavljajo pri reševanju kompleksnejših nalog, saj so težko pozorni na več kot en dražljaj oz. vidik naloge. Pride lahko tudi do motenj v supervizijskem pozornostnem sistemu, kot znak frontalne oškodovanosti (Sever, 1999).

Bransfield (2000) ugotavlja, da so eksekutivne (izvršilne) funkcije pri bolnikih z lymfsko boreliozo hudo prizadete. Rezultati kliničnih študij pa si nasprotujejo, saj nekateri drugi avtorji (Kaplan in dr., 1999; Krupp, Masur, Schwartz, Coyle, Langerbach, Fernquist, Jandorf in Halperih, 1991) niso odkrili prizadetosti v teh funkcionalnih sistemih. Motnje v eksekutivi se kažejo v težavah s predvidevanjem, izbiro ciljev, planiranjem, z organizacijo, iniciacijo, izvajanjem in samoregulacijo k cilju usmerjene aktivnosti (Sohlberg, Mateer in Stuss, 1993). Pomanjkljivo iniciativnost okolica pogosto napačno interpretira kot lagodnost ali depresivnost. Motena samoregulacija, uvidevnost do vpliva lastnega vedenja na okolico in njenega reagiranja lahko vodi do problemov v

medosebnih odnosih (Sever, 1999). Pri ljudeh z visoko stopnjo odgovornosti imajo že blažja odstopanja od normale lahko resne posledice. Zelo pogosto se pacienti pritožujejo nad upočasnjenostjo misli oz. motnjami v mentalnem sledenju (Bransfield, 2000). Rezultati proučevanja hitrosti kognitivnega procesiranja nakazujejo, da gre pri bolnikih z lymsko boreliozo za upočasnjenost iniciacije kognitivnega procesa in ne za generalizirano kognitivno upočasnjenost (Pollina, Elkins, Squires, Scheffer in Krupp, 1999).

Splošnega upada v intelektualnem funkcioniranju teh bolnikov večinoma ne ugotavljajo (Kaplan in dr., 1999), upad je omejen predvsem na spominske funkcije. Benke in dr., (1995) poročajo o deficitih v verbalnem spominu, verbalnih asociativnih funkcijah, artikulaciji in znižani mentalni fleksibilnosti, medtem ko so bile storitve na testih intelektualnih sposobnosti v mejah normale. Klinične izkušnje, kot navaja Sever (1999), kažejo na razkorak med formalno intelektualno storilnostjo v strukturiranih situacijah (testi inteligentnosti), ki je večinoma v mejah statistične normale in intelektualno učinkovitostjo v nestrukturiranih situacijah (Rorschachov projekcijski preizkus), kjer pogosto prihaja do konkretiziranega mišljenja, asociativne bornosti miselnih vsebin in perseveracij.

Pri nekaterih bolnikih s kronično lymsko boreliozo lahko zasledimo tudi psihiatrično problematiko, ki vključuje anksioznost, obsesivno kompulzivno motnjo, depresijo, agresivnost, fobije, idr.. Bolniki lahko postanejo suicidalni, pogosta je drastična izguba ali pridobitev telesne teže (Bransfield, 2000). Med najpogostejšimi spremembami sta depresivnost in anksioznost, ki ju lahko pojasnimo kot odgovor organizma na kronično bolezen in življenjsko oviranost. Vendar pa se nekateri bolniki ne odzivajo na terapijo z antidepresivi, ampak šele na ustrezno antibiotično zdravljenje (Fallon in dr., 1992). Poleg reaktivne pogojenosti je torej v ozadju lahko tudi prizadetost centralnega živčnega sistema.

Kognitivne, emocionalne in vedenjske spremembe se lahko pojavijo tudi med t.i. Herxheimerjevim odzivom. Klasični Herxheimerjev odziv z mrzlico in visoko vročino na začetku zdravljenja z antibiotiki je redek, pogosto pa bolniki prve dni antibiotičnega zdravljenja poročajo o ojačanju težav (Lešničar in Strle, 1992). Bransfield (2000) opozarja, da je v tem času potreben stalni nadzor, saj lahko bolniki postanejo agresivni, impulzivni, depresivni in celo suicidalni.

Interakcija med nevropsihološkimi deficiti, psihološkimi (anksioznost, depresivnost, premorbidne osebnostne lastnosti, stresni dejavniki okolja) in telesnimi dejavniki (bolezenski znaki, imunski sistem) je pri vsakem posamezniku specifična in določa njegovo klinično sliko ter vpliva na delovno in življenjsko učinkovitost (Sever, 1999). Pomembno vlogo pri ugodnejšem poteku bolezni imajo osvojene strategije za spoprijemanje s stresom, saj se s kroničnim stresnim stanjem verjetnost neugodne simptomatike in progresivnosti bolezni močno poveča.

Zaključek

Natančna nevropsihološka diagnostika lahko osvetli zapleteno problematiko nevroborelioze in pripomore k nudenju ustrezne pomoči v vseh fazah bolezni. Nevropsihološka evalvacija lahko pripomore k pravilnemu diagnosticiranju in pravočasnemu zdravljenju v primerih, ko je somatska klinična slika neznačilna in bolezn ni mogoče serološko potrditi.

Poleg tega lahko objektivno ugotavljanje, katere kognitivne funkcije so prizadete in v kolikšni meri ter obravnavanje emocionalnih in vedenjskih sprememb omogoči spremljanje poteka bolezni in učinkov zdravljenja pri posameznikih s potrjeno diagnozo ter načrtovanje ustrezne kognitivne rehabilitacije in morebitne psihoterapevtske pomoči. Tako lahko izboljšamo kvaliteto življenja obolelih z lymško boreliozo in omogočimo ohranjanje njihovih delovnih sposobnosti.

Literatura

- Benke, T., Gasse, T., Hittmair-Delazer, M. in Schmutzhard, E. (1995). Lyme encephalopathy: long-term neuropsychological deficits years after acute neuroborreliosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 91 (5), 353-357.
- Bransfield, R. (2000). Neuropsychiatric assessment of Lyme disease [WWW dokument]. <http://www.mentalhealthandillness.com/tnaold.html>
- Fallon, B.A., Niels, J.A., Burrascano, J.J., Liegner, K., DelBene, D. in Liebowitz, M.R. (1992). The neuropsychiatric manifestation of Lyme borreliosis. *Psychiatric Quarterly*, 63 (1), 223-241.
- Kaplan, R.F., Jones-Woodward, L., Workman, K., Steere, A.C., Logigian, E.L. in Meadows, M.E. (1999). Neuropsychological deficits in Lyme disease patients with and without other evidence of central nervous system pathology. *Applied Neuropsychology*, 6 (1), 3-11.
- Krupp, L.B., Masur, D., Schwartz, J., Coyle, P.K., Langerbach, L.J., Fernquist, S.K., Jandorf, L. in Halperin, J.J. (1991). Cognitive functioning in late Lyme borreliosis. *Arch. Neurology*, 48 (11), 1125-1129.
- Krupp, L.B., Elkins, L.E., Coyle, P.K., Pollina, D.A. in Masur, D.M. (1999). Post Lyme Syndrome: Contrast with recovered Lyme patients on cognitive and symptom measures. *Journal of Spirochetal and Tick-Borne Diseases* 6 (4), 112-116.
- Lešničar, J. in Strle, F. (1992). *Klopni meningoencefalitis in lymška borelioza [Tick-borne meningoencephalitis and Lyme borreliosis]*. Celje: Cetus.
- Pachner, A.R. in Steere, A.C. (1985). The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis and radiculoneuritis. *Neurology*, 35, 47-53.
- Pollina, D.A., Elkins, L.E., Squires, N.K., Scheffer, S.R., Krupp, L.B. (1999). Does process-specific slowing account for cognitive deficits in Lyme disease? *Applied Neuropsychology*, 6 (1), 27-32.

- Rawlings, J. (2000). Lyme borreliosis: recognition, treatment and retreatment of relapse [WWW dokument]. <http://neurology.medscape.com/Medscape/CNO/2000/LymeCS/Lyme-10.html>
- Ružič-Sabljić, E. (2000). Značilnosti bakterij, ki povzročajo lymsko boreliozo pri ljudeh [Characteristics of bacteria that cause human Lyme borreliosis]. *Zbornik predavanj / 2. slovensko posvetovanje o lymski boreliozi*, 15-27.
- Sever, A. (1999). Nevropsihološka problematika ljudi z lymsko boleznijo [Neuropsychological problems in patients with Lyme disease]. Osebni arhiv.
- Sever, A. in Pruša, K. (2000). Prizadetost izvršitvenih sposobnosti pri bolnikih z nevroboreliozo [Impaired executive functioning in patients with neuroborreliosis]. *Zbornik predavanj / 2. slovensko posvetovanje o lymski boreliozi*, 91-96.
- Sohlberg, Mc K.M., Mateer, C.A. in Stuss, D.T. (1993). Contemporary approaches to the management of executive control dysfunction. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 8 (1), 45-58.
- Strle, F. (2000). Patogeneza lymške borelioze: klinični vidiki [Pathogenesis of Lyme borreliosis: clinical aspects]. *Zbornik predavanj / 2. slovensko posvetovanje o lymski boreliozi*, 47-50.

Prispelo/Received: 10.12.2000
Sprejeto/Accepted: 23.03.2001