

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
ĀRSTNIECĪBAS PROGRAMMA

BORELIOZES NEIROPSIHIATRISKIE ASPEKTI

DIPLOMDARBS

Autors: Arvis Rasmanis

Darba vadītājs: Dr. Inta Zīle

RĪGA 2020

SATURA RĀDĪTĀJS

SATURA RĀDĪTĀJS	2
KOPSAVILKUMS	5
SUMMARY	7
DARBĀ IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI	9
IEVADS	10
1. LITERATŪRAS APSKATS	12
1.1. Boreliozes persistējošās formas ierosinātāji	12
1.2. Antibiotiku izaicinājums.	13
1.3. Dažādi stresori – dažādas pleomorfiskās formas.	13
1.4. Persisteru atbildes reakcijas uz antibiotikām.	14
1.5. Ģenētiskie faktori, kas iesaistīti persistencē.....	16
1.6. Biofilmas.	17
1.7. Antibiotiku terapijas vājās vietas un alternatīvas meklējumi.....	18
1.8. Patofizioloģija.....	21
1.9. Klīniskās prezentācijas	23
1.9.1. Attīstības traucējumi.....	25
1.9.2. Autiskā spektra traucējumi	25
1.9.3. Šizofrēnija un šizoafektīvie traucējumi	26
1.9.4. Bipolāri traucējumi	26
1.9.5. Depresija.....	27
1.9.6. Trauksmes traucējumi.....	27
1.9.7. Ēšanas traucējumi.....	29
1.9.8. Miega traucējumi.....	29
1.9.9. Atkarības.....	29
1.9.10. Kognitīvi traucējumi	30
1.9.11. Demence.....	31
1.9.12. Reiboņi	33
1.9.13. Pašnāvības un vardarbība	33
1.9.14. Citas psihiatriskas izpausmes	34
1.9.15. Fatāli iznākumi	35
1.10. Izvērtēšana - metabolo ceļu izmaiņas Borēlijas infekcijas gadījumā.....	35
2. MATERIĀLI UN METODES	36
2.1. Pētījuma dizains.	36

2.2.	Pētījuma populācija.....	36
2.3.	Darba hipotēze.....	36
2.4.	Pētījumā izmantotie instrumenti.	37
2.5.	Pētījuma norise.	37
3.	REZULTĀTI	38
3.1.	Sociāldemogrāfiskais pētījuma dalībnieku raksturojums.....	38
3.2.	Normālsadalījuma pārbaude un būtisko jautājumu atlase	38
3.3.	Spēja koncentrēties	40
3.4.	Sociālā funkcionēšana	43
3.5.	Garastāvoklis.....	45
3.6.	Miegs	47
3.7.	Galvassāpes.....	48
3.8.	Spīrmana rangu korelācijas rezultāti.....	48
3.9.	Depresijas Spīrmana neparametriskā korelācija ar citiem simptomiem	49
3.10.	Bipolāro traucējumu Spīrmana ne parametriskā korelācija ar citiem simptomiem .	50
3.11.	Samazināta “sociālo funkcionēšanas spēju” Spīrmana.ne parametriskā korelācija ar citiem simptomiem	51
3.12.	Manna-Vitnija U-testa rezultāti.....	52
3.12.1.	No dzimuma būtiski atšķirīgie jautājumi.....	52
3.12.2.	No inficēšanās laika būtiski atšķirīgie jautājumi.....	53
3.12.3.	No Laimas slimības diagnozes uzstādīšanas fakta būtiski atšķirīgie jautājumi. .	54
3.12.4.	No “erythema migrans” konstatācijas fakta būtiski atšķirīgie jautājumi.	55
4.	DISKUSIJA	56
4.2.	Manna-Vitnija U-testa rezultātu interpretācija.	58
4.2.1.	No dzimuma būtiski atšķirīgie jautājumi.	58
4.2.2.	No inficēšanās laika būtiski atšķirīgie jautājumi.	58
4.2.3.	No LS diagnozes uzstādīšanas fakta būtiski atšķirīgie jautājumi.	59
4.2.4.	No “erythema migrans” konstatācijas fakta būtiski atšķirīgie jautājumi.	59
4.3.	Depresijas Spīrmana parametriskā korelācija ar citiem simptomiem.....	60
4.4.	Bipolāro traucējumu Spīrmana ne parametriskā korelācija ar citiem simptomiem .	60
4.5.	Samazinātu sociālo funkcionēšanas spēju” Spīrmana ne parametriskā korelācija ar citiem simptomiem.....	61
	Pētījuma trūkumi un stiprās puses	61
	SECINĀJUMI	62
	ZIŅOJUMI.....	63

PATEICĪBAS	63
LITERATŪRA	64
PIELIKUMI	77
1.pielikums	78
2.pielikums	81
3.pielikums	82

KOPSAVILKUMS

Laimas slimība ir multifaktoriāla sistēmiska saslimšana, kas pacientam var radīt novājiņošu stāvokli dažādās orgānu grupās atkarībā no individuāla trofisma. Neiropsihiatriskie aspekti Laimas slimībai ir maz pētīti Latvijā. Ir svarīgi apzināt plašo neiropsihiatrisko simptomu spektru, lai izprastu šīs saslimšanas norisi Latvijā.

Mērķis: Izpētīt un apzināt neiropsihiatriskos aspektus Laimas slimības pacientu vidū.

Uzdevumi: Veikt anonīmu aptauju un apzināt, cik boreliozes pacientu cieš no neiropsihiatriskiem traucējumiem un kāds ir to raksturojums.

Materiāli un metodes: Šķērs griezuma pētījums, kurā brīvprātīgi un anonīmi piedalījās Laimas slimības slimnieku atbalsta grupas biedri no *Facebook* vietnes. 223 respondenti aizpildīja aptauju. Aptaujas atbildes tika savāktas, izmantojot *google survey* funkcionalitāti, dati tika statistiski apstrādāti *IBM SPSS Statistics 22 programmā*. Aptauja tika adoptēta no Dr. Roberta Bransfielda izstrādātās aptaujas formas *The Neuropsychiatric Assessment of Lyme Disease* (Bransfield 2018). Respondenti aizpildīja 6 punktu (0 – nav simptoma, 5 – maksimālā simptoma izpausme) vai 2 punktu (jā, nē) ordinālo datu Likerta skalu. Pētījuma būtiskuma līmenis: $p < 0,05$.

Rezultāti: Aptauju aizpildīja 192 sievietes (86.1%) un 31 vīrietis (13.9%). Vidējais vecums 43.6, SD=11.58; Min=18; Max=72 gadi. Depresīvo simptomu skalā bija vērojama tendence prevalēt pozitīvai simptomātikai (Mediāna=3.0, $n=48$, 21.5 %), līdzīga tendence tika novērota pie bipolāriem traucējumiem (Mediāna = 3.0, $n = 46$, 20.6 %). Starp abiem šiem simptomiem bija vērojama statistiski ticama ($p < 0.01$) Spīrmana $r_s = 0.69$ korelācija. Līdzvērtīgāks sadalījums bija obsesīvi kompulsīvo traucējumu spektrā (Mediāna = 2.0 $n = 49$, 22 %) un pie ģeneralizētas vispārējās trauksmes (Mediāna = 2.0, $n = 38$, 17 %). Starp šiem simptomu kopumiem bija vērojama pat ciešāka Spīrmana $r_s = 0.71$ korelācija. Līdzīga aina izpaudās saistībā ar samazinātām sociālās funkcionēšanas spējām (Mediāna = 3.0, $n = 39$, 17.5 %), kurai pastāvēja cieša korelācija ar samazinātām spējām skolā/universitātē ($r_s = 0.698$), vidēja korelācija bija vērojama starp vairākiem psihiskiem simptomiem ($r_z = 0.54-0.57$) sociālo fobiju, rīcības kontroles zudumu, lēnīgumu, vājumu un neprecizitāti domu procesā un depresiju.

Secinājumi:

1. Dažādas intensitātes depresīvi simptomi prevalēja 51.7% respondentu, bipolāri traucējumi – 50.1%, uzmācīgi kompulsīvi traucējumi – 35.4% respondentu, ģeneralizēta vispārēja trauksme 48.2%, samazināta sociālā funkcionēšanas spēja bija 54.4%

- respondentu. Tai pat laikā augstākais psihiatrisko simptomu rādītājs, ko atzīmēja respondenti pirms inficēšanās, bija depresija ar 2.4 % prevalenci. Līdz ar to var secināt, ka liela daļa pacientu ir Laimas slimības gaitā ieguvuši novājinošas psihiatriskas saslimšanas, kuru etioloģiskais faktors ir *B.Burgdorferi* vai no saslimšanas izrietoša komplikācija, kura ārstēšanas iznākumi ir atkarīgi no savlaicīgas psihiatra piesaistes.
2. Cieša korelācija ($r_s > 0.6$) bija vērojama starp depresiju un bipolāriem traucējumiem, ģeneralizētu vispārēju trauksmi un uzmācīgiem kompulsīviem traucējumiem, kas liecina par komorbiditāšu tendenču spektru, kuram ir vērts pievērst uzmanību, ja cilvēks dzīvo endēmiskā rajonā un nav manījis ērces kodumu vai *erythema migrans*. Jāatzīst, ka šāda paša komorbiditāšu aina var izpausties arī pie citām neiropseinfekcijām, kas dotu līdzīgu bioparakstu.
 3. Statistiski ticamas atšķirības ($p < 0.05$) atbildēs starp vīriešiem un sievietēm bija jautājumos par perifēro redzi, pēkšņām garastāvokļa svārstībām, raudulīgumu un galvassāpēm, kur visos četros jautājumos sievietes uzrādīja augstākus rangu rādītājus.
 4. Miegs kā svarīgs garastāvokļa traucējumu preventīvs nosacījums ir traucēts 75.3% respondentu, kas dienas laikā nejūtas izgulējušies/atpūtušies. Izpildot Manna-Vitnija U testu, starp nosacīti sadalītām grupām, ir/nav zināms inficēšanās laiks un ir/nav bijusi konstatēta *erythema migrans*, atklājās interesants fakts, ka grupā, kurā nav zināms inficēšanās laiks vai konstatēta *erythema migrans*, ir statistiski ticama ($p < 0.05$) atšķirība starp grupā tieši jautājumā “Vai Jums ir spilgti murgi”, uzrādot augstāku rangu vidējo rādītāju pie nezināmā parametra.

Atslēgvārdi: Borelioze, borēlija, Laimas slimība, depresija, trauksme, cistas, biofilmas

SUMMARY

NEUROPSYCHIATRIC ASPECTS OF LYME DISEASE

Author: Arvis Rasmanis

Scientific research supervisor: Dr. med. Inta Zīle

Lyme disease is a multifactorial systemic disease causing a debilitating condition in different organ groups depending on individual tissue tropism. The neuropsychiatric aspects of Lyme disease have not yet been investigated in Latvia. It is important to identify the broad spectrum of neuropsychiatric symptoms to explore the current situation in Latvia.

Aim: To investigate and identify neuropsychiatric aspects among Lyme disease patients.

Objectives: To conduct an anonymous survey to find out how many Lyme disease patients suffer from neuropsychiatric disorders and what their characteristics are.

Materials and methods. Cross-sectional study was conducted in Lyme disease support group in Facebook. 223 respondents filled out the questionnaire. The answers were collected using google survey functionality and data was statistically analysed in IBM SPSS Statistics 22. The questionnaire has been adapted from M.D. Robert Bransfield's "The Neuropsychiatric Assessment of Lyme Disease" assessment form. Respondents filled 6-point (0 – no symptoms, 5 – max symptoms) or 2-point (yes, no) Likert scale of ordinal data. Statistical significance level is $p < 0.05$

Results. The survey was completed by 192 women (86.1%) and 31 men (13.9%). Mean age is 43.6, SD = 11.58; Min = 18; Max = 72 years. There is a serious tendency among responders to gravitate towards positive answer in depression scale (Median = 3.0, $n = 48$, 21.5%), and the same tendency is exploratory for bipolar disorder (Median = 3.0, $n = 46$, 20.6%). There was a statistically significant ($p < 0.01$) Spearman $r_s = 0.69$ correlation between these two symptoms. There was a more equal distribution in the spectrum of obsessive-compulsive disorder (Median = 2.0, $n = 49$, 22%) and general anxiety disorder (Median = 2.0, $n = 38$, 17%). There was an even closer Spearman $r_s = 0.71$ correlation between these sets of symptoms. A similar picture was observed in relation to reduced social functioning (median = 3.0, $n = 39$, 17.5%), which was closely correlated with lowered performance at school / university ($r_s = 0.698$), a moderate correlation was observed between several mental symptoms ($r_s = 0.54 - 0.57$) social phobia, loss of control, slowness, weakness and inaccuracy regarding thinking and depression.

Conclusions:

1. Depression of various intensities prevailed in 51.7% of respondents, bipolar disorder – 50.1%, obsessive compulsive disorder – in 35.4% of respondents, general anxiety disorder in 48.2%, lowered social performance in 54.4% of respondents. Among all psychiatric symptoms depression had the highest prevalence of 2.4% before onset of borreliosis. Thus, it can be concluded that a large number of patients have acquired debilitating psychiatric illnesses during the course of Lyme disease, which etiological factor is *B. Burgdorferi* or a complication resulting from the illness. The treatment results depend on the timely involvement of a psychiatrist.
2. There was a strong correlation ($r_s > 0.6$) between depression and bipolar disorder, general anxiety disorder and obsessive compulsive disorder, suggesting a spectrum of comorbidity tendencies worth considering for a patient examination in an endemic area. It must be acknowledged that the same pattern of comorbidities can occur with other neuroinfections that would give a similar bio-signature.
3. There were statistically significant differences ($p < 0.05$) in the answers between men and women in the questions about peripheral vision, sudden mood swings, crying and headache, in all four questions women showed higher mean ranking scores.
4. Sleep as an important preventive condition of mood disorders is disturbed in 75.3% of respondents who do not feel awake / rested during the day. The Mann-Whitney U test with conditionally divided groups (known infection time, unknown infection time) and (noticed *erythema migrans* or undetected *erythema migrans*) revealed an interesting fact that in both cases there is statistically significant ($p < 0.05$) difference between the groups directly in the question “Do you have vivid nightmares”, showing a higher mean rank in the group with unknown time of infection or undetected *erythema migrans*.

Keywords: Borreliosis, borrelia, Lyme disease, depression, anxiety, cysts, round bodies, biofilms

Acknowledgements. The author would like to express their gratitude to the founder of Lyme disease support group Elīna Prikule. The study has received no funding.

References: <https://www.mentalhealthandillness.com/tnaold.html>

DARBĀ IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI

LS – Laimas slimība

AF – Apaļas formas *B. burgdorferi* persistējošā spiroheta

AB – antibiotikas

AST – autiskā spektra traucējumi

CSŠ – cerebrospinālais šķidrums

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

EPS – ekstracellulāra polimēru substance

IDSA – Infectious Diseases Society of America

WB - Westernblot

IEVADS

Laimas slimības pirmsākumi ir meklējami 1985. gadā, kad to atklāja Villijs Brugdorferis. Pastāv uzskats, ka Laimas slimības izraisītā simptomātika – muskuloskeletālas sāpes, fibromialģija, hronisks nogurums, depresija, artrīts veidojas no autoimūna procesa vai spirohetu paliekām (Jurkowska 2015), taču *Healthcare* žurnālā publicētais raksts 2018. gadā apgalvo pretējo, ka to izraisa dzīvas spirohetas, kas ir spējīgas mainīt formu un apiet antibakteriālās terapijas iedarbību (Middelveen et al. 2018).

Atšķirībā no savas māsas spirohetas *Treponema pallidum* – sifilisa ierosinātāja, *B.burgdorferi* spirohetas var būt daudz grūtāk apkarojamas, diagnostiskie testi ir mazāk sensitīvi un kopā ar citām koinfekcijām veido Laimas slimības patofizioloģisko fonu. *B. Burgdorferi* ir ļoti adaptīva baktērija ar sešas reizes vairāk gēniem kā *T.pallidum* un vidēji 3 reizes vairāk plazmīdām kā citām baktērijām, kas nodrošina strauju adaptācijas procesu mainīgiem vides apstākļiem. Tas ir maskēšanas patogēns – hameleons, kas invadē imūno sistēmu un patofizioloģiskos mehānismus. Vairāk vai mazāk apzinoties, psihiatri savā karjerā ir bijuši apmulsuši, saskaroties ar Laimas boreliozes vēlinajām psihiatriskajām izpausmēm, kuras laicīgi atpazīt un koriģēt sākuma fāzē ir daudz vieglāk un efektīvāk nekā cīnīties ar vēlinās fāzes simptomiem (Bransfield 2007).

Arī Latvijā valda pretrunīga informācija par Laimas slimību kā viegli ārstējamu infekciju ar vienu antibiotikas kursu monoterapijā, tai pat laikā ir daudzi pacienti, kas cieš no multisistēmiskiem simptomiem, ieskaitot maz izprastus un apzinātus neiropsihiatriskos simptomus, tam par pierādījumu kalpo lietotāju lielais skaits Laimas slimības slimnieku atbalsta grupā *Facebook* vietnē, kur kopš grupas izveides 24.11.2018. ir reģistrējušies 1287 lietotāji.

Līdz šim nav īsti skaidrs un zinātniskā literatūra ir pretrunīga, kas ir par iemeslu psihiatrisko simptomu izpausmēm cilvēkiem, kas sirgst ar Laimas slimību. Tā varētu būt kā atbildes reakcija uz paaugstināto citokīnu līmeni, paaugstināto spirohetu noārdīšanās produktu daudzumu asinīs (*derbis*) vai tā varētu būt tieša dzīvu spirohetu invāzija CNS kādā no tās pleomorfiskajām formām – alginātu biofilmas, L-formas, apaļās formas un cistu formas (Meriläinen et al. 2015).

Latvijā ir maz pētīta boreliozes neiropsihiatriskā simptomātika, tāpēc apzināt situāciju saistībā ar neiropsihiatrisko simptomu izplatību un veikt aptauju starp Laimas slimības pacientiem ir aktuāli.

Pētījuma hipotēze: Neiropsihiatriskie traucējumi prevalē starp Laimas slimības pacientiem, kas nav atpazīti, un ietekmē pacienta garstāvokli, kognīciju, sociālo funkcionēšanu un Laimas slimības gaitu.

Pētījuma mērķis: Izpētīt un apzināt neiropsihiatriskos aspektus Laimas slimības pacientu vidū.

Pētījuma uzdevumi:

1. Apzināt boreliozes pacientu klāstu.
2. Noteikt neiropsihiatriskiem traucējumu spektru, raksturot to.
3. Noteikt korelatīvas sakarības starp garstāvokļa traucējumiem, kognīciju un sociālo funkcionēšanu.
4. Noteikt būtisko jautājumu spektru un noskaidrot, vai ir grupu atšķirības šiem jautājumiem atkarībā no dzimuma, inficēšanās laika un *erythema migrans* esamības.

Pētījuma metodes: Lai pierādītu pētījuma hipotēzi un sasniegtu pētījuma mērķi, tika veikta anonīma aptauja Laimas slimības atbalsta grupas *Facebook* vietnē. Aptaujas atbildes tika savāktas, izmantojot *google survey* funkcionalitāti, dati tika statistiski apstrādāti *IBM SPSS Statistics 22 programmā*. Aptauja tika adoptēta no Dr. Roberta Bransfielda izstrādātās aptaujas formas *The Neuropsychiatric Assessment of Lyme Disease* (Bransfield 2018). Respondenti aizpildīja 6 punktu (0 – nav simptoma, 5 – maksimālā simptoma izpausme) vai 2 punktu (jā, nē) ordinālo datu Likerta skalu. Pētījuma būtiskuma līmenis: $p < 0,05$.

Pētījuma literatūras apskats tika veidots daudzpusīgs, lai aptvertu vairākas nozoloģijas, no kurām apskatītu boreliozī – mikrobioloģija, morfoloģija, neurofizioloģija, neiropsihiatrija, ārstēšanas iespējas un tās pretrunas, tika izmantoti zinātniski avoti, kas pieejami citējamās žurnālos un zinātniskās literatūras datubāzēs.

Darba struktūra: Darbs sastāv no kopsavilkuma latviešu un angļu valodā, darbā lietoto saīsinājumu saraksta, ievada, literatūras apskata, pētnieciskās daļas materiālu un metožu raksturojuma, praktiskajā daļā iegūto rezultātu apraksta, diskusijas, secinājumiem, ziņojumu saraksta, pateicībām, literatūras saraksta un 3 pielikumiem. Darbs satur 6 tabulas, 12 attēlus. Darba apjoms bez pielikumiem ir 62 lapas.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Boreliozes persistējošās formas ierosinātāji

Laimas slimība (LS) ir multisistēmiska saslimšana, kuru izraisa noteikta spirohetu suga no *Borrelia burgdorferi* (*sensu lato*) celma. Tā kā visas *borēliju* sugas vairojas saimnieka organismā – mugurkaulniekā un tiek pārnestas ar vektoru – ērci, tad spirohetas ir adaptējušas savu gēnu arsenālu tā, ka tās spēj izdzīvot, pielāgoties un vairoties ļoti dažādos vides apstākļos (Kraiczy et al. 2006). Šos procesus spirohetas nodrošina, mainot gēnu ekspresiju kā atbildi uz temperatūras, pH, sāļu, uzturvielu koncentrācijas, fizikālo parametru izmaiņām dažādos mainīgos saimnieka organismos (Samuels 2011). Uzturvielas (tādas kā oglekļa savienojumi un to metabolīti) nodrošina atgriezeniskās saites regulāciju un hemotakses signālus, lai vadītu spirohetas starp dažādiem saimniekiem un vektoriem. Spirohetas, kas tiek apkarotas ar antibiotikām, ir spējīgas izdzīvot, regulējot to gēnu, ekspresiju, kas ir iesaistīti spirohetu atbildes mehānismā, kas veido spirohetu pastāvīgo formu (*persisters*) veidošanos (Feng, Shi, et al. 2015). Uztverot mainīgos vides signālus, spirohetas var ierosināt morfoloģiskas izmaiņas, kas uztur spirohetu dzīvu un ierosina atipisku *persisteru* veidošanu, kas ir noturīgi pret agresīvo vidi un iznīcināšanu. *Persisteru* veidošanās ir atgriezenisks process gan *in vivo*, gan *in vitro*, kas izskaidro Laimas slimības uzliesmojumus, kad saimniekorganisma pretošanās spējas samazinās, savukārt *borēliju* vides apstākļi uzlabojas (Sharma et al. 2015). Veiksmīga spirohetu persistence saimniekorganismā ir atkarīga no tā, cik veiksmīgi ir iespējams slēpties ārpusšūnu matriksā no imūnās sistēmas uzbrukuma un mazāk izmantot saimniekorganisma šūnas, lai augtu un vairotos (Liang et al. 2004). Daudzi eksperimentāli pētījumi ir parādījuši, ka *borēlija* bieži ierosina pastāvīgu persistējošu infekciju dažādos mugurkaulnieku saimniekos, ieskaitot laboratorijas peles (Yrjänäinen et al. 2010), žurkas (Moody et al. 1990), kāmjus (Goodman et al. 1991), jūras cūciņas (Sonnesyn et al. 1993), smilšu peles (Preac Mursic et al. 1990), suņus (Straubinger et al. 1997) un primātus (Embers et al. 2012). Klīniskie pētījumi paplašina šo apgalvojumu līdz cilvēkiem, kuri ir izgājuši antibiotiku kursu (Bayer, Zhang, and Bayer 1996) un kuriem slimības gaita noris atipiski (Rudenko et al. 2016). Tas kāda būs infekcijas gaita saimniekorganismā – cilvēkā vai dzīvniekā būs atkarīgs no imūnās atbildes uz *borēlijām*, infekcijas dozas (piesūkšanās laiks), infekcijas izplatības ceļa un antibiotiku farmakokinētiskajiem un farmakodinamiskajiem parametriem (Shapiro 2015). Tas ir skaidrs, ka laboratorijas apstākļos iegūtie rezultāti nav tieši pielietojami, lai aprakstītu LS *persisteru* uzvedību cilvēkos. Izpētītas dažādas LS spirohetu izdzīvošanas stratēģijas – aktīvās imunitātes supresija, imūntolerances ierosināšana, fāzes un antigēnu variācija, intracellulāra slēpšanās,

migrēšana imunitātei nepieejamās vietās – liecina, ka spirohetas var persistēt mugurkaulniekos (Embers, Ramamoorthy, and Philipp 2004).

1.2. Antibiotiku izaicinājums

Bieži antibiotiku rezistences gadījumi ir nopietna problēma ne tikai pasaulē, bet arī Latvijā. Tie tiek skaidroti ar superinfekcijas fenomenu kā bakteriālās rezistences attīstīšanās cēloni. Baktērijas var attīstīt rezistenci uz lielāko daļu antibiotiku, kas tiek klīniski lietotas, multirezistentu baktēriju veidošanos veicina arī lielais antibiotiku pielietojums ne tikai slimnīcās, bet arī ikdienā, lauksaimniecībā, lopkopībā. Rezistence nepārprotami ir galvenais cēlonis, kāpēc antibiotiku terapija zaudē efektivitāti. Mazāk nozīmīgi faktori arī var spēlēt lomu, kāpēc nav iespējams izskaust infekcijas aģentu un tādējādi mazināt simptomātiku vai veicināt pilnīgu atveseļošanos.

Viens no šiem faktoriem ir baktēriju persistence, kad baktērija var mainīt savu fizioloģisko/morfoloģisko stāvokli, lai pretotos agresīvajai videi, ko rada antibiotiku iedarbība. LS ir infekcijas saslimšana, kura ir veiksmīgi ārstējama ar antibiotiku terapiju agrīnā infekcijas izpausmes etapā, par mērķi izvirzot spirohetu, kas aktīvi dalās, iznīcināšanu (LT 2013). Antibiotiku terapija uz borēlijām var iedarboties divējādi – aizvācot augošās baktērijas un inducējot subpopulāciju no antibiotiku tolerantām šūnām – persisteru – veidošanos (Lewis 2010). Kad antibiotiku koncentrācija sasniedz noteiktu robežlīmeni, tikai persisteru šūnas izdzīvo (Sharma et al. 2015). Borēliju persisteru forma ir toleranta pret antibiotikām bez rezistences iegūšanas no ģenētiskas modifikācijas (Keren et al. 2004). Persistence nav ģenētiski mantojama īpašība. Tas persisterus atšķir no borēliju rezistentām formām, kuras uzrāda stabilu ģenētiski mantojamu rezistenci pret antibiotikām (Fauvart, de Groote, and Michiels 2011). Samazināts antibiotiku līmenis var radīt borēliju populāciju, kas ir jutīgāka kā oriģinālā populācija. Šī borēliju populācija, ko sauc par *reverteriem*, sastāda ļoti mazu populāciju no persisteriem, kas var atgriezties spirohetas normālā formā, vairoties un izsaukt slimības recidīvu vai hronisku infekciju (Zhang 2014). Persistence kā atbilde uz agresīvu vidi ir būtiska kompleksa borēlijas dzīves cikla sastāvdaļa gan vektoros ērcēs, gan saimniekos – mugurkaulniekos, ieskaitot cilvēkus. LS spirohetu spēja transformēties par persisteriem antibiotiku terapijas klātbūtnē izskaidro pārsteidzošo hroniskas infekcijas rezistenci pret antibiotiku terapiju, kas ir efektīvas borēlijas apkarošanā *in vitro* (Sharma et al. 2015).

1.3. Dažādi stresori – dažādas pleomorfiskās formas

Papildus vispārzināmajai *B.burgdorferi* spirohetas formai ir atklātas arī tādas formas kā nekustīgas atipiskas morfoloģijas – rīņveida formas, “blebs”, apļas formas (AF), bez šūnas

apvalka, kā arī biofilmu veidojošās kolonijas (Meriläinen et al. 2015). Apaļās formas (AF) sevī ietver arī kokonu, globulāru un sfērisku, granulu, cistu un sferoplastu vai vezikulu ķermeņu formas. Visas šīs ir dzīvotspējīgas un labvēlīgos apstākļos vairoties spējīgas spirohetas formas, kas ir radušās kā pielāgošanās agresīviem apstākļiem. Morfoloģiskās pārmaiņas no kustīgās *B.burgdorferi* (*sensu lato*) ir novērotas *in vitro* kā atbilde uz inkubāciju bez ūdens vai barotnes seruma samazināšanu, vides izmaiņām, oksidatīvo stresu, pH vai temperatūras svārstībām, sāļu, cukuru un citu organisku savienojumu klātbūtni (Murgia and Cinco 2004) vai kā atbilde uz antibiotiku terapiju (Kersten et al. 1995). AF veidošanās kultūrā ir saistītas ar spirohetu novecošanos – jo vairāk samazinās dzīvīgo spirohetu skaits, jo vairāk palielinās AF īpatsvars (Feng et al. 2014). Kļūdaini tika uzskatīts, ka dzīvīgo formu transformācija par AF norāda par spirohetu dzīvotspējas samazināšanos. Lai arī AF spirohetas ir mazāk kustīgas kā spirohetas log fāzes kultūrā, tās tik un tā ir spējīgas vērpties un kustēties laterāli, kā arī labvēlīgos apstākļos var atgriezties atpakaļ aktīvi augošā, reproduktīvā viļņveida spirohetā (Caskey and Embers 2015). Kā papildinājums *B. burgdorferi* (*sensu lato*) celmam atgriezeniskais pleomorfisms ir apstiprināts arī citām *Spirochaeta* ģints sugām, kā arī atklāta jauna suga *Spirochaeta coccoides*, kas aug un vairojas saglabājot tikai AF (Dröge et al. 2006). AF veidošanās *in vitro* kā atbildes reakcija uz tradicionāli pielietotām b-laktāmu antibiotikām LS ārstēšanā literatūrā tika aprakstīta jau pirms 25 gadiem (Kersten et al. 1995). Borēliju persistence organismā pēc antibiotiku terapijas ir vairākkārtīgi apstiprināta (Stricker and Johnson 2013). Atipiskas cistu formas ir tikušas novērotas smadzeņu korteksā pacientam ar hronisku Laimas neiroboreliozī (Miklossy et al. 2008), kas būtībā būtu viens no iespējamiem etioloģiskajiem boreliozes neiropsihiatrisko simptomu rašanās iemesliem, kas attiektos uz daļu šajā pētījumā iesaistītajiem pacientiem. Apzinoties šī pētījuma dizainu un pieejamos resursus, šādu hipotēzi nav iespējams pētīt, lai arī cik intriģējoša tā neliktos. Borēlijas biofilmas ir tikušas izdalītas arī no ādas biopsijām pacientiem, kuriem ir izveidojušās *lymfocitomas* pēc ērces koduma (Sapi et al. 2016). Biofilmas, kas satur pašas baktērijas un pašu baktēriju ģenerētu polisaharīda matriksu – alginātu ir ierosinātājas hroniskam infekcijas procesam, jo spēj tolerēt antibiotiku iedarbību un uztur rezistenci arī pret saimnieka seruma komplementu (Olivares et al. 2013).

1.4. Persisteru atbildes reakcijas uz antibiotikām

LS ārstēšana ar antibiotikām ir liels izaicinājums, apzinoties borēliju pleomorfismu – spēju mainīt morfoloģisko formu, veidot kolonijas, tādējādi nodrošinot toleranci pret antibiotikām un dažkārt formējot paradoksālu ārstēšanas iznākumu. Lai gan šķietami neloģiski, bet daudzas antibiotikas, kuras pielieto agrīnas LS ārstēšanā, pie zemākām koncentrācijām izsauc spirālās (viļņu) spirohetas transformāciju par persistējošajām formām (Feng, Shi, et al. 2015). Šī visa

rezultātā borēliju populācija kļūst toleranta pret antibiotikām, kas izsauc morfoloģisko transformāciju. Labs šī paradoksa piemērs ir doksiciklīns un amoksicilīns, kurš augstās koncentrācijās spēj nogalināt līdz 98 % vairojošos borēliju, bet uzrāda zemu aktivitāti pret stacionārās fāzes kultūrām, kurās dominē persistējošās formas. Abas šīs antibiotikas ir mazefektīvas pret AF, kuru formēšanos tās izsauc kultūrā (Feng et al. 2014).

Persisteri ir augstu heterogēni (Sapi et al. 2016). Stresa izraisīta, t.i., metaboliski agresīvas vides radīti persisteri no vienas un tās pašas Borēlijas sugas atšķiras no antibiotiku persisteriem dēļ apstākļiem, kas ir ierosinājuši transformāciju. *In vitro* persisteri atšķiras no *in vivo* persisteriem dēļ vides apstākļiem, kuros viņi dzīvo (Zhang 2014). Nav vēl precīzi noskaidrots, vai tās pašas morfoloģiskās formas AF, kas veidojas kā atbilde uz antibiotiku ārstēšanu ir tās pašas, kas veidojas uzsējumu kultūrā (Feng et al. 2016). Pēdējie pētījumi parāda arī to, ka heterogēno persisteru atbilde uz antibiotikām arī ir dažāda (Feng, Auwaerter, and Zhang 2015).

Pētot 3 borēliju morfoloģiskās formas *in vitro* parādīja, ka piecas antibiotikas, kuras parasti izmanto LS monoterapijā (doxiciklīns, amoksicilīns, tigeclīns, metronidazols, tinidazols) uzrādīja dažādu potenciālu spirohetu, AF un biofilmu koloniju apkarošanā (Sapi et al. 2011). Nozīmīgu rezultātu spirohetu apkarošanā uzrādīja visas piecas antibiotikas pie viļņveida vairojošajām spirohetām (85 – 90 %) un AF (70 – 90 %), neviena no šīm antibiotikām nespēja samazināt spirohetu biofilmu veidošanos par 55%, dzīvās spirohetas tika atrastas 70 – 85 % visu biofilmu koloniju (Sapi et al. 2011). Cits pētījums apstiprināja, ka tolerance pret antibiotikām pieaug līdz ar citu formu veidošanos, kad kultūra noveco, no log fāzes uz stacionāro fāzi, no spirohetu formas uz AF, biofilmu kolonijām (Feng, Auwaerter, et al. 2015). Tajā pašā pētījumā bija teikts, ka, pielietot vairākas antibiotikas vienlaicīgi (tripla kombinācija), ir daudz efektīvāks veids kā apkarot borēliju persistējošo formu veidošanos. Pilnīgu spirohetu biofilmu koloniju iznīcināšanu *in vitro* uzrādīja daptomicīna-doksiciklīna-cefoperazona kombinācija. Tas iepriekš netika sasniegts ne ar vienu mono, duālo vai tripla terapiju (Feng, Auwaerter, et al. 2015).

Cita efektīva metode, kā iznīcināt borēliju persisterus *in vitro*, ir antibiotiku lietošana pēc pulsa dozēšanas principa (Sharma et al. 2015). Kamēr dažādu klašu antibiotiku kombinācija nespēja paaugstināt spēju nogalināt persisterus, tikmēr četras ceftriaksona pulsa dozas spēja nogalināt visas spirohetu dzīvās formas kultūrā, ieskaitot persisterus (Sharma et al. 2015).

Interesanti, ka morfoloģiski izmainītas formas uzrāda spirohetu populāciju ar dažādu gēnu ekspresijas profilu, kas kļūst individuāli raksturīgs katrai antibiotikai – doksiciklīnam vai amoksicilīnam, kurš ir ticis pielietots katrai *in vitro* kultūras ārstēšanai. Tika parādīts, ka *B.*

burgdorferi B31 kultūras apstrādāšana sešu dienu garumā ar 50 µg/ml doksiklīna vai 50 µg/ml amoksicilīna rezultējās 675 dažādu gēnu ekspresijā doksiklīna tolerantā populācijā (340 noklusināti un 335 aktivēti) un 516 dažādu gēnu ekspresijā amoksicilīna tolerantā populācijā (174 noklusināti un 342 aktivēti) (Feng, Shi, et al. 2015). Doksiklīns aptur proteīnu sintēzi, pievienojoties 30S ribosomiālai vienībai, kas izraisa šūnas virsmas proteīnu defektu, turpretī amoksicilīns aptur šūnas membrānas sintēzi, kas noved pie baktērijas nāves. Amoksicilīna un doksiklīna iedarbības ceļu rezultātā radušos AF salīdzinājums uzrāda, ka tiem piemīt līdzīgas īpašības, kas norāda uz spirohetu izdzīvošanu AB klātbūtnē, noklusinot gēnus, kas atbild par ārējās membrānas lipoproteīniem. Tādējādi pastāv varbūtība, ka spirohetas spēj pārdzīvot AB ārstēšanu, samazinot AB mērķa molekulas. Amoksicilīna inducētas AF ir tikušas izmantotas kā alternatīvs modelis *B. burgdorferi* stacionārās fāzes kultūrai, lai izvērtētu antibiotiku efektivitāti pret persisteriem *in vitro*. Abi modeļi ir uzrādījuši dažādu jutīgumu pret vienu un to pašu medikamentu (AB). Jo kompleksāka ir stacionārās kultūras struktūra, t.i., tanī ir vairāk AF, mikrokoloniju un biofilmu agregātu, jo tolerance pret testējamo AB ir augstāka salīdzinot ar amoksicilīna izraisītajām AF (Feng et al. 2016).

1.5. Ģenētiskie faktori, kas iesaistīti persistencē

Ģenētiski homogēna spirohetu populācija var dramatiski izmainīt gēnu ekspresiju kā atbildi uz mainīgajiem vides apstākļiem. Kad ārējie apstākļi ierosina spirohetu populācijas ierosināt gēnus, kas atbild par snaudas stāvokli, tad var rasties persisteru subpopulācija. Persisteri parādās vienīgi tanī borēliju subpopulācijā, kura ir nonākusi nelabvēlīgos apstākļos un kura raksturojas ar stāvokli, kas ir pakļauta iedarbībai – *B. burgdorferi* viegli pāriet persisteru formā, ja tās tiek ārstētas ar tetraciklīnu grupas AB (Embers et al. 2012). Pašlaik nav konkrēti identificēti mehānismi, kas palaiž persisteru rašanos borēlijas baktērijai, taču ir zināmi mehānismi, kas veido persisteru organismus sēnēm, parazītiem un vīrusiem. Šo mehānismu apzināšana var palīdzēt nākotnē modelēt jaunas anti-persisteru zāles, kuras varētu tikt mērķētas pret tādiem mehānismiem kā toksīna – antitoksīna modulis, vides stresa (*stringent*) atbilde, DNS salabošanas aizsardzība, fosfātu metabolisms, alternatīvas enerģijas iegūšanas ceļš, anti – oksidatīvais stress, makromolekulāra degradācija (SOD, katalāze) un signālceļi (Zhang 2014). Tā kā *in vitro* persisteri atšķiras no *in vivo* persisteriem, tad zāles, kas nogalina visus *in vitro* persisterus, var nebūt tik efektīvas *in vivo* apstākļos. Lai arī *in vitro* persisteriem ir daudz kopīgu īpašību ar *in vivo* persisteriem, tādējādi *in vitro* modeļi ir būtiski persisteru izpētē, ko varētu tālāk pielietot arī *in vivo*. Kopīgo īpašību izpētē var pielietot RNS sekvencēšanu, lai noteiktu gēnu ekspresijas kopumu, kurus patogēns – persisters regulē kā atbildes reakciju uz agresīvu vidi (Zhang 2014).

1.6. Biofilmas

Biofilmu veidošanās ir piemērs baktēriju adaptācijai mainīgajiem vides apstākļiem, kas notiek galvenokārt četru iemeslu dēļ – aizsardzība, kolonizācija, komunikācija (*quorum sensing*) un baktēriju augšana (Jefferson 2004). Biofilmas veidošanās ir mikrobu attīstības stadija un hroniskas bakteriālas infekcijas nostiprināšanās [119 – 121]. Pirms vairāk kā 40 gadiem mikrobioloģijā tika ieviests termins glikokalikss, kas aprakstīja polisaharīdu diegu, kas paplašinājās no šūnas virsmas vai baktēriju koloniju virsmas. Ar glikokaliksa mediētās adhēzijas fenomenu tika skaidrotas daudzas bakteriālas saslimšanas – no zobu kariesa līdz pneimonijai. Biofilmas pašlaik definē kā mikrobu atvasinātu jutīgu šūnu kompleksu, kas ir neatgriezeniski piestiprinājies pie substrāta, interfeisa vai viens pie otra un kuru iekļauj matrikss, kas sastāv no šo pašu šūnu sintezētas ekstracelulārās polimēru substances (EPS), un kas uzrāda izmainītu augšanas fenotipu un gēnu transkripciju (Donlan and Costerton 2002). Biofilmas ir kompleksas struktūras ar augstām rezistences īpašībām pret vides izmaiņām un terapeitisku spiedienu – AB pielietošanu. Primārais ekstracelulārais polimēra savienojums ir algināts – mukopolisaharīds, kas nesatur sēru. Algināts ir galvenais EPS sastāvdaļa daudzām baktēriju sugām, ieskatot tādas spirohetas kā *leptospira biflexa* un *treponema denticola* (Ristow et al. 2008) un *Borrelia burgdorferi* (Sapi et al. 2012). Lai arī nobriedušas biofilmas ķīmiskā struktūra ir dažāda un iekļauj fosfolipīdus, polisaharīdus, proteīnus, glikoproteīnus, kalcija ieslēgumus un ekstracelulāru DNS (eDNS), par tipiskiem biofilmas marķieriem uzskata kalcija ieslēgumus, alginīnu un eDNS (Sapi et al. 2012). Gēni, kas ir vajadzīgi biofilmu formēšanai, tiek saukti par ierosmes gēniem. Bez tiem nostiprinātām biofilmām ir arī efektīvie gēni, kas dažādās baktēriju sugās nodrošina adhēziju, vides jušanu (*quorum sensing*), šūnas membrānas sintēzi, metabolismu, atbildes kontroli uz stresu, kustīgumu (Jefferson 2004). Biofilmas var veidot viena noteikta baktēriju suga vai vairāku sugu sajaukums, kas savienojies ar bioloģisku virsmu vai nedzīvu virsmu (Toole, Kaplan, and Kolter 2000). Fiziskajiem virsmas parametriem ir diezgan maza nozīme to kolonizācijā, pasakot to, ka gludas virsmas būtībā tiek kolonizētas tikpat labi kā neviendabīgas (Spormann et al. 2004). Kad baktērija ir piestiprinājusies virsmai, tai ir jāiziet cauri veselai virknei adaptācijas procesa, kas nodrošinās tās dzīvi uz virsmas. EPS producēšana ir visizplatītākais adaptācijas process, tādējādi pasargājot biofilmu (Gacesa 1998). Izmaiņas vides apstākļos ierosina baktēriju brīvās dzīves pāreju uz virsmas saistītu dzīvi, kas nozīmē jaunu komunikāciju veidošanu starp virsmu un baktēriju, kā arī starp baktērijām, tādējādi arī veidojot biofilmu un atgriežoties pie planktoniska augšanas režīma. Vides signāli atšķiras un var būt atšķirīgi dažādām baktēriju sugām, bet galvenokārt biofilmu formēšanos ietekmē vides bagātība ar uzturvielām, temperatūra, pH, osmolaritāte,

dzelzs un skābekļa klātesamība (Toole et al. 2000). Virsmas saistītās baktērijas parasti asociējas ar paaugstinātu EPS sintēzi un antibiotiku rezistences attīstību, kas nobriedušas biofilmas padara par nopietnu klīnisku problēmu. Ir zināms, ka EPS pasargā baktēriju sienas no antibiotiku piekļūšanas, izmantojot fiziskas un ķīmiskas difūzijas barjeras, lai novērstu AB penetrāciju, lēnu biofilmas augšanu, stresa atbildes ieslēgšanu vai biofilmas specifiska fenotipa izpaušanos (Mah and O'Toole 2001). Biofilmu veidošanās *B. burgdorferi* ir ļoti tuva kāda tā ir citām literatūrā aprakstītajām baktērijām (Costerton, Stewart, and Greenberg 1999). Borēlija tāpat spēj veidot kolonijas un attīstīt agregātus, kas atbilst biofilmu īpašībām, saskaroties ar bioloģiski aktīvu vai neaktīvu virsmu. Atomu mikroskopa izmeklējumi uzrādīja kanālu tipa struktūras borēlijas biofilmās, kas iepriekš ir aprakstīti arī citās biofilmās. Šie kanāli kalpo skābekļa un uzturvielu piegādei (Donlan and Costerton 2002). Aizsargājošais ekstracelulārais substrāts no borēliju agregātiem ir galvenokārt veidots no algināta, kalcija un eDNS. Atšķirībā no citām baktēriju sugām, kuras lieto vienu un to pašu metabolisko ceļu algināta taisīšanai, kuru kodē *algA*, *algD* un *algE* gēni (Remminghorst and Rehm 2006), borēlijas izmanto visticamāk vēl neatklātu ceļu algināta produkcijai, jo borēlijas genomā nav homologu gēnu iepriekš minētajiem. Borēlijas biofilmas analīze uzrādīja nozīmīgu RpoN-RpoS alternatīvo sigma faktora ceļu, kas ir atbildīgs par spirohetas atbildi uz agresīvu vidi un par vides parametru uztveršanu (Kazmierczak, Wiedmann, and Boor 2005). RpoN-RpoS signāla transdukcijas ceļš nodrošina sekmīgu borēlijas pāreju no vektora uz saimnieku, regulējot vairāk kā 100 gēnus, kas ir iesaistīti infekcijas ciklā, izdzīvošanā un borēlijas atbildē uz agresīvu vidi un citiem stresoriem (Ouyang et al. 2012). Otrs nozīmīgs ceļš ir *quorum sensing* sistēma, kas visas populācijas apmēros ierosina gēnus, kas atbild par biofilmas veidošanos (Waters and Bassler 2005). Ir aprakstīts, ka borēlijas biofilmas veidojas inficētas ērces nimfas viduszarnā, kad tā barojas no saimnieka ar asinīm (Dunham-Ems et al. 2009). Pielietojot konfokālo un epifluorescento mikroskopu, ir pierādīts, ka asins barošanās laikā borēlijas izplatās pa nimfas viduszarnu kā epitēlija asociēti šūnu tīkli bez izteiktām kustīguma pazīmēm. Borēlijas biofilmas ir atrastas arī inficēta cilvēka ādā (Sapi et al. 2016). LS recidīva gadījumi, spirohetu spēja apiet cilvēka imūno sistēmu un spēja tolerēt AB ārstēšanas procesu nepārprotami atbalsta ideju par biofilmu aizsargājošām borēliju struktūrām inficētos pacientos.

1.7. Antibiotiku terapijas vājās vietas un alternatīvas meklējumi

AB klāsts, ko var pielietot LS agrīnās fāzēs, ir ļoti plašs (Sapi et al. 2011). Pielietotās AB ir veiksmīgi spējīgas nogalināt augošas un vairojošas viļņveida (spirālveida) spirohetas, bet tām ir nepietiekama efektivitāte pret neaugošajām persistentām formām. Ir apstiprināts, ka borēlijas infekcijas monoterapija ar β -laktāmiem, tetraciklīniem, fluorokviloniem, sulfonilamīdiem,

makrolīdiem, lipopeptīdiem, glikopeptīdiem, aminoglikozīdiem vai pretvēža antibiotikām nav pietiekami efektīva. Šāda ārstēšana nespēj izskaust spirohetas *in vitro* kultūrās un atstāj dzīvus un efektīvus persisterus ārstētos mugurkaulniekos, ieskaitot cilvēkus (Feng et al. 2014). Acīmredzama vajadzība pēc AB ar stipru anti-persisteru aktivitāti ir novedusi izpēti līdz zālēm, kas iedarbojas savādāk kā esošās LS antibiotikas (Feng, Auwaerter, et al. 2015). Lai arī kā pat anti-persisteru zāles tādas kā daptomicīns, klofazimīns vai daunomicīns nespēj nogalināt visas persisteru formas – cistas, AF, mikro kolonijas un atsevišķas biofilmas. Divu vai trīs AB kombinācijas no dažādām AB klasēm un iedarbības mehānismiem kopā lietotas ar sulfanilpreparātiem uzrāda ievērojamu uzlabojumu dažādu persisteru formu izskaušanu *in vitro* apstākļos. Pulsa dozēšanas ārstēšanas taktika uzrāda lielu potenciālu, lai iznīcinātu persisteru formas un varētu būt progresīva shēma LS ārstēšanā (Sharma et al. 2015). Interese alternatīvu zāļu atrašanā ar augstu aktivitāti pret daudzām persisteru formām pakāpeniski pieaug. Kā vienu no šādiem pēdējā laika atklājumiem, kas līdzinās stipruma ziņā tripla AB kombinācijai, var minēt augu *Stevia rebaudiana*, kas plašāk pazīstams ar savu alternatīvā saldinātāja slavu. Stēvija uzrādīja spēju samazināt log fāzes spirohetas tik pat labi kā izskaust persisterus par 94 % (Theophilus et al. 2015). Visticamāk šī auga lapu ekstrakta spējas nogalināt spirohetas ir daudzu naturālo alkoīdu, glikozioīdu un citu organisko makroelementu sinerģijas rezultāts, kura komplekta precīzu sastāvu vēl nav izdevies zinātniski aprakstīt. Teju nesen publicētais pētījums aprakstīja 12 herbālo ekstraktu un 3 naturālo aģentu iedarbību uz borēlijas aktīvo un persisteru formu *in vitro* apstākļos. 7 no šiem naturālajiem produktiem 1 % koncentrācijā uzrādīja labus rezultātus pret borēlijas persistējošajām formām salīdzinot ar kontroles antibiotikām doksiciklīnu un cefuroksimu, starp šiem septiņiem naturālajiem produktiem bija tādi augi kā – *Cryptolepis sanguinolenta*, *Juglans nigra*, *Polygonum cuspidatum*, *Artemisia annua* (vībotne), *Uncaria tomentosa*, *Cistus incanus*, *Scutellaria baicalensis*. Salīdzinājumam, *stevia rebaudiana*, *Andrographis paniculata*, greipfrūtu sēklu ekstrakts, koloidālais sudrabs, monolaurīns un atimikrobiālais peptīds LL37 uzrādīja mazu vai neuzrādīja nekādu aktivitāti pret borēlijas persistējošajām formām. *Artemisia annua*, *Juglans nigra* un *Uncaria tomentosa* minimālā inhibējošā koncentrācija (MIC) bija samērā augsta priekš borēlijas aktīvām formām, lai gan persistējošajām formām koncentrācija nebija nepieciešama tik augsta. No otras puses šī pētījuma divas aktīvākās vielas *Cryptolepis sanguinolenta* un *Polygonum cuspidatum* uzrādīja augstu aktivitāti gan pret aktīvajām, gan persistējošajām borēlijas formām (MIC = 0.03–0.06% un 0.25–0.5%, respektīvi). Vienīgi 1 % *Cryptolepis sanguinolenta* ekstrakts uzrādīja pilnīgu borēlijas baktēriju izskaušanu, kamēr doksiciklīns, cefuroksims un citi aktīvie augi nespēja pilnībā iznīcināt borēlijas persistējošās formas, uzrādoties baktērijām pēc 21 dienas kultūrā. Arī *Juglans Nigra* uzrādīja labus rezultātus pie 1 % ekstrakta šķīduma 60 % etanolā (MIC=0.5-

1%), atstājot dzīvas tikai 14 % no persistējošajām baktērijām (Feng et al. 2020). Nedaudz senāks pētījums, kurā arī tika apskatīta fitoķīmisko aģentu un mikronutrientu spēja apkarot borēlijas dažādās formas *in vitro* apstākļos, uzrādīja, ka ļoti veiksmīga augu kombinācija ir *uncaria tomentosa* (kaķa nags) un *Otoba parvifolia*, kuri abi ir atrodami Dienvidamerikas mūžamežos. Abi herbālie ekstrakti uzrādīja labus rezultātus pie atšķaidījuma 1:400, apkarojot gan borēliju aktīvās formas, gan AF, taču labākus rezultātus tie uzrādīja lietojot tos abus kopā pie atšķaidījuma 1:300 un pie tam šīs abas substances neuzrāda potenciālus genotoksiskus vai mutagēnus draudus. Vēl no šī paša pētījuma labus rezultātus uzrādīja *Juglans nigra*, apkarojot gan aktīvās, cistu un biofilmas formas, greipfrūtu ekstrakts uzrādīja labus rezultātus pret borēliju aktīvām formām un AF, taču bija neefektīvs pret biofilmu alginātiem, tikai mazliet efektīvāks par *Juglans Nigra* bija ekstrakts no aprikožu kauliņiem, vēl izcilus rezultātus biofilmu apkarošanā uzrādīja zīdītārpiņu proteolītiskais enzīms serrapeptāze, kurai labi rezultāti bija arī aktīvo formu apkarošanā, taču pret AF šis enzīms neiedarbojās (Goc and Rath 2016). Pēdējā laikā izpētot daudzu aromātisko eļļu klāstu, tika atklāti kandidāti ar pat vēl lielāku anti-persisteru aktivitāti nekā tā ir bijusi aprakstīta citām anti-persisteru zālēm. Piemēram, oregano eļļa ar savu aktīvo vielu karvakrolu un kanēļkoka mizas eļļa ar aktīvo vielu cinnamaldehydu bija vēl efektīvāki pret stacionārās fāzes spirohetām un to biofilmām kā 40 μM daptomicīns (Feng et al. 2017). Salīdzinājumam 0.05 % cinnamaldehyda nogalināja borēlijas stacionārā fāzē, savukārt ķiploka esenciālā eļļa 0.05 % spēja nogalināt visas borēlijas morfoloģiskās formas. Šie visi rezultāti tika apstiprināti ar spirohetu tīru vidi pēc 21 dienas kultūras pārbaudes un ir līdzvērtīgi borēlijas kultūras apstrādei ar 5 μg/ml tripla AB kombinācijai daptomicīns-doksiciklīns-cefuroksīms (Feng et al. 2018). Vairums no visām šīm progresīvi cerīgo rezultātu publikācijām, kurās tika izmēģinātas jaunas anti-borēliju zāles vai to kombinācijas, aprakstīja pētījumus, kas norisinājās *in vitro* apstākļos. Nav šaubu, ka to efekts uz borēlijām *in vivo* būs savādāks un neparedzams. Pret borēlijām vērsto medikamentu efektivitātes novērtēšana un jaunu zāļu kandidātu atrašana pret LS spirohetu persisteru formām ir jāvada citā līmenī. Kamēr tie paši eksperimenti tiks veikti *in vivo* apstākļos, iekļaujot daudzu laboratoriju dzīvnieku modeļus, aplēses par veiksmīgu LS terapijas protokolu paliek atklātas diskusiju un spekulāciju līmenī. LS terapijas efektivitāte ir atkarīga no tā, cik agri ir uzsākta AB terapija. Šeit parādās jautājums par to, kas tiek saprasts ar agri uzsāktu terapiju, lai iznīcinātu aktīvas viļņu formas borēlijas inficētā cilvēkā vai, kas īsti ir pietiekoši agri, ja 7 – 10 dienu veca *in vitro* kultūra jau satur daudzas borēlijas patogēna persisteru formas (Feng et al. 2016). Ja viena no būtiskākajām LS agrīnas infekcijas pazīmēm *erythema migrans* neattīstās cilvēkā pēc ērces koduma, tad AB terapija netiks uzsākta nekavējoties. To, cik daudz laika ir nepieciešams, lai aktīvi kustīga borēlijas spiroheta izmainītu savu morfoloģisko formu vai paslēptos mugurkaulnieka audos *in*

vivo, nevar precīzi paredzēt, bet tas var notikt ātrāk kā var likties, zinot faktu, ka šādas izmaiņas *in vitro* var notikt pat stundu laikā, ja borēlijas tiek pakļautas agresīvai videi. Pat ja AB monoterapija tiek uzsākta tūlīt pēc ērces koduma, LS ārstēšanas paradokss var manifestēties jebkurā gadījumā. Plaši lietotās AB var ierosināt persisteru populācijas veidošanos *in vivo* kā tās ir ticis pierādīts hroniskas infekcijas gadījumā uz dažādiem dzīvniekiem (Embers et al. 2012) un cilvēkiem (Rudenko et al. 2016). Atipiskas snaudošas spirohetas formas – persisteri var izdzīvot inficētā saimniekā daudzu gadu garumā neatkarīgi no AB ārstēšanas. LS recidīvs var notikt, jo persisteri ir spējīgi pārvērsties atpakaļ par aktīvo viļņveida borēliju, kas ir spējīga dalīties. Šādu notikumu var provocēt stāvoklis, ja saimniekorganismā novājinās imunitāte, pievienojas citas saslimšanas vai cilvēks saskaras ar stipriem psihoemocionāliem pārdzīvojumiem, iedragājot viņa individuālās psihs kapacitāti tikt galā ar stresu un caur to arī imūnās sistēmas darbību. LS ārstēšana pieprasa zināšanas par tās izcelsmes vēsturi, borēlijas pleomorfo dabu un tās dabisko vidi. Pastāv teorija, kas apraksta, ka hroniska borēlijas infekcija cilvēkos ir kā simbiozes piemērs, kas attīstījies starp saimnieku un patogēnu laika gaitā. Cilvēka un borēlijas savstarpējā mijiedarbība parāda līdzās pastāvošas attiecības, kas ir augstā līmenī savienotas ģenētiski, metaboliski un uzvedības līmenī. No šī skata punkta LS ir ilgstoša ģenētiski integrēta simbioze un slimības simptomi ir simbioģenēzes izpausme, uz kuru saimniekorganisma imūnā sistēma sniedz atbildi (Brorson et al. 2009). Simbioģenēze nozīmē sadarbību starp sugām, lai veicinātu to izdzīvošanu. Borēliju ieguvums ir acīmredzams, turpretī saimnieka ieguvums nav redzams. Veiksmīga borēliju persistence saimniekā ir atkarīga no spējas izmantot saimnieka regulējošos proteīnus, lai novērstu atpazīšanu un iznīcināšanu no komplementa puses. Trūkums izprast LS kā senu blakus evolucionējošu saimnieka – patogēna simbiozi var novest pie maldīgām diagnozēm un neadekvātas terapijas. Iespēja, ka hroniska LS var rasties no persistējošas infekcijas ir ļoti reāla. Neatkarīgi no hroniskas LS morfoloģiskās formas – persistējošas borēlijas biofilmās (Sapi et al. 2012), formas bez šūnas sienas (Moody et al. 1990), AF (Gruntar et al. 2001) – *in vivo* ārstēšanas iespējas priekš visām formām ir ierobežotas un prasa tālāku izpēti. Apzinoties visu šo simbiozes evolucionāro stāvokli, lai adresētu problēmu citā līmenī, ir nepieciešama dziļāka izmeklēšana šim kompleksajam un pretrunīgajam fenomenam, ko sauc par hronisku Laimas slimību.

1.8. Patofizioloģija

Daudzas infekcijas tiek asociētas ar agru iekaisuma reakciju, kurai seko adaptīvās imunitātes atbilde un simptomu mazināšanās, taču dažās hroniskās infekcijas gadījumos, kad imūnsistēma tiek kompromitēta un apspiesta, kā to, piemēram, dara *B. Burgdorferi* un citas borēlijas (*Garinii*, *Afzelii*), tad hronisks iekaisums var saglabāties bez adaptīvās imunitātes. Ir

novērojami autoimūni simptomi un reinfekcijas – simptomu kopums, kas saistīts ar persisteru pāreju dzīvās spirohetās (Berndtson 2013).

Tiek izdalīti 3 pamattipi kā *B. Burgdorferi* infekcija ierosina neiropsihiatriskus simptomus:

- meningovaskulāra forma, kas asociēta ar cerebrovaskulāriem infarktiem;
- infekcija CNS, kas raksturojas ar meningoencefalīta atrofisko formu, kas izpaužas ar kortikālu atrofiju, gliozu un demenci;
- infekcija, kas ir ārpus CNS, bet kas izraisa imūnus un citas dabas efektus CNS, kurus var saistīt ar neiropsihiatriskiem simptomiem.

Boreliozes pacientam ar neiropsihiatrisko simptomātiku var izpausties viens vai vairāki no šiem trīs infekcijas tipiem (Miklossy 2013).

Lai arī daži bojājumi saimniekorganismā, ko izraisa borēlija, ir tieši bojājumi, daudz biežāk tā ir imūnā atbilde pret infekciju, kas rezultējās simptomos pacientam. Daudzi raksti apraksta tieši to, kā imūnas un psiho-imūnas reakcijas pret borēlijām noved līdz psihiatriskajiem simptomiem (Fallon et al. 2010). Imunitātes mediētie efekti ir nozīmīgi faktori patofizioloģiskajā procesā un slimības progresēšanā. Šie imūnie efekti iekļauj sevī pastāvīgu jeb persistentu iekaisuma reakciju ar citokīnu kaskādes aktivācijām un autoimūnām atbildēm, un abi šie mehānismi var izpausties vienlaicīgi, radot persistentu infekciju organismā (Bransfield 2018).

Laimas slimība tiek asociēta ar iekaisuma citokīniem – interleikīns 6, interleikīns 8, interleikīns 12, interleikīns 18, INF-gamma un kemokīniem CXCL12, CXCL13 un CCL19, kā arī ar paaugstinātiem iekaisuma lipoproteīnu līmeņiem (Ramesh et al. 2015). *B. Burgdorferi* virsmas glikolipīdi un flagellārie proteīni izdala anti-neironu antivielas un šīs *B. Burgdorferi* virsmas glikolipīdu un flagellārās antivielas var disseminēt no perifērijas uz CNS, izraisot persistentu iekaisumu smadzenēs, kas tālāk saistās ar neurodeģeneratīvām izmaiņām (Bransfield 2018b). Pastāvīga infekcija arī tiek saistīta ar metabolām izmaiņām, kuras izsauc imūnas reakcijas – oksidatīvs stress, eksotoksicitāte, izmaiņas homocisteīna metabolismā, kuras izsauc B vitamīnu metabolisma traucējumi – B12 un folijskābe, mitohondriālā disfunkcija, izmainīts triptofāna metabolisms, samazināts serotonīna līmenis un paaugstināts kvinolīnskābes līmenis (Bransfield 2018b). Hroniskas infekcijas klātbūtne tiek saistīta ar paaugstinātiem iekaisuma citokīniem, kas savukārt izsauc palielinātu līmeni indelamīna 2,3 dioksigenāzei, kas pārvērš triptofānu kvinolīnskābē, kas ir neirotoksisks metabolīts un ir zināms kā N-metil-D-aspartāta sinaptisks agonists, izraisot depresīvus, kognitīvus un citus psihiatriskus simptomus (Wichers et al. 2005). Kvinolīnskābe ir ievērojami palielināta CSŠ borēlijas infekcijas gadījumā, izteikti palielināta tā

ir CNS infekcijas gadījumā un korelē ar CNS simptomātikas stiprumu, ieskaitot depresiju, trauksmi, kognitīvu disfunkciju (Bransfield 2012).

Bez *B.Burgdorferi* citas ērcu pārnēsātas infekcijas, tādas kā *babēzija*, *bartonella*, *erlihijs* un *mikoplazma* un citas neidentificētas infekcijas izraisa imūnusu un metabolus efektus, kas tālāk uzslāņojas virsū patofizioloģiskajam un simptomātiskajam spektram, kuru izraisa ērcu pārnēsātas infekcijas (Grab et al. 2007). Opurtūniskas infekcijas neatkarīgi no tā, vai tās pārnēsā ērces vai nē, arī var uzslāņoties virsū, veidojot kompleksu, interaktīvu infekcijas procesu, kas ir individuāls katram pacientam un viņa specifiskajai imunitātes spējai pretoties infekcijām. Daži hroniski simptomi ir saistīti ar tiešu šūnu bojājumu un rezultējās ar disfunkciju no pārslimotas infekcijas, citi hroniski simptomi ir saistīti ar hronisku persistentu vai latentu un cikliski atkārtujošos infekciju (C. Bransfield 2012). Par spīti lielajam pierādījumu apjomam, kas atbalsta hroniskas Laimas slimības infekcijas esamību, daži zinātnieki vēl joprojām spekulē, ka slimības attīstība ir saistīta ar pēc infekcijas pārslimotu, pašattīstošu patoloģisku procesu, lai gan nav konkrēta pētījuma, kas šo hipotēzi apstiprinātu. Mehānisms, kas palaiž slimību var atšķirties no mehānisma, kas nodrošina tālāku slimības progresu. Neatjaunojošs miegs un hronisks nepārejošs stress ir tie faktori, kas spēlē nozīmīgu lomu Laimas slimības progresēšanā. Ir pētījums, kas, piemēram, apliecina, ka visi pacienti, kas bijuši iesaistīti, uzrādīja ar miegu saistītas problēmas un simptomus (Greenberg, Ney, and Scharf 1995). Gan neatjaunojošs miegs, gan hronisks nepārejošs stress, kurš izpaužas hroniski slimajos pacientos, spēlē nozīmīgu lomu slimības tālākā attīstībā un progresijā, saistoties ar tādiem simptomiem kā hronisks nogurums, kognitīvi traucējumi, samazināta reģenerācijas spēja, kompromitēta imunitāte, samazināta pretošanās spēja infekcijām un neurodeģeneratīviem procesiem (Ooms et al. 2014).

1.9. Klīniskās prezentācijas

Tiek atzīts, ka 40 % no Laimas slimības pacientiem attīstās neiroloģiska iesaiste, kas var būt perifēriālas vai centrālas dabas (Fallon and Nields 1994). Līdzīgi kā mānai spirohetai – sifilisam, tā arī Laimas slimībai var būt latences periods līdz pat vairākiem gadiem, kamēr pirmie vēlīnās infekcijas simptomi manifestējas. Plaša spektra psihiatriski traucējumi var izpausties Laimas slimības gadījumā. Visplašāk sastopamie ir paranoja, demence, šizofrēnija, bipolāri traucējumi, trauksme, panikas lēkmes, depresija, *anorexia nervosa*, obsesīvi kompulsīvi traucējumi (Fallon and Nields 1994). Sevišķi aktuāli tas ir bērniem, kas daudz laika pavada lauku mājās, pļavās un mežos un, piemēram, infekcijas agrīna fāze – ādas forma ar tai

raksturīgo *erythema migrans* ir izpalikusi. Bieži ērces kodumu neatceras vispār vai arī to var būt izdarījusi ērces nimfas forma.

Apskatot dažādu literatūru un rakstus var secināt, ka katram pacientam ir individuāls un mainīgs slimības klīniskais manifestācijas raksturojums, taču tendences un kopējās manifestācijas ir vispārredzamas. Laimas slimība var dažiem izpausties ar maigiem simptomiem, bet citiem ar smagiem simptomiem, rezultējoties latentā infekcijā vai noritot ar uzliesmojumiem un remisijām, progresējot strauji vai lēni. Saslimšanas gaitā var attīstīties multisistēmiski simptomi gan neiropsihiatriski, gan somatiski, kas sākotnēji var būt neizteiksmīgi, bet, slimībai progresējot, var dot stiprākās izpausmes, piem., artrītu un kardītu. Neiropsihiatriskajiem simptomiem var būt kognitīvas, emocionālas, veģetatīvas, uzvedības un citas dabas traucējumu pamats, tādējādi diagnoze var būt no visa SSK spektra, bet prevalējot noteiktām diagnozēm vairāk. Slimības gaitu un patoloģiskās izpausmes nosaka arī psihiatriskās komorbiditātes, ar ko pacients ir slimojis, kā arī infekcijas, kas ir pārslimotas dzemdību, zīdaiņa, bērnības un pieaugušajā vecumā (Bransfield 2007).

Pētījumi ir tikuši veikti dažādās atlases grupās – Laimas slimības slimnieku daudzums starp psihiatriskiem pacientiem un neiropsihiatrisko simptomu attīstība starp identificētiem Laimas slimības pacientiem. Identificētos psihiatriskajos pacientos vienā pētījumā tika apskatīti 517 hospitalizēti psihiatriski pacienti no augsta endēmiskā rajona, bet starp tiem nebija neviens pozitīvs 2 pakāpju seroloģiskais tests, tikmēr cits pētījums, kurā bija 1810 hospitalizēti psihiatriski pacienti uzrādīja augstākus prevalences rādītājus uz *B.Burgdorferi* antivielām salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem (33 %, 19 %) (Hájek et al. 2002). Pētījums, kas vēroja retrospektīvi pacientu izrakstus bez kontroles grupas, uzrādīja, ka 80 % no bērniem ar psihiatrisku saslimšanu, kuri vērsās pie bērnu psihiatra, t.i., 49 no 69 pacientiem bez iepriekšējas Laimas slimības vai citas ērcu pārnēsātas infekcijas vēsturē uzrādīja, pierādījumus vienam vai vairākiem patogēniem – *B.Burgdorferi*, *Bartonella*, *Babesia*, *Ehrlichia* un *Anaplasma* seroloģiskajā testēšanā vairākās laboratorijās, pie tam 22 % no bērniem ar bipolāriem traucējumiem, kurus noteica bērnu psihiatrs, uzrādīja pozitīvus kritērijus Laimas slimībai, 74 % no šiem bērniem uzrādīja arī pozitīvus testus uz citām koinfekcijām seroloģiskajos testos vairākās laboratorijās (Greenberg 2017). Identificētos Laimas slimības pacientos daudzi pētījumi ir aptvēruši dažādu psihiatrisku simptomātiku, kas parādījās pēc borēlijas infekcijas, pacientu grupa bija jauni un veseli pacienti pirms infekcijas, kontroles grupa ir bijuši tie paši pacienti pirms infekcijas (Bransfield 2018). Starp šiem pētījumiem uzrādījās plaša spektra neiropsihiatriskā simptomātika, kas saistīta ar Laimas slimības un citām

ērču pārnēsātām infekcijām un rezultējas ar traucējumiem, nespēju un pat nāvi (Bransfield 2018).

1.9.1. Attīstības traucējumi

Iedzimta Laimas slimība var saistīties ar attīstības traucējumiem un neiropsihiatriskiem simptomiem (Harvey and Salvato 2003). Ir ziņojums, ka arī koinfekcijas, piem., *Bartonella* var tikt pārnesta vertikāli (Breitschwerdt et al. 2010). Kopš 1985. gada, kad Villijs Brugdorferi atklāja borēlijas spirohetu, ir reģistrēti vairāk kā 60 pētījumi, kas apraksta vertikālu borēlijas transmisiju un patoloģiskos iznākumus (Faber 2018). Plašs pētījums iekļāva 263 gadījumus, kuru starpā bija spontānie aborti, nedzīvs auglis dzemdībās, augļa nāve pirms dzemdībām, iedzimtas anomālijas, sistēmiskas saslimšanas, agras attīstības fulminants sepsis un citi hroniski progresējoši simptomi, kas asociējas ar gestācijas periodu (Waddell et al. 2018).

Pētījums, kas visvairāk apskatīja neiropsihiatrisko spektru bija retrospektīvs pētījums ar 102 gestācijas gadījumiem ar Laimas slimību, kura tika klīniski un laboratoriski diagnosticēta ar ELISA, WB, Laima urīna testiem, PCR reakcijām urīnā, PCR reakcijām asinīs, PET izmeklējumos un magnētiskajā rezonansē. Pētījums uzrādīja, ka 9% tika diagnosticēti ar autismu, 56 % uzrādīja UDHS simptomus un multisistēmiskus simptomus, aizkaitināmība un garstāvokļa svārstības – 54%, dusmas un agresija (23%), trauksme un panika (21%), depresija (13%), obsesīvi kompulsīvi traucējumi (11%), suicidālas domas (7%), attīstības traucējumi (18%), tiku traucējumi (14%), reiboņi (11%), gribai nepakļautās atatoīdās kustības (9%), fotofobija (43%), saasināta uztvere pret skaņām (36%), cita sensora hipersensitivitāte (taktīla, taustes vai ožas – 23%), slikta atmiņa (39%), kognitīvi traucējumi (27%), runas aizture (21%), lasīšanas/rakstīšanas traucējumi (19%), izrunas traucējumi (17%), skaņas un vizuālās informācijas apstrādes traucējumi (13%), vārdu izvēles traucējumi (12%) un disleksija (18%). Kontroles grupā, kurā bija 66 mātes ar Laimas slimību un kuras tika ārstētas ar antibakteriālu terapiju pirms apaugļošanas un grūtniecības, visas dzemdēja veselus mazuļus, lai arī kontroles grupā bija astoņas grūtniecības, kurās bija *B. Burgdorferi* vai/un *Bartonella henselae* pozitīvas placentas, nabas saite vai priekšādiņas paliekas. PCR pozitīvie gadījumi tika ārstēti ar orālajām antibiotikām (Bransfield et al. 2008).

1.9.2. Autiskā spektra traucējumi

Autiskā spektra traucējumi rezultējās no vairākām etioloģijām ar ģenētisku un vides faktoru izcelmi, ieskaitot vairāk kā 20 dažādas infekcijas, no kurām 7 ir hroniskas (*Babesia*, *Bartonella*, *B. burgdorferi*, *Ehrlichia*, *HHV-6*, *Chlamydia pneumoniae* un *Mycoplasma*) un imūnās reakcijas, kas asociējas ar šīm infekcijām (Bransfield 2009). Skepticisms par asociācijām starp

Laimas slimību un AST pamatojas ar IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) rekomendācijām un vadlīnijām kā vienīgajiem izvērtēšanas kritērijiem, taču šo rekomendāciju objektivitāti apšaubā šīs grupas pacienti (Bransfield 2009). Inficēšanās laiks un imūnā atbilde ir kritiska, lai izvērtētu patofizioloģiju iedzimtajās infekcijās mātes imūnā reakcija pret infekciju uzrāda, ka tai ir nozīmīga loma izmainītā augļa smadzeņu attīstībā un iespējamā autoimūnas un iekaisuma dabas patofizioloģiskajā procesā. Viens pētījums uzrādīja, ka 94 % no bērniem ar autismu un Laimas slimību sākotnēji tika testēti seroloģiski negatīvi divpakāpju testā (ELISA + WB), lai gan 92 % no šiem Laimas slimības pacientiem ar autismu uzrādīja augstu reaktivitāti uz augsti specifisku borēlijas ārējās virsmas proteīnu-B un mazāk specifisku ārējās virsmas proteīnu-A WB testā. Šie proteīni ir bijuši iekļauti IDSA izstrādātajās vadlīnijās, bet pašlaik vairs netiek izmantoti (Kuhn and Bransfield 2014). 1994. gadā sakarā ar to, ka šie proteīni bija plānoti izmantot vakcīnas izstrādāšanā pret *B.Burgdorferi* tie tika aizvērti no rekomendācijām, bet līdz ar to samazināja IDSA rekomendēto testu sensitivitāti, samazinot diagnosticēto pacientu skaitu (Kuhn and Bransfield 2014). Laimas slimības ārstēšanas grūtniecības laikā var novērst AST attīstību (Bransfield et al. 2008), kā arī cits pētījums uzrādīja AST simptomu samazināšanos, ja tiek pacients ārstēts ar antibiotiku kursu (Kuhn et al. 2012).

1.9.3. Šizofrēnija un šizoafektīvie traucējumi

Šizofrēnija ir asociēta ar vairākām infekcijām un pētījumi par Laimas slimības saistību ar šizofrēniju ir diezgan ierobežoti (Hess et al. 1999). Laimas slimības slimniekiem šizofrēniskā spektra traucējumi izpaužas kā šizoafektīvi traucējumi (Bär et al. 2005). Plašs pētījums, kurā tika izvērtēta neiropsihiatriskā simptomātika, uzrādīja, ka vēlīnās stadijās Laimas slimības pacienti visizteiktāk uzrādīja prevalenci paranoīdiem simptomiem, kuri bija sastopami 36 % gadījumu starp Laimas slimības pacientiem bez izteiktas agresijas un 88 % gadījumos – ar izteiktu agresiju (Bransfield 2018), kā arī halucinācijas prevalēja ne agresīvajā grupā (42 %) un agresiju izrādošajā grupā (47 %) (Bransfield 2018).

1.9.4. Bipolāri traucējumi

Bipolāri traucējumi arī tiek saistīti ar vairākām infekcijas saslimšanām, ieskaitot Laimas slimību (Mattingley and Koola 2015). Laimas slimnieku bipolārie traucējumi ir izteikti ar strauju mainības norisi (ātriem cikliem no eiforijas līdz depresīvai anhedonijai) (Bransfield 2018). Tik pat lielā mērā ir izteikta garastāvokļa labilitāte (Pfister et al. 1993). Dažādi pētījumi norāda arī uz bipolāro traucējumu prevalenci starp bērniem, kas slimo ar Laimas slimību (22 %) (Greenberg 2016), cits pētījums uzrāda 28 % prevalenci starp agresīvajiem Laimas slimības pacientiem un 10 % starp neagresīvajiem (Bransfield 2018).

1.9.5. Depresija

Depresija starp Laimas slimības pacientiem var tikt mazināta ar laicīgu diagnosticēšanu un ārstēšanu (Rebman et al. 2017). Lai gan, ja Laimas slimība ir palaista garām pirmajās stadijās, tad depresijai ir augsta prevalence Laimas slimnieku populācijā. Pētījums ar 50 agresīviem un 50 neagresīviem Laimas slimības pacientiem ir uzrādījis 0 % depresijas prevalenci pirms inficēšanās (Bransfield 2018) un pēc infekcijas laikā depresijas incidences rādītājs sasniedza 98 % (agresīvajā grupā) un 76 % (neagresīvajā grupā), 94 % sasniedza pētījumā starp bērniem, kur Laimas slimības diagnoze tika uzstādīta, balstoties uz pacienta endēmiskās anamnēzes ievākšanu, simptomu apzināšanu, *Erythema Migrans* esamību, PCR pozitīvu tesu asinīs un ELISA+WB pozitīvu divpakāpju seroloģisko testu (Tager et al. 2001), 80 % pacientu grupā ar uzmācīgiem simptomiem (Robert C. Bransfield 2016). 64 % respondentu uzrādīja depresijas simptomātiku tiešsaistes aptaujas šķēsgriezuma pētījumā, kurā pacienti tikuši klīniski diagnosticēti ar Laimas slimību un kuriem bija persistējoša simptomātika vairāk kā 6 mēnešu garumā pēc antibiotiku terapijas (Johnson et al. 2014), 51 % uzrādīja pozitīvu depresijas simptomātiku ar Laimas slimību un neuroboreliozi, kas tika diagnosticēta, balstoties uz pacienta interviju, fizisku izmeklēšanu un laboratorijas testu rezultātiem (ELISA+WB), neuroborelioze tika diagnosticēta, izmeklējot CSSŠ, pierādot *B.Burgdorferi* antivielu intratekālu sintēzi (Oczko-Grzesik et al. 2017), 50 % starp pacientiem, kas cieta no nopietna meningīta, meningoencefalīta, meningopoliradikuloneirīta neuroboreliozes hroniskās formas dēļ (Gustaw, Bełtowska, and Studzińska 2001), 37 % no pacientiem, kas tika uzrādīti konferences prezentācijā un kur visiem pacientiem bija Laimas slimības simptomātika, bija neiroloģiski traucējumi, kas ilga vismaz 3 mēnešus un kuriem nebija iespējams atklāt citu iemeslu, kuriem bija cellulāra vai humorāla imunitāte pret *B.Burgdorferi*, t. i. palielināts seruma IgG vai IgM antivielu titrs vismaz 1:400, 5 vai vairāki IgG antivielu veidi pret konkrētiem spirohetu polipeptīdiem vai stimulācijas indekss 10 kā atbilde uz borēlijas antigēniem (P.H., B.M., and Gary 1990), un 37 % no bērniem pētījumā, kur izpildījās seroloģiskie testi (ELISA+WB) un/vai kuriem bija *erythema migrans* (Shea 2013).

1.9.6. Trauksmes traucējumi

Laimas slimība var izraisīt dažādus trauksmes stāvokļus. Agrīnās satraukuma izpausmes var parādīties kā pastiprināta modrība, kas vienā no pētījumiem izpaudās ar 54 % gadījumā starp ne agresīvajiem pacientiem un 84 % gadījumā starp agresīvajiem pacientiem (Bransfield 2018), zemu frustrācijas toleranci uzrādīja 80 % ne agresīvajā grupā un 98 % no agresīvo pacientu grupas. Tālākā simptomu attīstība var izpausties ar dažādiem trauksmes veidiem – panika,

sociālā trauksme, ģeneralizēta vispārēja trauksme, obsesīvi kompulsīvi traucējumi, pēctraumatiskais stresa sindroms. Panika tiek asociēta ar Laimas slimību vairākos pētījumos (Garakani and Mitton 2015) (Bransfield 2018). Tā uzrādīja prevalenci 82 % gadījumos pētījumā ar agresīvo pacientu grupu un 50 % ne agresīvo pacientu vidū (Bransfield 2018), 54 % pētījumā bērnu vidū (Shea 2013). Lai gan nav konkrēti tieša pētījuma, kas adresētu sociālo trauksmi saistībā ar Laimas slimību, tā ir diezgan raksturīga atradne starp Laimas slimības pacientiem. Sociālās trauksmes prevalence tika uzrādīta 70 % ne agresīvo pacientu grupā un 66 % agresīvo pacientu grupā. Vispārēja trauksme tiek asociēta 50 % gadījumos starp ne agresīvajiem pacientiem un 86 % gadījumos starp agresīvajiem pacientiem (Bransfield 2018).

Obsesīvi kompulsīvi traucējumi tiek saistīti ar Laimas slimību, kuriem ir autoimūna patofizioloģija un kas var izpausties ar strauju attīstību un pēkšņu sākumu (Rhee and Cameron 2012). Pamatojoties uz tiešsaistes šķēsgriezuma aptaujas pētījumu, kurā piedalījās 147 respondenti, kas uzrādīja, ka ir tikuši diagnosticēti ar Laimas slimību, tika uzrādīta prevalence obsesīvi kompulsīviem traucējumiem 84 %, no kuriem 44 % uzrādīja šos traucējumus kā prolemātiskus, turklāt 51 % ziņoja, ka obsesīvi kompulsīvie simptomi ir mazinājušies, pielietojot antibiotikas terapiju (Pachner 2014). 51 % uzrādīja šos simptomus agresīvajā pacientu grupā un 32 % ne agresīvajā pacientu grupā. Arī pēctraumatiskie stressa traucējumi tiek saistīti ar Laimas slimību - prevalence bija 24 % ne agresīvo pacientu grupā un 36 % agresīvo pacientu grupā (Bransfield 2018).

Uzmācīgi simptomi tiek asociēti ar Laimas slimību un var pārklāties ar obsesīvi kompulsīviem traucējumiem, pēctraumatisko stresa sindromu vai izpausties bez tiem, tie uzrādīja 34 % prevalenci vienā no pētījumiem, turklāt uzmācīgie simptomi tur tika apskatīti pēc to izcelsmes un rakstura, piem., uzmācīgi simptomi ar agresiju (89 %), izmainīti seksuāli tēli (18 %), dīvainas un šausminošas ainas (40 %) (Robert C. Bransfield 2016). Citā pētījumā uzmācīgi agresīvi tēli tika novēroti 62 % no agresīvo pacientu grupas, bet tikai 16 % gadījumos no ne agresīvo pacientu grupas. Uzmācīgi seksuālas dabas tēli tika uzrādīti 26 % no agresīvās grupas pacientiem, kamēr ne agresīvajos pacientos tie tika novēroti tikai 6 % gadījumos (Bransfield 2018). Laimas slimības pacienti ar uzmācīgiem simptomiem uzrādīja arī kognitīvus traucējumus (100 %), neiroloģiskus simptomus (98 %), apsēstību (89 %), depresionalizāciju (87 %), depresiju (80 %), zemu toleranci pret frustrāciju (80 %), eksplozīvas dusmas (73 %), suicidalitāti (69 %), sociālu izolāciju (67 %), anhedoniju (62 %), disinhibīciju (62 %), paranoju (49 %), halucinācijas (42 %) un vardarbību (31 %) (Robert C. Bransfield 2016).

1.9.7. Ēšanas traucējumi

Vairāki ēšanas traucējumi tiek asociēti ar Laimas slimību. Daži pacienti zaudē svaru agrīnajā slimības attīstības fāzē un vēlāk atkal pieņemās svarā. Ir ticis ziņots par *anorexia nervosa*, bulīmiju un pārmērīgu pieņemšanos svarā (Fallon and Nields 1994).

1.9.8. Miega traucējumi

Miega traucējumi, kas ir iegūti Laimas slimības attīstības gaitā, ir diezgan nozīmīgi un ietver sevī bezmiegu (sākuma fāzes, vidējas fāzes un beigu fāzes), ne atjaunojošu miegu, nemierīgo kāju sindromu, paroksismālu kāju kustību naktī, miega apnoju (obstruktīvu un centrālu), murgus, nobīdes cirkadiānajā ritmā un narkolepsiju (nepārvarama miegainība, katapleksija, miega paralīze un hipnogoģiskas halucinācijas) (Greenberg and Al 1995). Slikta miega kvalitāte ir saistīta ar izmainītu/novājinātu imunitāti, kas savukārt noved pie slimības progresijas (Weinstein 2018). Pētījumi ir uzrādījuši prevalenci ar miegu saistītām sūdzībām Laimas slimības pacientu vidū 100 % (Greenberg and Al 1995), 96 % ne agresīvo grupā (Bransfield 2018), 92 % (Johnson et al. 2014), 82 % (Tager et al. 2001). Laimas slimības diagnozes šajos pētījumos tika apstiprinātas ar seroloģiskiem testiem (ELISA+WB), kā arī tika analizēti medicīniskās dokumentācijas ieraksti, kas liecināja par pozitīvu simptomātiku un atbilstošu fizisku izmeklēšanu. Agresīvo pacientu grupā spilgti murgi uzrādīja 82 % prevalenci (Bransfield 2018).

1.9.9. Atkarības

Lai arī ir maz datu un pētījumu pieejamu par asociāciju starp atkarību un Laimas slimību, tas ir lauciņš, kas tomēr prasa uzmanību, jo hroniskas sāpes un psihiatriskas saslimšanas ir saistītas ar Laimas slimību. Hroniskas sāpes no Laimas slimības (galvassāpes, neiroloģiska simptomātika, muskuloskeletālas sāpes, izdegšanas sindroms) izpaudās 24 % no ASV ārstētajiem pacientiem, turklāt simptomu izpausmes ir salīdzināmas ar sāpēm pēc ķirurģiskām operācijām. (Zimering et al. 2014). Pamatojoties uz pacientu reģistru ar 3900 pacientiem, 26 % no Laimas slimības pacientiem tiek izrakstīti pretsāpju medikamenti, salīdzinot ar vecuma grupās sadalītiem kontroles pacientiem, ASV populācijā pretsāpju medikamentus lieto 16 % (Fallon et al. 2008). Hronisku sāpju prevalence suicidālos pacientos ar Laimas slimību ir 65 %, suicidālos un vardarbīgos pacientos prevalence ir 57 % un Laimas slimības pacientos, kuri nav ne suicidāli, ne vardarbīgi prevalence ir 35 % (Bransfield 2017). Daži no pacientiem, kas cieš no hroniskām sāpēm, pat tiek ārstēti ar opoīdiem, turklāt 51,4 % (60 miljonu recepšu) ASV saņem pacienti ar mentāliem traucējumiem (Hanna et al. 2017). Neatpazītas un neadekvāti ārstētas mentālas un somatiskas saslimšanas ir labi atpazīti riski atkarības vielu lietošanas

tendencēm, tādējādi pacientam nodarbojoties būtībā ar pašārstēšanos. Jau daudzkārt pieminētajā pētījumā, kur tika salīdzinātas divas grupas – 100 pacienti, kuri dalījās ar agresīvo simptomātiku (50 pacienti) un neagresīvo simptomātiku (50 pacienti), prevalence atkarības izraisošo vielu lietošanā starp agresīvās grupas pacientiem uzrādījās 33 % un starp neagresīvās grupas pacientiem 10 % (Bransfield 2017), tai pat laikā citā pētījumā starp suicidāliem un vardarbīgiem Laimas slimības pacientiem prevalence bija 28 % (Bransfield 2017). Tas ir saprotams, ka daži Laimas slimības pacienti, kas nav adekvāti diagnosticēti un ārstēti, var ciest no izmainīta dopamīna metabolisma, var kļūt anhedoniski, var būt upuri nozīmīgai slimības progresijai un pašārstēt savus psihiatriskos simptomus un sāpes, tad kļūt atkarīgi, pazaudēt dzīves jēgu, mērķus un iekļūt zāļu/narkotiku meklējošās lamatās pēc benzodiazepīniem, hipnotiķiem, alkohola, pretsāpju līdzekļiem, marihuānas un citām substancēm, kā arī darbībām, kas sniedz īslaicīgu mierinājumu, bet ilgtermiņā degradē cilvēka personību – azartspēles, adrenalīnu un dopamīnu aktivējošas nodarbes – ekstrēms sports, devianta un izaicinoša uzvedība, datorspēles, pārgalvība, agresija. Ir publikācijas, kurās Laimas slimnieka atkarību izraisošo vielu lietošanas gadījumi tiek saistīti ar samazinātu dopamīna līmeni, kas ietekmē atalgojuma sistēmu, apgalvojot, ka TLR3 receptoru skaits samazinās borēlijas klātbūtnē (Blum et al. 2017)

Interesanta tendence ir alkohola sensitivitātes palielināšanās – daži pacienti uzrāda stipru efektu no relatīvi mazām alkohola devām – 44 % agresīvo pacientu grupā un 24 % ne agresīvo pacientu grupā (Bransfield 2018). Tai pat laikā daži pacienti uzrāda arī zāļu paaugstinātu sensitivitāti, toksiski simptomi izpaužas pie nelielām devām recepšu psihotropiskajiem medikamentiem, kā arī medikamentiem ar atkarību veicinošu potenciālu (Bransfield 2014a). Tai pat laikā šī sensitivitātes tendence ir jāmāk izšķirt no Jariša – Hercheimera reakcijas, kuras laikā var būt sakāpināti un pastiprināti gan somatiskie, gan neiropsihiatriskie simptomi kā atbildes reakcija uz antibiotiku terapiju (C. Bransfield 2012).

1.9.10. Kognitīvi traucējumi

Pētījumi ar dažādu izpētes dizainu ir uzrādījuši vairākus kognitīvos traucējumus starp LS un citu ērcu pārnēsāto koinfekciju pacientiem (Kaplan et al. 1999). Vienā no pētījumiem encefalopātijas prevalence tika uzrādīta līdz pat 89 %, atmiņas zudumi (81 %) (P.H. et al. 1990), uzmanības/koncentrācijas traucējumi (77 %), sūdzības par vāju atmiņu (65 %), mentāla izdegšana pētījumā ar bērnu atlases grupu (70 %) (Shea 2013), kognitīvi traucējumi (92 %) (R.C. Bransfield 2016), atmiņas zudumi (63 %), vāja koncentrēšanās (60 %), grūtības atrast vārdus (46 %), apjukums (44 %) un neuzmanība (44 %) (Oczko-Grzesik et al. 2017), kā arī

konferences prezentācija, kas uzrādīja nespēju pamatot viedokli (93 %), atmiņas traucējumi (92 %), uzmanības traucējumi (91 %), uzmanības traucējumi runāšanas laikā (75 %), klausīšanās laikā (73 %), lasīšanas un rakstīšanas laikā (79 %) (Kaplan and Jones-Woodward 1997). Pētījums, kas bija orientēts uz bērniem, uzrādīja šādus traucējumus – īstermiņa atmiņas problēmas (94 %), sekmju samazināšanās skolā (94 %), smadzeņu migla (88 %), viegla ietekmējamība uzmanības ziņā (82 %), grūtības atrast vārdus (82 %), vidēja vai ļoti izteikta jutība pret skaņas kairinājumiem (58 %), pret gaismas kairinājumiem (74 %) (Tager et al. 2001). Pētījumus, kas izdalīja agresīvos pacientus no ne agresīvajiem pacientiem uzrādīja atmiņas traucējumus (76 %), domāšanas traucējumus (78 %), disleksijas simptomus (68 %) ne agresīvajā grupā, savukārt agresīvajā grupā traucētu spēju koncentrēt uzmanību (98 %), sakāpinātu jutību pret skaņām (88 %), sensoru hipersensitivitāti pret gaismu, pieskārienu un smaržu (86 %), atmiņas traucējumi – gan īstermiņa, gan ilgtermiņa (98 %), domāšanas traucējumi (94 %), disleksijas simptomi (78 %) un lemšanas funkcionēšanas traucējumi (98 %) (Bransfield 2018). Pēdējie rādītāji, kas uzrāda prevalenci virs 90 % domāšanas un lemšanas izmaiņās, var būtībā lakoniski raksturot psihe stāvokli agresīvam Laimas slimības pacientiem – pilnīgi koruptēta prefrontālā korteksa darbība, kas izpaužas kā apziņas aptumšošanās.

1.9.11. Dementia

Sākotnēji var likties, kas šādai nevainīgai infekcijas saslimšanai, kas it kā viegli ārstējas ar antibiotiku terapiju, var būt kopīgs ar tik nopietnu sabiedrības problēmu – demenci. Šī ir saslimšana, kas neprasa daudz tiešo ieguldījumu no valsts veselības budžeta, taču viennozīmīgi prasa daudz vairāk līdzekļu sekundāri kā aprūpēt šos pacientus, līdzīgi kā tas ir šizofrēniskā spektra saslimšanu gadījumā. Ir pieejami vairāk kā 50 raksti, kas norāda uz asociāciju starp Laimas slimību un demenci (Bransfield 2014). Divi no trīs *B. Burgdorferi* patofizioloģiskās attīstības tipiem ir saistāmi ar strauji progresējošu demenci – meningovaskulārā forma ar cerebrovaskulāriem infarktiem un atrofiskā forma ar meningoencefalītu, kortikālu atrofiju un gliozī. Atrofiskā forma tiek vairāk asociēta ar ātri progresējošu demenci (Miklossy 2013). Infekcija, kas norisinās ārpus CNS (3. tips), izraisot imūnus efektus CNS, tiek asociēta ar ļoti lēni progresējošu demences formu (C. Bransfield 2012). Pētījums, kurā Alcheimera slimības skartās smadzenēs tika meklētas poliklonālās antivielas uz infekcijām, arī uz borēlijām, liecināja par struktūrām, kas nav saistītas ar spirohetām, bet gan ar sēnēm, turklāt šīs struktūras netika atrastas ar monoklonālajām antivielām. Kā arī borēliju DNS netika atrasts ar polimerāzes ķēdes reakciju 10 analizētajos pacientos (Kaufman 1995). Turpretī cits pētījums, kas apskatīja klīniski un neiropatoloģiski apstiprinātus Alcheimera slimības skartus 10 pacientu gadījumus,

uzrādīja spirohetas asinīs, smadzenēs un CSŠ visos pacientos un kultūra uzrādīja, ka 3 pacientos bija *B.Burgdorferi sensu stricto*, kā arī seroloģiskās analīzes uzrādīja, ka šiem Alcheimera pacientiem bija neiroborelioze (Pisa et al. 2017). Ir grūti komentēt šādus pilnīgi radikāli pretējus pētījumu rezultātus, tomēr vajadzētu vērst uzmanību, ka otrajā pētījumā visiem pacientiem tika konstatēta neiroborelioze, taču pirmajā gadījumā šādas diagnozes nebija, līdz ar to varētu spekulatīvi pieņemt, ka pirmais pētījums ir apskatījis pacientus ar Alcheimera slimību un boreliozes infekciju ārpus CNS (3. Tips). Vēl viens pētījums apgalvo, ka Laimas slimības demence pastāv, taču ir reta, labi ārstējas pēc antibiotiku terapijas un tiek diagnosticēta ar pozitīvu intratekālu anti-borēlijas indeksu (1:5 – serums: CSŠ), lai gan tik cerīga aina neuzrādījās pēc smadzeņu autopsijām (Miklossy 2016). Pētījums, kur tika salīdzinātas 2 grupas lēni progresējoša Laimas demence un uz antibiotikām nereagējoša Laimas demence, magnētiskajā rezonansē uzrādīja fokālu atrofiju ar frontālu hipometabolismu, secinot, ka ir ieteicams veikt LS seroloģiskos testus pacientiem ar demenci (Blanc et al. 2014).

Alcheimera patofizioloģisko un morfoloģisko pusi, kas rodas no borēlijām, labi apraksta pētījums, kurā piedalījās 7 pacientu paraugi no *hippocampus* smadzeņu reģiona, kurus izmeklēja 5 patologi (B. Allen and Morales 2016). Visu pacientu saslimšanu ar Alchemieru apstiprināja gan klīniski izmeklējumi, gan patoloģiski izmeklējumi pēc pacientu nāves. Pētījumā tika iekļauti arī 10 kontroles *hippocampa* paraugi, kas bija atbilstoši gan vecumam, gan dzimumam un kuru nāves iemesls nebija saistīts ar neiroloģisku saslimšanu. Pētījums nebija akls, jo bez bruņotas acs varēja redzēt atšķirības starp Alcheimera *hipocampa* paraugiem un kontroles paraugiem. Alcheimera paraugi uzrādīja plāksnes, samezgļojumus, cirtainas šķiedras. Tau proteīnu, β amiloīdu, turpretī kontroles paraugi neuzrādīja nevienu no šīm pazīmēm. Pētnieki pieņem, ka PAS un *congo red* krāsojums norāda uz biofilmu klātbūtni Alcheimera smadzeņu paraugos. PAS iekrāso polisaharīdu materiālu, kas veido biofilmas ārējo virsmu un *Congo red* iekrāso biofilmas iekšējo infrastruktūru. Aptverot krāsojumu gaitu, varēja secināt, ka amiloīds atrodas blakus biofilmu struktūrām. Iedzimtās imūnsistēmas TLR2 (*Toll-like receptor*) receptora aktivācija tiek saistīta ar imūnās sistēmas atbildi pret borēliju baktērijām. Šādi iekrāsoti, aktivēti TLR 2 receptori tika atrasti Alcheimera pacientu smadzeņu paraugos gan iekšūnas telpā – liecinot par lipofuscīna ieslēgumiem, gan ārpus šūnas. TLR2 parasti apkaro GRAM+ organismus, tos apklājot un nogalinot ar TNF-a, lai gan spirohetas spēj aktivēt šos receptorus būdamas vāji GRAM- (Tükel et al. 2009). Kad biofilma ir izveidota, TLR2 nespēj iekļūt biofilmas iekšienē un nogalināt spirohetu. TLR2 ir aktivēts un tādēļ ap viņu imūnsistēma pati iznīcina audus. Ja hematoencefāliskā barjera ir bojāta, tad B limfocīti ir spējīgi nonākt smadzenēs un izraisīt adaptīvās imunitātes reakciju, ko pavada augsts Igg līmenis un

tālāka T limfocītu iesaiste, bet arī tie nespēj pārvarēt biofilmu un noārda daudz ātrāk un vairāk audus ap biofilmas reģionu. Tātad var teikt, ka Alcheimera slimības etioloģija ir nevis spirohetas, biofilmas vai β amiloīds, bet gan paša cilvēka imūnsistēma, kas kompromitējas biofilmu dēļ. Tādējādi ir svarīgi apkarot borēlijas pirmajās slimības fāzēs nekā cīnīties ar ielaistiem gadījumiem (B. Allen and Morales 2016).

Pirms vairāk kā gadsimta norisinājās līdzīga pretrunu cīņa, kad tādi pētnieki kā Noguči un Mūrs uzrādīja borēlijas māsas baktērijas *Treponema pallidum* spirohetas esamību smadzenēs autopsijas izmeklējumu laikā, pierādot, ka vispārēju parēzi izsauc CNS sifilītiskā forma (Forrester et al. 2015). Noteikti ir jāatzīmē daudzas kopīgās tendences starp sifilisu un Laimas slimību, smadzeņu autopsijas izmeklējumi ar tiešajām metodēm ir norādījuši uz Laimas slimības saistību ar demenci (MacDonald 2006). Vēl viens pētījums, kurā tika izmantotas arī tiešās metodes, borēlijas tika atklātas 25.3 % no Alcheimera slimnieku smadzenēm un bija sastopamas 13 reizes biežāk Alcheimera slimnieku smadzenēs nekā kontroles grupā (Macdonald 1986).

1.9.12. Reiboņi

Vairākas publikācijas ir uzrādījušas saistību starp Laimas slimību un reiboņiem (Bransfield 1999). Tai pat laikā arī viena no populārākajām ērcu pārnēsātajām baktēriju ierosinātām koinfekcijām bartonella arī var izraisīt reiboņus (Bloom 1998). Reiboņi vairāk izpaužas, ja ir novēlota diagnostika un efektīva ārstēšana. Visvairāk izplatīti ir “kompleksie parciālie” reiboņi ar nozīmīgu postiktālu apjukumu, kurus dažkārt nosūta pie psihiatra, jo tie tiek diagnosticēti kā psihogēnas dabas vai pseidoreiboņi. Prevalence reiboņiem pētījumā ar agresīvajiem pacientiem bija 20 %, no kuriem pārsvarā bija “kompleksie parciālie” reiboņi (Bransfield 2018).

1.9.13. Pašnāvības un vardarbība

Pašnāvības, kas ir saistītas ar Laimas slimību, pārklāj noteiktu skaitu no pašnāvībām, kas iepriekš nav tikušas saistītas ar Laimas slimību, to izskaidrojums ir meklējams imūnajā atbildē un metaboliskajās pārmaiņās, kas rezultējas ar psihiatriskā spektra simptomātiku un citiem multisistēmiskiem simptomiem, un šī visa sloga izturēšanu indivīdam arī apgrūtina citu attieksme saistībā ar Laimas slimību. Daļa no pašnāvībām tiek saistītas ar indivīda nomākumu no traucējošajiem un invalidizējošajiem simptomiem un var izpausties impulsīvi, dīvaini un negaidīti. Negatīva attieksme pret boreliozī no ģimenes, draugiem un nereti arī medicīnas personāla, uzskatot šo saslimšanu par viegli izslimojamu, var veicināt pašnāvības risku. Apzinot netiešas aplēses, piem., ASV boreliozes dēļ veic vairākā nekā 1200 pašnāvības gadā (Bransfield 2017). Pēc viena pētījuma vēlinās infekcijas fāzes laikā pašnāvības prevalence ir

43 % (Bransfield 2017), pašnāvības ne agresīvajā grupā – 46 %, un 98 % agresīvo pacientu grupā (Bransfield 2018). Pacienti, kas ir saņēmuši vismaz 3 nedēļu intravenozu antibiotiku kursu, ar pozitīviem seroloģiskiem rādītājiem uz IgG WB un saglabātiem pēc ārstēšanas simptomiem, uzrādīja suicidālu domu prevalenci 19.8 % (Reik, Burgdorfer, and Donaldson 1986). Starp pacientiem ar vidēju un smagu depresiju, suicidālās domas bija vairāk izteiktas ar prevalenci 63.2 % (Reik et al. 1986) .

Lai arī lielākajai daļai Laimas slimnieku nav agresīvas dabas tendences, frustrācijas tolerances trūkums un aizkaitināmība, tādējādi nav par briesmu avotu citiem, daži pacienti tomēr uzrāda eksplozīvas dusmas, slepkavnieciskas tieksmes un impulsus, retais arī izdara slepkavību. Petījumā ar 100 Laimas slimības pacientiem, kuri uzrādīja neiropsihiatriskus simptomus, nevienam nebija problēmas ar likuma instancēm pirms infekcijas, kamēr 4 % ne agresīvo pacientu grupā un 42 % agresīvo pacientu grupā uzrādīja šāda rakstura problēmas pēc inficēšanās (Bransfield 2018). Ja slepkavība ir notikusi, tad tā tika saistīta ar plēsīgu, impulsīvu agresiju, vāju impulsu kontroli un psihozi. Laimas slimības pacienti, kas izdarīja slepkavības, pēc konsultēšanās ar advokātu tika izvērtēti. Nevienam no viņiem nebija ilgstoša anti sociāla uzvedība pirms inficēšanās, bet tā vietā uzrādīja ego distoniskas uzmacīgas domas un impulsus pēc inficēšanās (Bransfield 2018). Tā kā daudz cilvēku slimo ar Laimas slimību, tad pat neliels procentuāls īpatsvars no šiem pacientiem ir ļoti nozīmīgs daudzums. Lielākā daļa pacientu agresija bija impulsīva, dažkārt to izsauca uzmācīgi simptomi, sensora stimulācija vai frustrācija un agresīva rīcība bija savāda un bezjēdzīga. Borelioze un ar to asociētā imūnā reakcija, bioķīmisko ceļu, neurotransmiteru un neirālo ceļu reakcija uz šo infekciju viennozīmīgi palielina vardarbības risku. Vēlīnajā boreliozes fāzē slepkavību prevalence bija 9.6 % (Bransfield 2018).

1.9.14. Citas psihiatriskas izpausmes

Citas psihiatriskas izpausmes, kam izcelsme ir boreliozes infekcija, ietver garstāvokļa svārstības (47 %), aizkaitināmību (47 %) (Johnson et al. 2014), anhedoniju ne agresīvajā grupā (56 %), anhedoniju agresīvajā grupā (86 %), paaugstināts izbīļa reflekss ne agresīvajā grupā (66 %), agresīvajā (84 %), kontroles zudums ne agresīvajā grupā (32 %), agresīvajā (84 %), murgi ne agresīvajā (58 %), agresīvajā (82 %), depersonalizācijas ne agresīvajā (52 %), depersonalizācija agresīvajā (71 %), disosociatīvas epizodes ne agresīvajā grupā (12 %), agresīvajā (38 %), derealizācija ne agresīvajā grupā (24 %), agresīvajā (37 %), samazināts libido ne agresīvajā grupā (44 %), agresīvajā (80 %), pēkšņas garstāvokļa svārstības ne agresīvajā grupā (66 %), pēkšņas garstāvokļa svārstības agresīvajā grupā (94 %), samazināta

sociālā funkcionēšana agresīvajā grupā (91 %), samazinātas darba spējas agresīvajā grupā (90 %), laulības un ģimenes problēmas agresīvajā grupā (80 %), problēmas ar varas instancēm agresīvajā grupā (42 %) (Bransfield 2018).

1.9.15. Fatāli iznākumi

Daudzi Laimas slimības fatālie iznākumi neatkarīgi, vai tie ir diagnosticēti vai nediagnosticēti iepriekš, tiek saistīti ar pašnāvībām, narkotiku pārdozēšanu, vardarbību un nelaimes gadījumiem kognitīvo spēju samazinājuma dēļ. Daži fatālie gadījumi ir citas izcelsmes dēļ. Fatālie iznākumi, kas saistīti ar neiropsihiatriskajiem stāvokļiem iekļauj iedzimtu jeb vertikāli pārnestu borēlijas infekciju, Laimas meningītu, simptomātisku vēlīno neuroboreliozi, vēlīnu Laimas neirītu vai neiropātiju, meningovaskulāru neuroboreliozi ar cerebrāliem infarktiem, intrakraniālu aneirismu, vēlīnu Laimas encefalītu, vēlīnu Laimas meningoencefalītu vai meningomieloencefalītu, Laimas meningoencefalīta atrofiskā formu ar demenci vai subakūtu demenci. Fatalitātes, kas saistītas ar somatiskām izpausmēm, ietver Laimas nefrītu, Laimas hepatītu, Laimas aortas aneirismu, koronārās artērijas aneirismu, vēlīnu Laimas endokardītu, Laimas kardītu, vēlīnas Laimas slimības komplikācijas aknās, nierēs, plaušās vai citos viscerālajos orgānos (Luché-Thayer et al. 2017).

1.10. Izvērtēšana – metabolo ceļu izmaiņas Borēlijas infekcijas gadījumā

2018. gadā tika veikts pētījums, kurā tika analizētas 3 grupas – kontroles grupa (n=14, mononukleozes grupa (n=14) un agrīnas Laimas slimības grupa (ELD, n=14). Metabolīti tika mērīti urīnā. Rezultāti nespecifiski uzrādīja, ka kreatinīna koncentrācija Laimas slimnieku grupā ir lielāka kā kontroles grupā, bet mazāka kā mononukleozes grupā (125 ± 79 mg/dl, $p < 0.04$) (Pegalajar-Jurado et al. 2018).

Metabolo ceļu analīzei tika izmantota MetaboAnalyst 3.0 programmatūra. Par dominantajiem ceļiem, kuri tiek izmanīti pie agrīnas Laimas slimības, salīdzinot ar kontroles grupu, ir triptofāna metabolisms, glicerofosfolīpīdu metabolisms, vitamīna B6 metabolisms, riboflavīna metabolisms, fenilalanīna metabolisms, tirozīna un triptofāna biosintēze, citrāta cikls, tirozīna un biotīna metabolisms. Triptofāns bija vidēji vairāk samazināts pacientiem ar diseminētu boreliozi nekā ar lokalizētu ($p = 0.0285$). Lokāla imūnsupresija un tolerances pieaugšana, kas saistīta ar indoleamīna 2,3 dioksigenāzes ceļa metabolīta kinurenīna pieaugumu, bija vērojama pacientiem ar agrīnu Laimas slimību, tai pat laikā, netika novērots citu metabolītu (kinurenīnskābes, ksanturēnskābes, antranilīnskābes un kvinolīnskābes) pieaugums. Kinurenīna ceļa iesaiste liecina arī par tālāku infekcijas attīstību, kas var attīstīties līdz nopietnākām diseminētām, hroniskām formām (Pegalajar-Jurado et al. 2018).

Tirozīna metabolisms ir izmainīts pie imūnsistēmas aktivācijas dažādos iekaisuma stāvokļos, tādos kā zema līmeņa hroniska infekcija, pie kuras varētu arī pieskaitīt Laimas slimību, un iekaisīgās zarnu slimības, kā arī citos patoloģiskos stāvokļos, tādos kā hroniska nieru mazspēja, neirodeģeneratīvas un kardiovaskulāras saslimšanas, gastrointestinālas saslimšanas, hroniskā izdegšanas sindroma un plaušu epitēlija infekcijas. Tik pat ir novērotas tirozīna un fenilanalīna metabolisma izmaiņas pie noguruma, drudža un apetītes zudumu. Paaugstināts triptofāna katabolisms ir saistīts ar pastiprinātu IDO (indoleamīn 2,3 dioksigenāzes) ceļu, kas izpaužas kā 3 gēnu transkripcijas pastiprināšanās pacientiem ar Laimas slimību (Pegalajar-Jurado et al. 2018).

Jāatzīmē, ka tādi metabolie ceļi, kuros ir iesaistīta triptofāna aprīte ietekmē serotonīna neiromediatora uzturēšanu adekvātā līmenī CNS, kas, ja ir traucēts, var izpausties ar depresīviem un trauksmainiem simptomiem, savukārta tirozīna un fenilanalīna ceļš ir saistīts ar dopamīna sintēzi, kas ir saistīts ar motivāciju un racionālām, analītiskām spriestspējām – aktivācija prefrontālajā korteksā.

Šis pētījums paver jaunas diagnostikas metodes no urīna metabolītiem, veidojot metabolītu bioparasta kopumu, kas būtu specifisks Laimas slimības fāzēm. Šāds pētījumu virziens arī aktualizētu problemātisko Laimas slimības diagnostisko aspektu, kad seroloģiskie testi ir falši negatīvi un *erythema migrans* ir izpalikusi pie Laimas slimības attīstības cikla.

2. MATERIĀLI UN METODES

2.1. Pētījuma dizains

Lai izpētītu boreliozes neiropsihiatriskos simptomus Latvijā, tika veikts šķērsriezuma pētījums, kas ilga no 10.12.2019. līdz 30.03.2020. Pētījuma veikšanai tika saņemta Latvijas Universitātes kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas institūta zinātniskās izpētes ētikas komisijas atļauja (1. pielikums). Visi pētījuma dalībnieki elektroniski aizpildīja Informēto piekrišanu (2. pielikums).

2.2. Pētījuma populācija

Pacienti, kas slimo vai ir pārslimojuši Laimas slimību un ir reģistrējušies “Laimas slimības slimnieku atbalsta grupā” Facebook vietnē.

2.3. Darba hipotēze

Neiropsihiatriskie traucējumi prevalē starp Laimas slimības pacientiem, kas nav atpazīti, un ietekmē pacienta garstāvokli, kognīciju un sociālo funkcionēšanu.

2.4. Pētījumā izmantotie instrumenti

Aptaujas skalas tika adaptētas no neiroboreliozes vadošā pētnieka Dr. Roberta Bransfilda izveidotās aptaujas neiropsihiatrisko simptomu novērtēšanai Laimas slimības pacientiem (“The Neuropsychiatric Assessment of Lyme Disease”, Bransfield 2018). Respondenti atbildēja uz 140 jautājumiem, simptomātiku novērtējot 6 punktu skalā, kur 0 – nav simptomātikas, 5 – maksimālā simptomātikas izpausme. Dažiem jautājumiem bija tikai 2 atbilžu varianti “jā” vai “nē” (simptoms izpaužas vai neizpaužas) (3. pielikums).

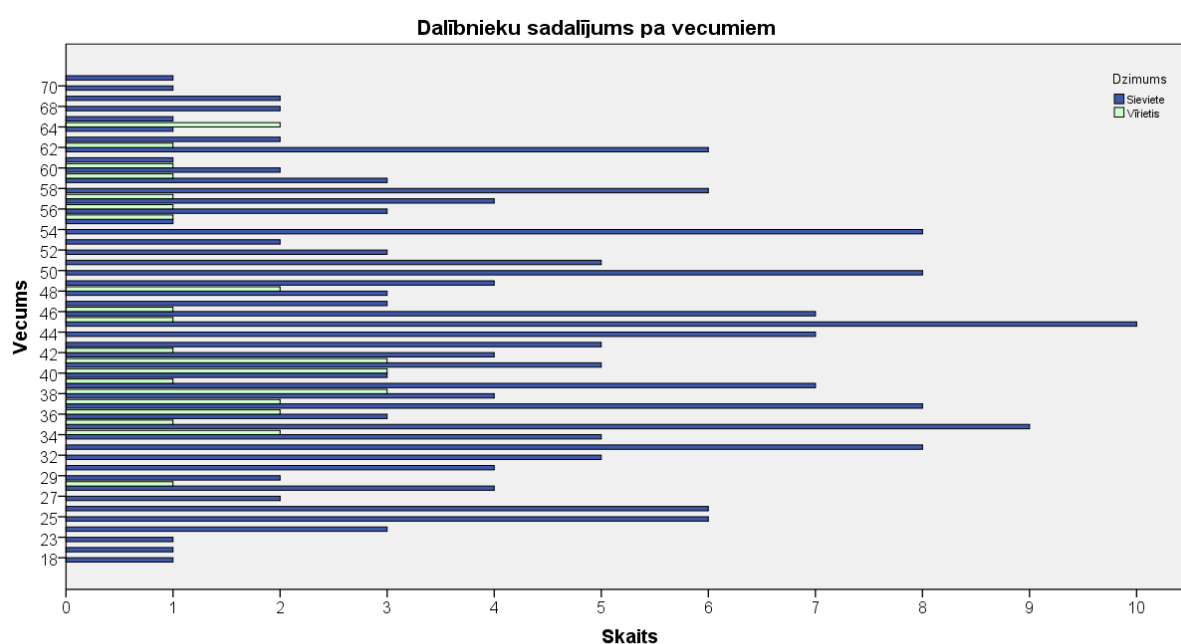
2.5. Pētījuma norise

Pētījums tika īstenots vairāku mēnešu garumā, paturot aktīvu piekļuvi anonīmajai anketai *Google* anonīmo aptauju platformā. 223 pētījuma dalībnieki aizpildīja anonīmo aptauju. Atbildes tika savāktas un apkopotas, izmantojot “google survey” funkcionālītāti. Katram respondentam tiešsaistes anketas aizpildes brīdī tika ģenerēts unikāls, nejauši izvēlēts numurs, tā nodrošinot anonimitāti. Pētījumā iegūtie dati tika izmantoti tikai apkopotā veidā. Datu statistiskajai analīzei tika izmantota LU universitātes resursos pieejamā IBM SPSS Statistics 22 programmatūra. Statistiski dati tika uztverti kā Likerta ordinālā datu skala, kuras atspoguļošanai tika izmantoti tādi testi kā ne parametriskā Spīrmana rangu korelācija un Manna-Vitnija U-tests.

3. REZULTĀTI

3.1. Sociāldemogrāfiskais pētījuma dalībnieku raksturojums

Aptaujas anketu aizpildīja 223 respondents, jaunākais respondents bija 18 gadus jauns un vecākajam bija 72 gadi. Vidējais vecums 43,6 gadi (standartnovirze 11,58 gadi), kas ir arī tuvu mediānai 43 gadi. Visvairāk dalībnieku, kas atbilst modas rādītājam, bija 45 gadu vecumā (11 dalībnieki), 35 un 37 gadu vecuma grupā bija 10 dalībnieki (3.1. attēls) No pētījuma dalībniekiem 192 bija sievietes (85,1%) , vīrieši bija 31 (13,9%) no visiem dalībniekiem.



3.1.attēls. Sociāldemogrāfiskais pētījuma dalībnieku raksturojums

3.2. Normālsadalījuma pārbaude un būtisko jautājumu atlase

Būtiskie jautājumi tika atlasīti no visiem 140 jautājumiem pēc “google survey” histogrammas attēliem. Visi simptomi, kas uzrādīja ievērojumu prevalanci pozitīvo simptomu pusē (Likerta skalā no 3 līdz 5), tika uzskatīti par būtiskiem un tika iesaistīti tālākā statistiskā datu apstrādē. Tabula Nr. 2 atspoguļo visu būtisko jautājumu sarakstu.

Normālsadalījuma pārbaude tika veikta ar Kolmogorova-Smirnova (K-S) testu, kur normālsadalījumam būtu jāatbilst $p > 0,05$. No SPSS tika adaptēta tabula Nr. 2., kurā visu būtisko jautājumu vērtības “Sig.” $< 0,05$, tātad dati nav normāli sadalīti. Ņemot vērā to, ka visi dati neatbilst normālsadalījumam, to analīzei darbā tiek izmantoti neparamterisko datu statistiskie testi – Manna-Vitnija U-tests, kā arī korelācijas analīzei tiek pielietots Spīrmena korelācijas koeficients, ar kura palīdzību depresijai, bipolāriem traucējumiem un samazinātām sociālās funkcionēšanas spējām tiek meklētas korelatīvas sakarības ar pārējiem 35 būtiskiem jautājumiem, atskaitot vecumu un dzimumu (3.2. tabula).

3.2 tabula. Būtisko jautājumu saraksts un to K-S testa vērtības

	K-S tests	
		Sig.
1 Jūsu vecums	0.06	0.03
2 Dzimums	0.51	0.00
3.Vai Jūsu runa ir plūstoša ?	0.18	0.00
4.Vai ir pazudis kontakts ar Jūsu fizisko eksistenci (depersonalizācija) ?	0.23	0.00
5.Vai ir pazudusi realitātes izjūta (derealizācija) ?	0.22	0.00
6.Vai Jums ir spilgti murgi ?	0.16	0.00
7.Vai jūsu perifērā redze vai fona skaņu uztvere (perifērā dzirde) liekas izmainīta?	0.20	0.00
8.Vai Jūs dzirdat, redzat, saņemat vai jūtat lietas, kas patiesībā nav ?	0.24	0.00
9.Vai Jums ir problēmas ar domu koncentrēšanu uz noteikto uzdevumu ?	0.15	0.00
10.Vai novērojat lēnīgumu, vājumu un neprecizitāti domu procesā ?	0.17	0.00
11.Vai Jums ir grūtības prioritizēt un plānot vairākus uzdevumus vienlaicīgi ?	0.17	0.00
12.Vai Jums ir grūtības izpildīt vairākus uzdevumus vienlaicīgi ?	0.18	0.00
13.Vai Jums trūkst spontanitātes, idejas un iniciatīvas ?	0.15	0.00
14.Vai Jums ir samazinājusies spēja abstrakti pamatot viedokli ?	0.17	0.00
15.Vai Jums ir samazināta vilšanās tolerance ?	0.18	0.00
16.Vai Jums ir pēkšņas garastāvokļa svārstības ?	0.17	0.00
17.Vai Jūs visu laiku jūtaties "uzvilks/a" (saasināta uztvere) ?	0.16	0.00
18.Vai izjūtat nepamatotas bailes, esat paranoisks/a ?	0.16	0.00
19.Vai Jums ir rīcības kontroles zudums ?	0.20	0.00
20.Vai Jums ir sakāpināta reakcija uz pēkšņām skaņām vai asām kustībām ?	0.19	0.00
21.Vai Jums ir dusmu/agresijas uzplūdi vai izvirdumi ?	0.18	0.00
22.Vai Jums ir pašnāvnieciskas tieksmes ?	0.27	0.00
23.Vai Jums ir pieaugusi nosliece uz negadījumiem ?	0.24	0.00
24.Vai Jums ir samazinājušās sociālās funkcionēšanas spējas ?	0.18	0.00
25.Vai Jums ir samazinājušās spējas skolā/universitātē/darbā ?	0.16	0.00
26.Vai Jums ir pieaugušas problēmas laulībā un ģimenes dzīvē ?	0.17	0.00
27.Vai esat juties atdalīts no savu domu plūsmas, rīcības un identitātes ?	0.28	0.00
28.Vai Jums ir uzmācīgas darbības/rituāli, kurus neveicot izjūtat pastiprinātu stresu ?	0.22	0.00
29.Vai Jums ir nekontrolēta raudāšana ? (Vai ir pastiprinājies raudulīgums ?)	0.17	0.00
30.Vai ciešat no depresijas ?	0.14	0.00
31.Vai Jums ir garastāvokļa svārstības - pacilātība, eiforija, kas mijas ar depresiju ?	0.15	0.00
32.Vai Jums ir panikas lēkmes ?	0.23	0.00
33.Vai Jums ir uzmācīgi - kompulsīvi traucējumi ?	0.19	0.00
34.Vai Jums ir sociālā fobija ?	0.22	0.00
35.Vai Jums ir ģeneralizēta/vispārēja trauksme ?	0.17	0.00
36.Vai Jums ir pēctraumatiskais stresa sindroms ?	0.20	0.00
37.Vai jūtaties dienas laikā neatpūties/neizgulējies ?	0.20	0.00
38.Vispārējas galvassāpes	0.16	0.00

Histogrammas tika veidotas tiem jautājumiem, kas vairāk saistījās ar garstāvokļa traucējumiem un kognīciju. Tā kā literatūrā ir aprakstīts, ka pie LS palielinās jutība pret vides kairinājumiem un zūd koncentrēšanās spējas (C. Bransfield 2012). Tas tiek attēlots histogrammās: “Vai apjukuma brīdī viegli zaudējat spēju koncentrēties?”, “Vai Jums ir problēmas ar domu koncentrēšanu uz noteikto uzdevumu?” un “Vai novērojat lēnīgumu, vājumu un neprecizitāti domu procesā?”

Sociālā funkcionēšana ir multifaktoriāls lielums, kas summējas no daudziem simptomiem un tiek attēlots histogrammā “Vai Jums ir samazinājušās sociālās funkcionēšanas spējas?”

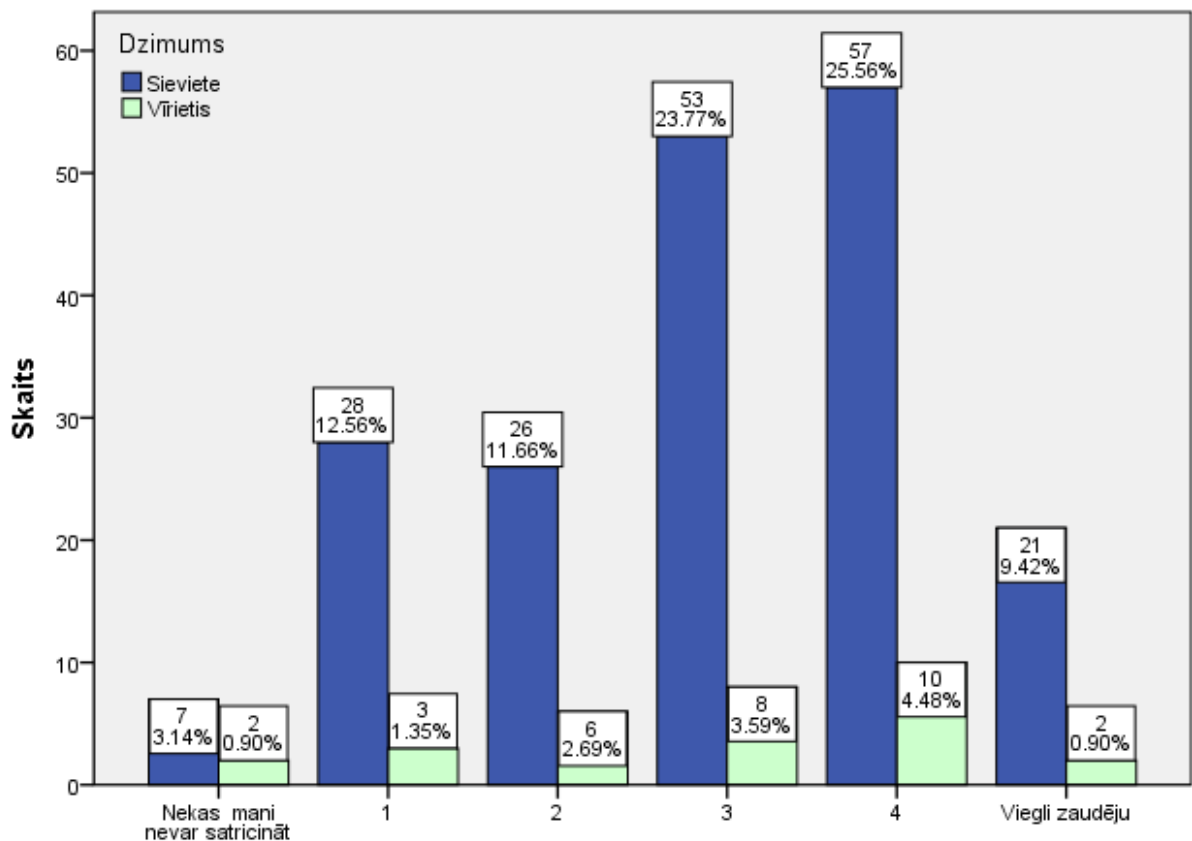
Garstāvokli apraksta histogrammas “Vai ciešat no depresijas” un “Vai Jums ir garstāvokļa svārstības – pacilātība, eiforija, kas mijas ar depresiju (bipolāri traucējumi)?”

Miegs ir viens no tiem dzīves kvalitāti samazinošiem lielumiem, kas tiek traucēts arī pie LS un to grafiski var redzēt histogrammā “Vai jūtaties dienas laikā neatpūties/neizgulējies?”

Galvassāpes ir tas raksturlielums, kas var ierosināt citus garstāvokļa traucējumus, tas ir attēlots histogrammā “Vispārējas galvassāpes”.

3.3. Spēja koncentrēties

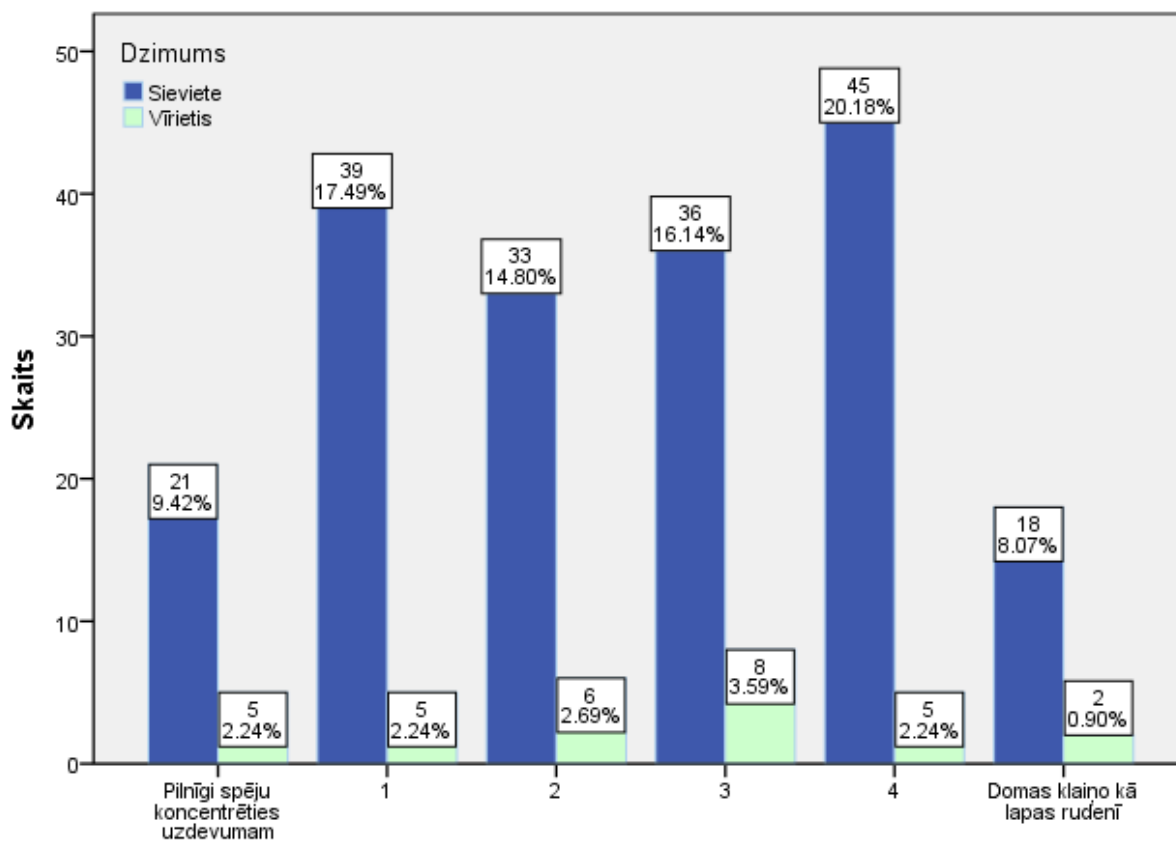
Spēja koncentrēties tika apzināta ar 3 jautājumiem: “Vai apjukuma brīdī viegli zaudējat spēju koncentrēties”, “Vai Jums ir problēmas ar domu koncentrēšanu uz noteikto uzdevumu” un “Vai novērojas lēnīgumu, vājumu un neprecizitāti domu procesā”.



3.3.1. attēls Vai apjukuma brīdī viegli zaudējat spēju koncentrēties ?

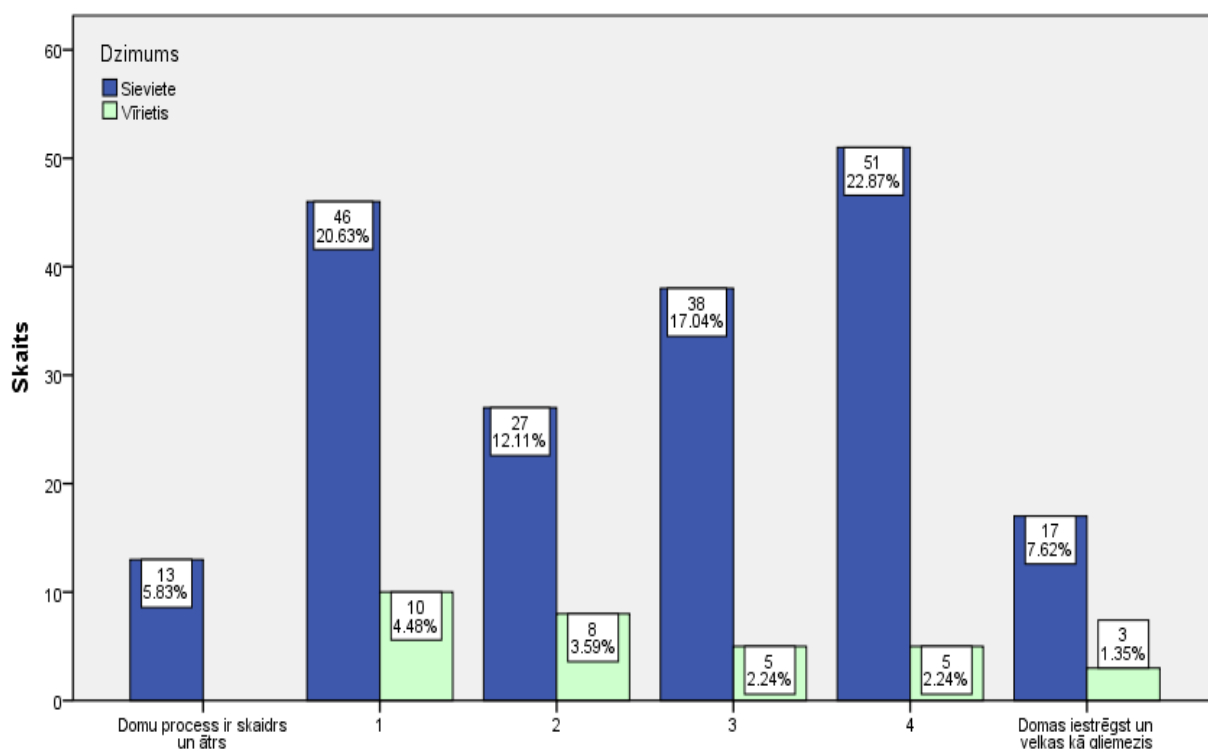
Kopējā prevalence viegli zaudēt spēju koncentrēties ir 68.4% (3.3.1 attēls)

Uz jautājumu, kas atspoguļo dalībnieku spēju koncentrēties, tendences gravitācija bija uz “viegli zaudēju” atzīmes. Moda šajā jautājumā bija 4, kas ir viens solis no visizteiktākās simptoma izteiksmes līmeņa. “4” atzīmēja 57 respondenti sieviešu vidū, kas sastādīja 25.56% no visiem dalībniekiem un 10 bija vīriešu vidū, kas sastādīja 4.48% no visiem dalībniekiem.



3.3.2. attēls Jums ir problēmas ar domu koncentrēšanu uz noteikto uzdevumu ?

Spējā koncentrēt uzmanību augstākais rādītājs starp sievietēm un šajā gadījumā arī moda bija 4. simptoma izteiktības atzīmē, veidojot 45 respondentu skaitu, kas sastāda 20,18% no visiem respondentiem (3.3.2 attēls). Jāatzīst, ka šeit šī vispārīgā aina ir sadalīta daudz maz līdzvērtīgi un vīriešiem šis simptoms nav tik izteikts, uzrādot 3. atzīmi. Kopējā prevalence koncentrēšanās problēmām uz noteiktu uzdevumu ir 51.1%.



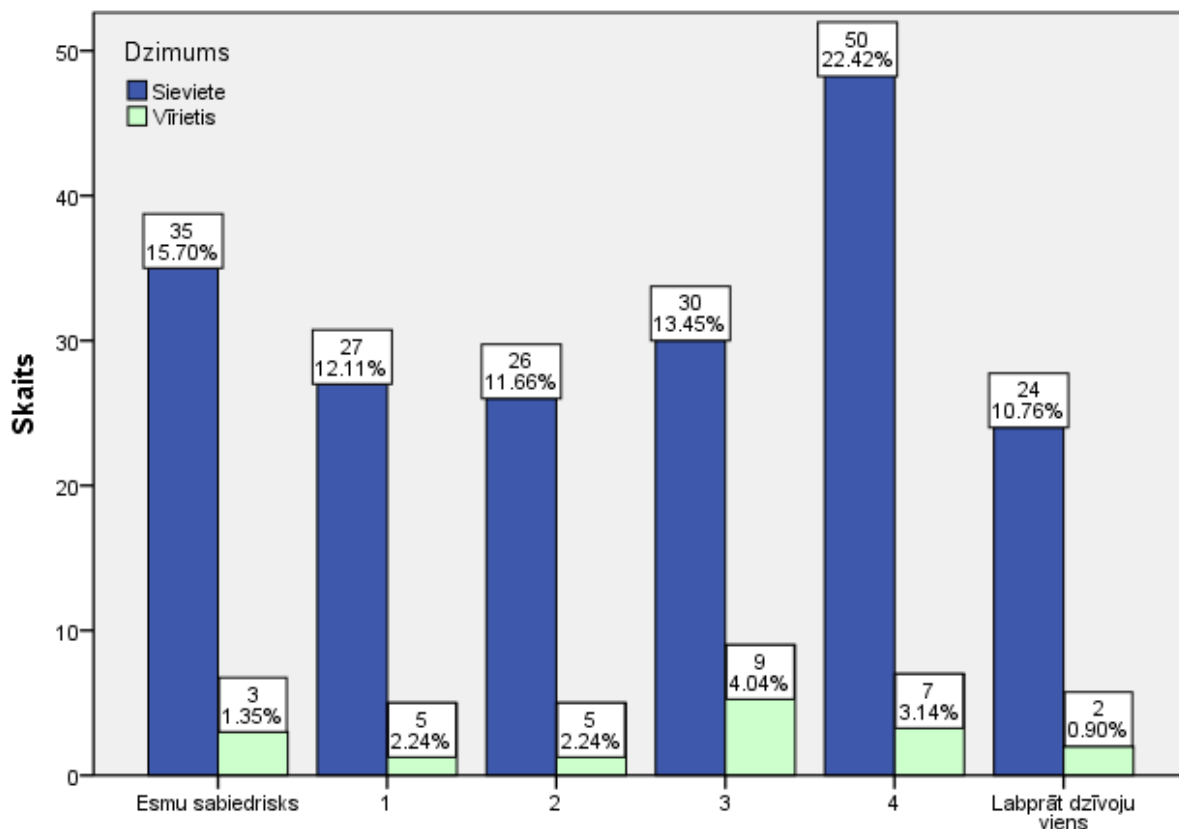
3.3.3. attēls Vai novērojat lēnīgumu, vājumu un neprecizitāti domu procesā ?

Sīkāk sievietēm 51 respondente jeb 22.87% no visiem atbildētājiem uzrādīja 4. skalas atzīmi, kas ir turpat, lai atzītu, ka domas iestrēgst un velkas kā gliemezis (3.3.3. attēls). Tā arī reizē ir moda simptomu izteiksmes stipruma ziņā. Vīriešiem šajā sfērā simptomi tik daudz neizpaušas un to moda bija 10 ar 4.48% no visiem respondentiem, atzīmējot “1” uz skalas, kas ir tuvu apzīmējumam “domu process ir skaidrs un ātrs”. Šis simptoms arī izpaušas vairāk kā pusei respondentu, sasniedzot kopējo prevalenci 52.9%.

Apzinot visus 3 jautājumus kopā, var redzēt ainu, kas apraksta stāvokli, ka spēja koncentrēties ir skarta vairāk kā pusei LS pacientu, jo katrā no jautājumiem prevalence bija virs 50%.

3.4. Sociālā funkcionēšana

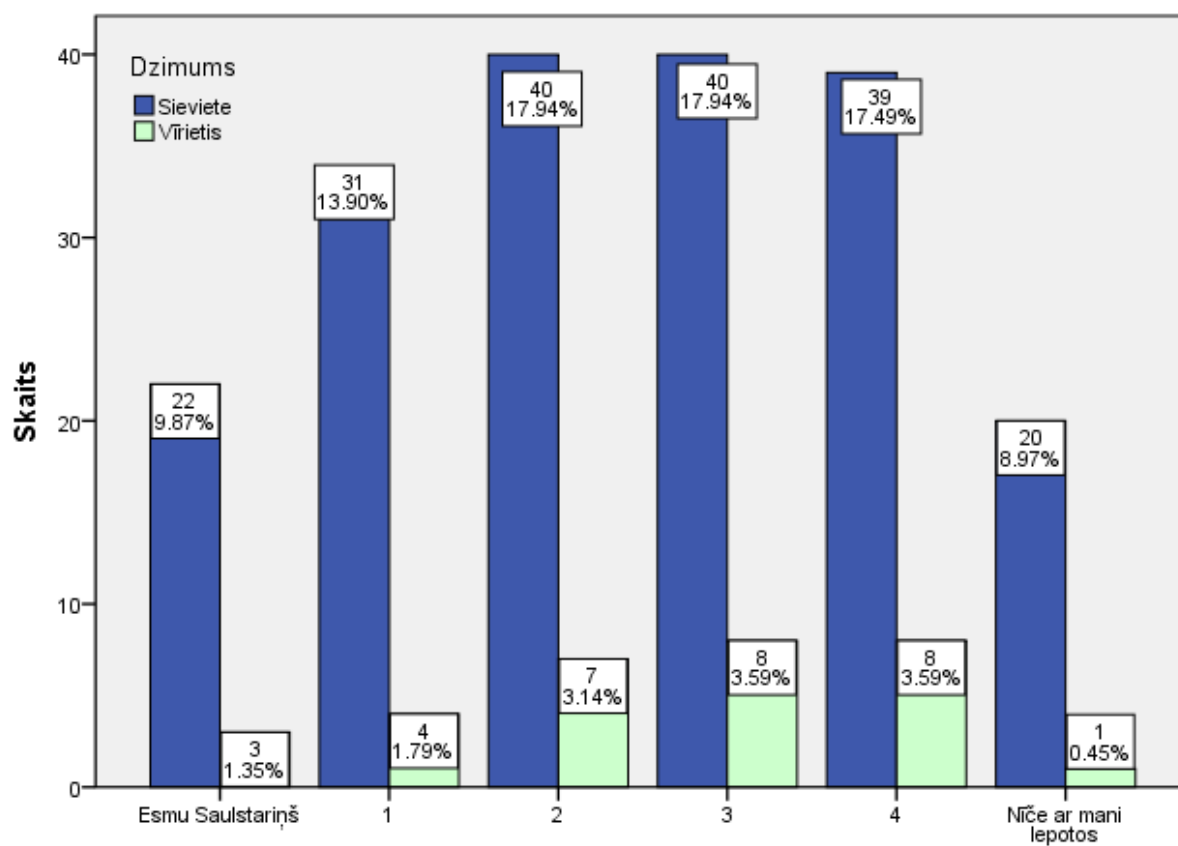
Sociālā funkcionēšana ir daudzpusīgs jautājums, kas norāda uz dažādu simptomu kopumu, kas slēpjas vai netieši ierosina šo fenomenu starp LS pacientiem. Kopējā prevalence samazinātām sociālās funkcionēšanas spējām ir 54.7%



3.4. attēls Vai Jums ir samazinājušās sociālās funkcionēšanas spējas ?

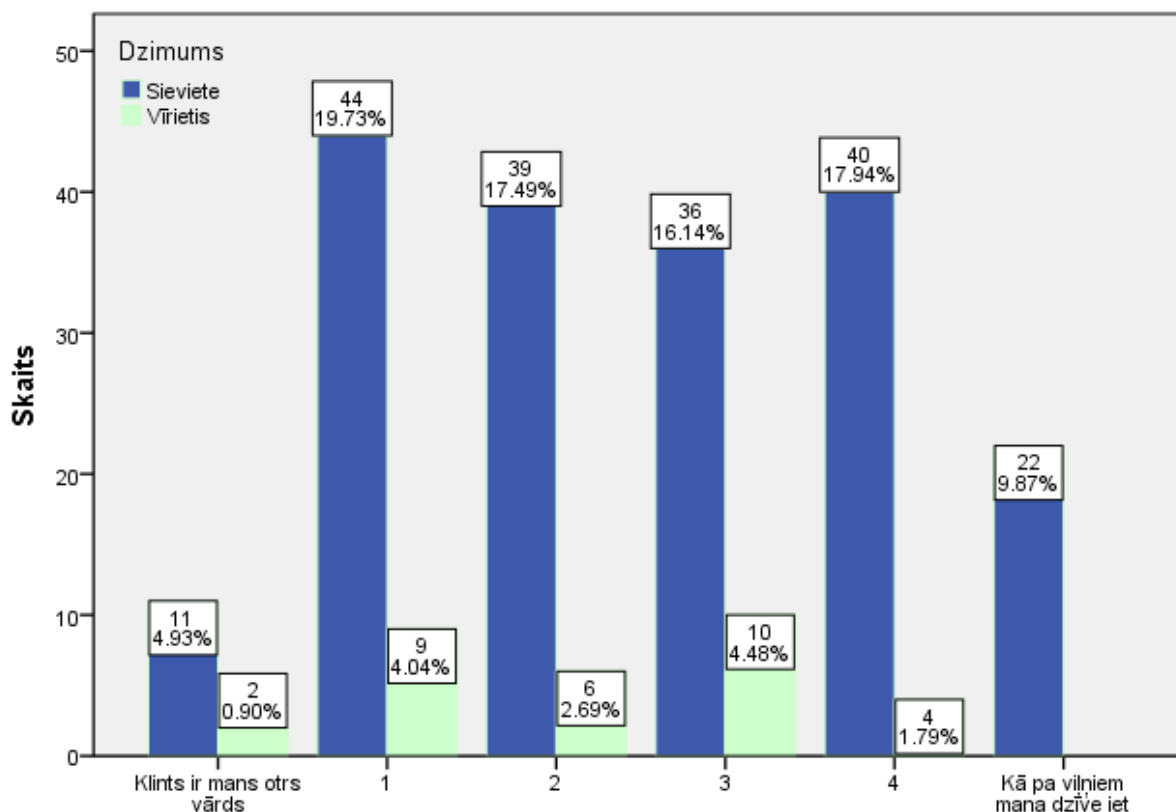
Sociālās funkcionēšanas spējas rādītājos starp sievietēm moda bija “4” simptomu atzīmē, ko uzrādīja 50 sievietes, sastādot 22.42% no kopējiem respondentiem, kas ir viena atzīme no “labprāt dzīvoju viens” simptomu izpausmes stipruma (3.4. attēls). Starp vīriešiem šis simptoms izpaudās nedaudz maigāk, uzrādot tikai “3” vērtējuma skalā ar modu 9 respondentiem (4.04% no kopējā).

3.5. Garastāvoklis



3.5.1. attēls Vai ciešat no depresijas ?

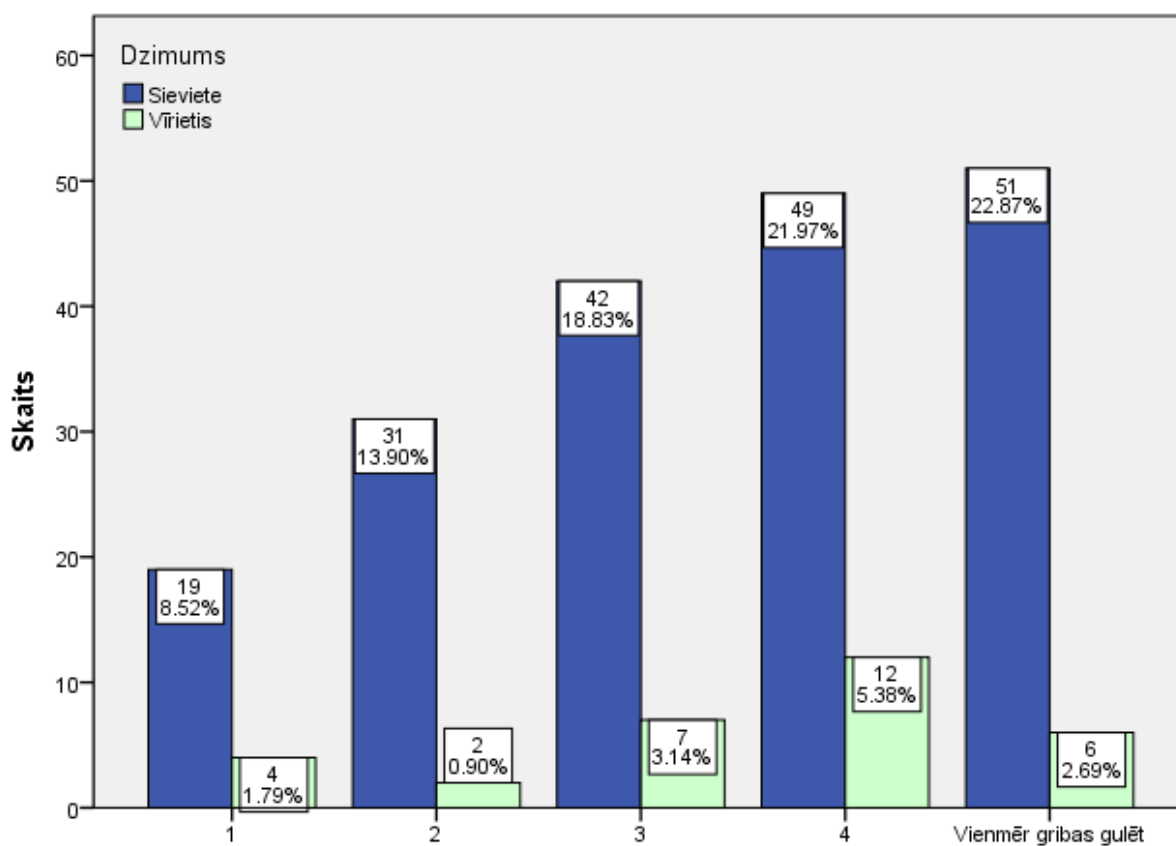
Depresijas rādītāji ir vistuvākie normālsadalījumam ar modu 40 respondentiem (17.94%) gan “2” un “3” simptomu izpausmes skalā starp sievietēm, savukārt vīriešiem šis sadalījums vairāk ir uz pozitīvās simptomātikas pusi, uzrādot vienādu modu 8 (3.59%) “3” un “4” simptomu izpausmes skalā (3.5.1.attēls). Kopējā prevalence depresijas rādītājam ir 52.5%.



3.5.2. attēls Vai Jums ir garastāvokļa svārstības - pacilātība, eiforija, kas mijas ar depresiju (bipolāri traucējumi) ?

Garastāvokļa svārstības tik izteiktas nebija. Jautājumā par bipolāriem traucējumiem 44 sievietes (19.73%, moda) uzrādīja simptoma izpausmi “1”, kas ir tuvu simptoma apzīmējumam “klīniskais ir mans otrs vārds”, otrs rādītājs starp sievietēm bija “4”, kas ir tuvu visizteiktākai simptomu gradācijai “kā pa viļņiem mana dzīve iet” ar 40 sieviešu atbildēm (17.94%) (3.5.2.attēls) Vīrieši šī simptoma izpausmi uzrādīja zemā līmenī, respektīvi vīrieši pēc šīm atbildēm ir stabilāki, lai gan jāatzīst, ka vīriešu atlases kopa ir sešas reizes mazāka. Moda starp vīriešiem bija atzīme “3” ar 10 respondentiem, tai pat laikā “1” atzīmēja 9 vīriešu respondenti, kas ir aptuveni 4% no visiem respondentiem un atrodas blakus “0” atzīmei “klīniskais ir mans otrs vārds”, kas norāda, ka simptoms būtībā neizpaužas vispār. Kopējā prevalence bipolāriem traucējumiem ir 44%.

3.6. Miegs

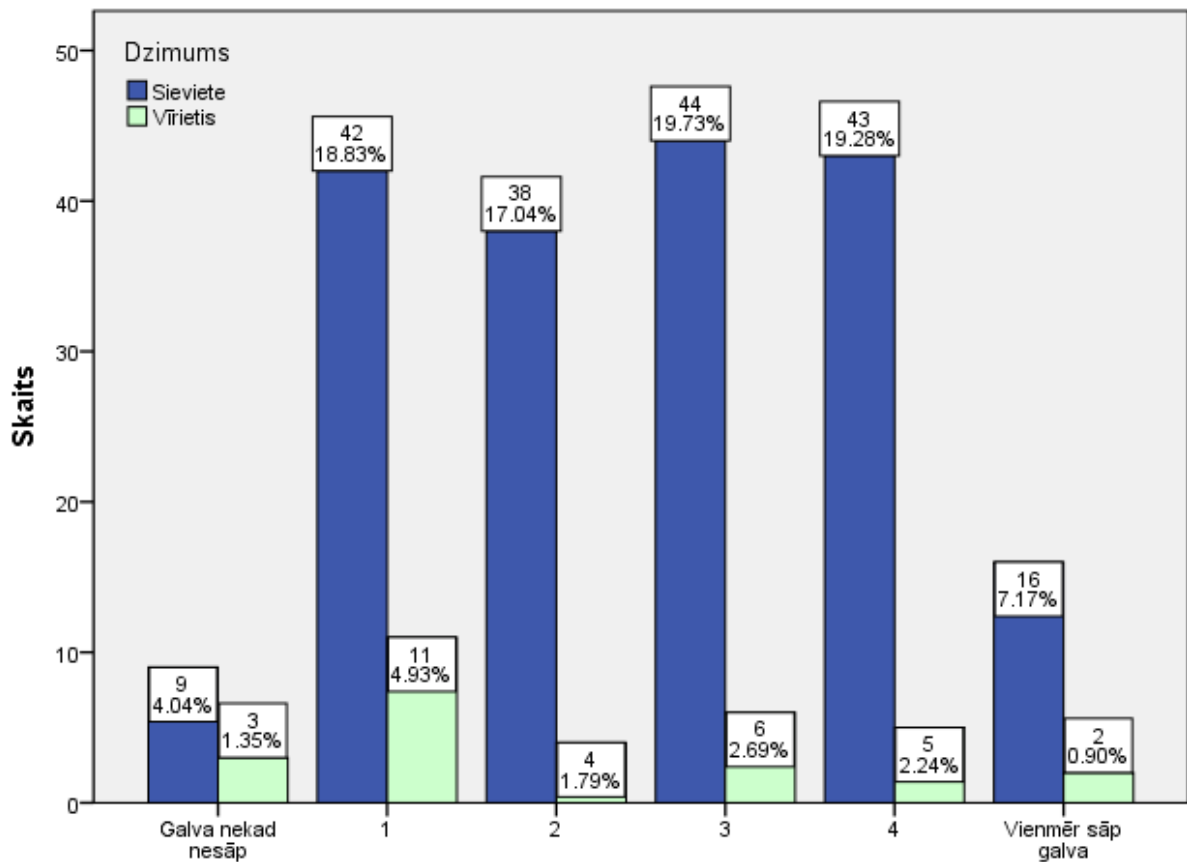


3.6. attēls Vai jūtaties dienas laikā neapātīties/neizgulējies ?

Šī jautājuma atbildes izpaudās ar stipru noslieci uz “vienmēr gribas gulēt”, jo šo simptomu jeb “5” izpausmes līmeni atzīmēja 51 sieviete (22.87%), kas arī bija moda starp sievietēm, bet vīriešiem šis simptoms izpaudās ar simptomu atzīmi “4”, ko uzrādīja 12 vīrieši (5.38%). Piem., sievietēm starp pirmajiem izpausmes līmeņiem “0”, “1”, “2” kopā bija ap 22.5% sieviešu, kas vēlreiz uzsver to, ka miegainība ir raksturīga Laimas slimības pavadošā pazīme, turklāt neviens respondents ne starp vīriešiem, ne sievietēm neuzrādīja “0” atzīmi (3.6.attēls)

Kopējā prevalence miegainībai ir 75.4%, tātad vairāk ka $\frac{3}{4}$ pacientu uzsver miega problēmas.

3.7. Galvassāpes



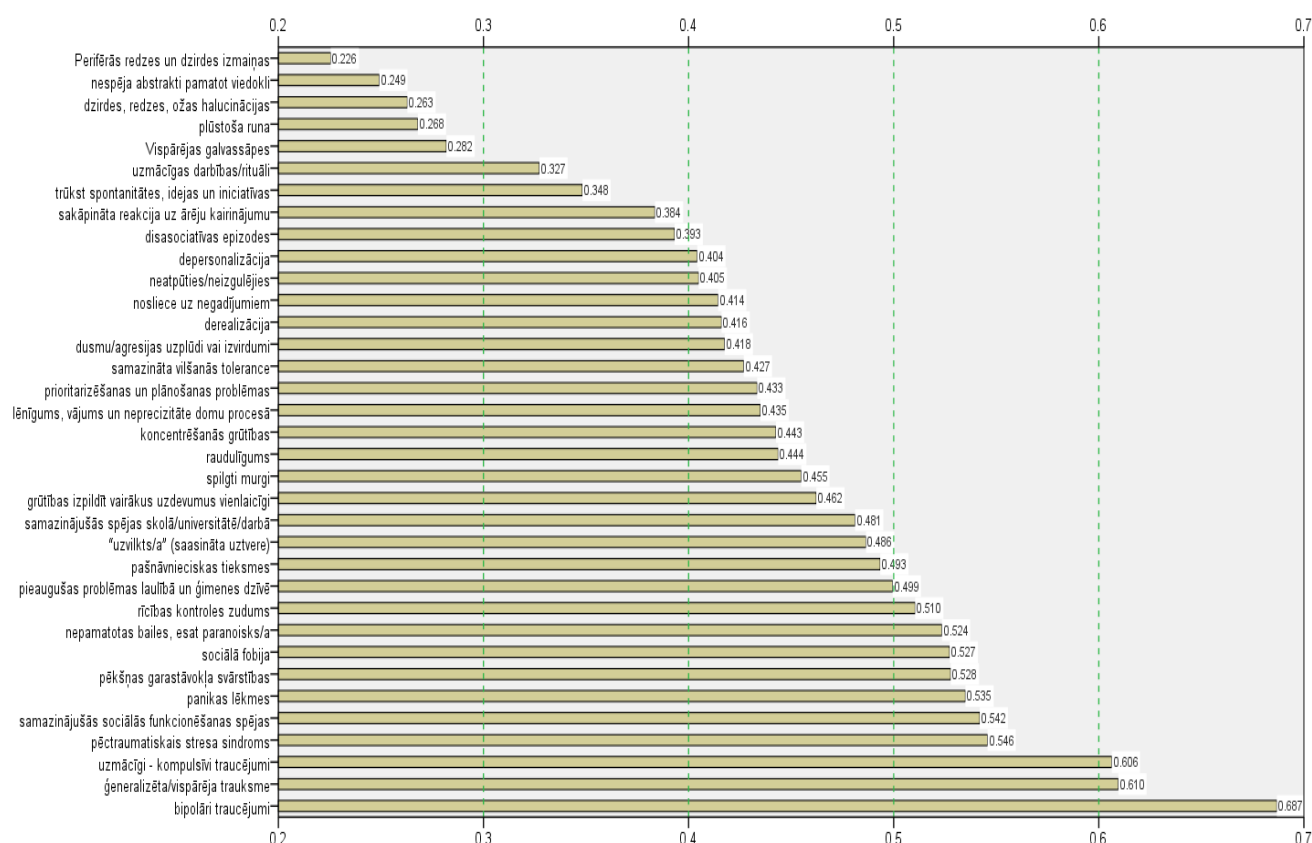
3.7. attēls Vispārējās galvassāpes

Galvassāpes sadalījās ļoti vienmērīgi starp sievietēm, simptomu izpausmes rādītāji “1”, “2”, “3”, “4” bija robežās no 38 līdz 44 sievietēm. Vīriešu starpā moda ar 11 atbildēm bija “1”, kas ir blakus simptoma 0 izpausmei – “galva nekad nesāp” (3.7.attēls). Kopējā prevalence galvas-sāpēm ir 51.5%.

3.8. Spīrmana rangu korelācijas rezultāti

Spīrmana ro korelācijas rezultāti tika skatīti caur visiem 35 būtiskiem jautājumiem saistībā ar depresiju, bipolāriem traucējumiem un samazinātām sociālās funkcionēšanas spējām, tā apmierinot izvirzītos darba uzdevumus. Korelatīvās sakarības tika attēlotas 3 grafīkos, kuros no augšas uz leju ejošā secībā tika sakārtoti rezultāti – no vājākās korelācijas līdz stiprākai. Uz abscisu ass tika attēlots Spīrmana ro korelāciju koeficients (0 – nekādas korelācijas, 1 pilnīgi sakritība). 1 ir iespējams tika jautājumā pašam ar sevi, kam nav praktiskas nozīmes, tāpēc tiek atmests. Robežās 0 – 0.3 (vāja korelācija), 0.3 – 0.6 (vidēja korelācija), 0.6 – 1 (cieša korelācija).

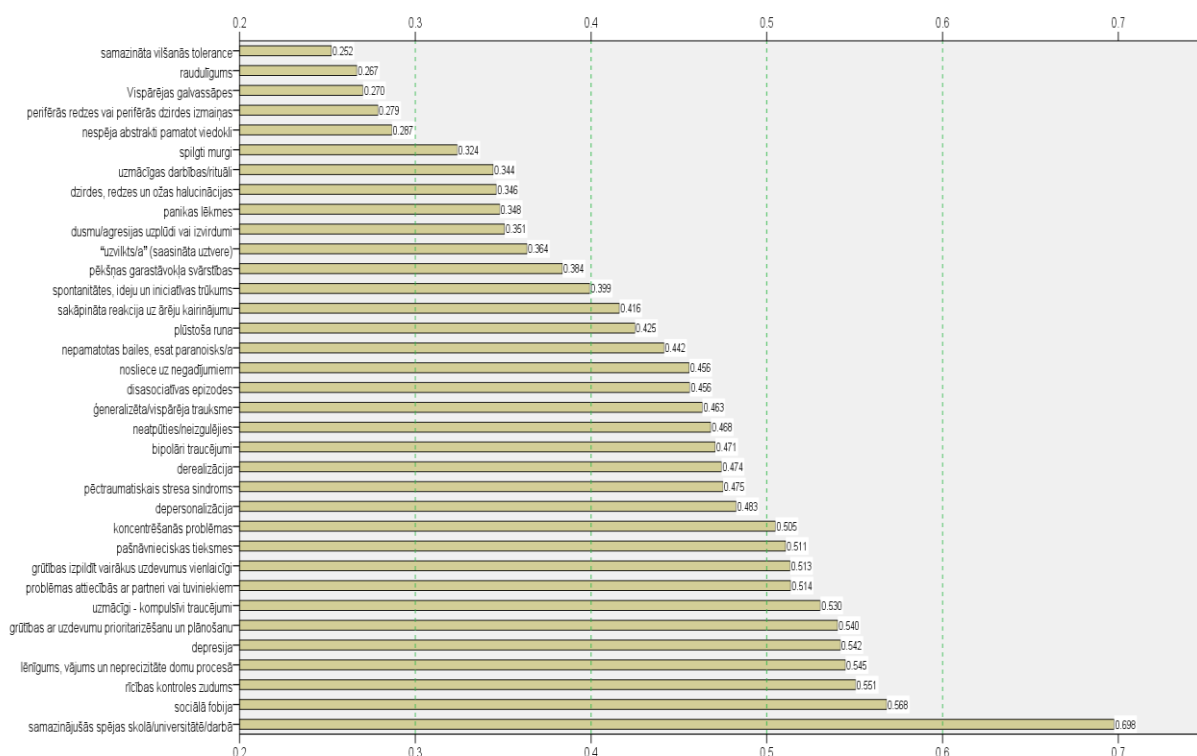
3.9. Depresijas Spīrmana neparametriskā korelācija ar citiem simptomiem



3.9. attēls Depresijas Spīrmana neparametriskā korelācija ar citiem simptomiem

3.9 attēlā var redzēt depresijas korelatīvos rādītājus sakārtototus augošā secībā no augšas uz leju, kur augšdaļā ir redzamas vājākās korelācijas un lejasdaļā visciešākās korelācijas. Korelācijas aptver visus būtisko rādītāju jautājumus, kas ir minēti 3.2. nodaļas 3.2. tabulā. Tālāka analīze ir aptverta diskusijas 4.3. nodaļā.

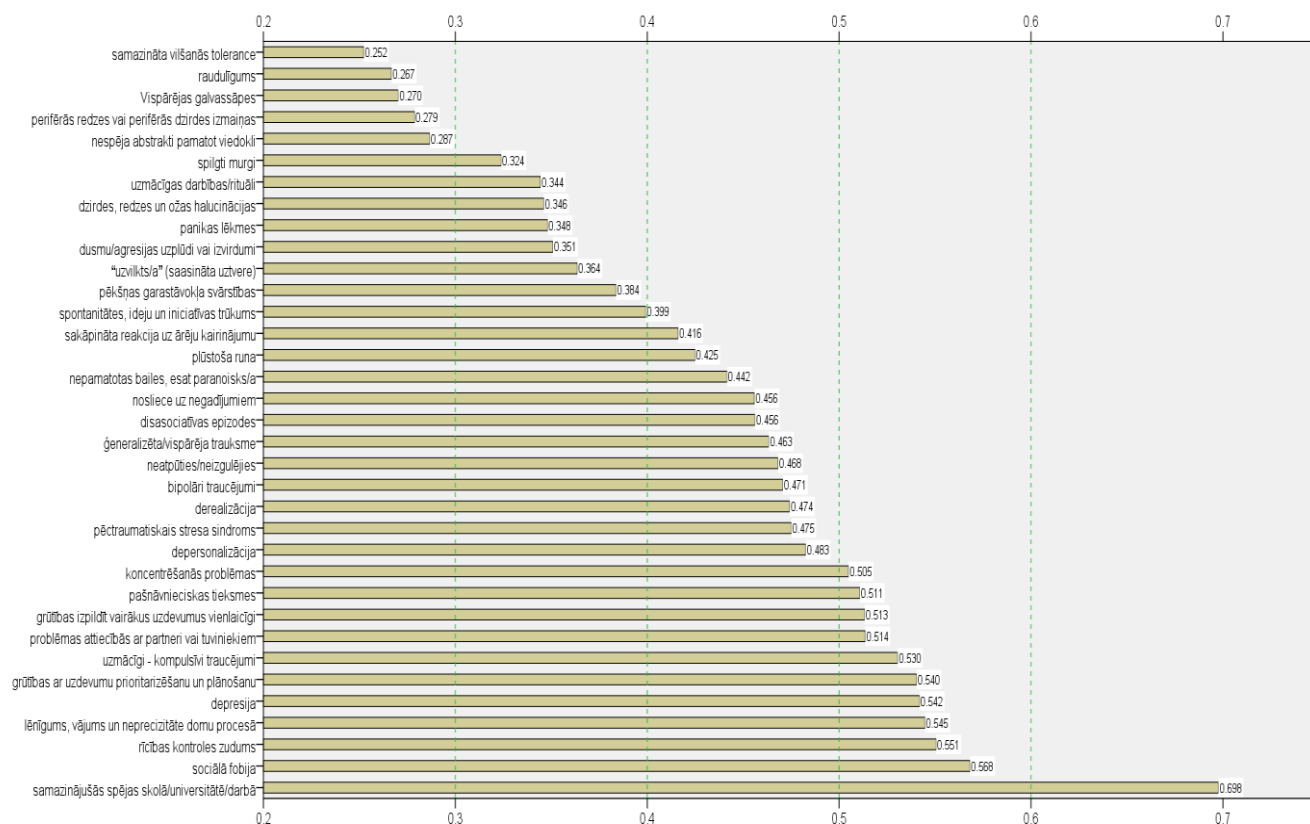
3.10. Bipolāro traucējumu Spīrmana ne parametriskā korelācija ar citiem simptomiem



3.10. attēls Bipolāro traucējumu Spīrmana neparametriskā korelācija ar citiem simptomiem

3.10. attēlā var redzēt bipolāro traucējumu korelatīvos rādītājus sakārtototus augošā secībā no augšas uz leju, kur augšdaļā ir redzamas vājākās korelācijas un lejasdaļā visciešākās korelācijas. Korelācijas aptver visus būtisko rādītāju jautājumus, kas ir minēti 3.2. nodaļas 3.2. tabulā. Tālāka analīze ir aptverta diskusijas 4.4. nodaļā.

3.11. Samazināta “sociālo funkcionēšanas spēju” Spīrmana neparametriskā korelācija ar citiem simptomiem



3.11. attēls Samazināta “sociālās funkcionēšanas spēju” Spīrmana neparametriskā korelācija ar citiem simptomiem

3.11 attēlā var redzēt samazināta “sociālās funkcionēšanas spēju” korelatīvos rādītājus sakārtototus augošā secībā no augšas uz leju, kur augšdaļā ir redzamas vājākās korelācijas un lejasdaļā visciešākās korelācijas. Korelācijas aptver visus būtisko rādītāju jautājumus, kas ir minēti 3.2. nodaļas 3.2. tabulā. Tālāka analīze ir aptverta diskusijas 4.5. nodaļā.

3.12. Manna-Vitnija U-testa rezultāti

Ne parametrisko datu Manna-Vitnija U-testā visu datu kopa tika iedalīta pēc 4 parametriem: Dzimums, “Vai ir zināms aptuvens inficēšanās laiks?”, “Vai ir uzstādīta Laimas slimības diagnoze?”, “Vai esat manījis *erythema migrans* ādas izsitumu?”. Par statistiski ticamiem rezultātiem ir uzskatāmi rādītāji, kur $p < 0.05$, tātad, ja vērtība ir mazāka par 0.05, tad ir statistiski ticamas atšķirības starp abām grupām.

Apzinoties faktu, ka sievietes un vīriešu neiroendokrīnā sistēma, limbiskā sistēma atšķiras, tika izvēlēts dzimums kā viens no parametriem, lai meklētu atšķirības. Inficēšanās laika zināšana deva iespēju analizēt to, vai pacientu ietekmē apziņa par to, kad ir notikusi inficēšanās. Laimas slimības diagnoze nereti netiek pielietota pretrunīgo seroloģisko interpretāciju dēļ, uzskatot, ka Laimas slimības nav vai tā ir pārslimota, svarīgi bija apzināt šīs divas pacientu grupas un noteikt vai ir statistiski ticamas atšķirības šajās grupās starp būtiskajiem jautājumiem. *Erythema migrans* tiek uzskatīts par stūrakmeni klīniskā LS diagnostikā, taču nereti tas neizpaužas un ādas forma izpaliek vai arī pacients apsārtumu nav manījis. Šo jautājumu ir svarīgi apzināt un noskaidrot, vai pasāv kādas statistiski ticamas atšķirības starp grupām.

3.12.1. No dzimuma būtiski atšķirīgie jautājumi

Manna-Vitnija U-tests tika pielietots visiem būtiskajiem jautājumiem, meklējot statistiski ticamas atšķirīgas vērtības atkarībā no dzimuma – vīriešu grupa, sievietes grupa. Būtiska atšķirība bija šādos jautājumos “Vai jūsu perifērā redze vai fona skaņu uztvere (perifērā dzirde) liekas izmainīta?”, “Vai Jums ir pēkšņas garastāvokļa svārstības?”, “Vai Jums ir nekontrolēta raudāšana? (Vai ir pastiprinājies raudulīgums?)”. Tuvu būtiskai atšķirībai bija jautājums “Vispārējas galvassāpes”, kas arī atspoguļoti 3.12.1. tabulā.

3.12.1. tabula. No dzimuma būtiski atšķirīgie jautājumi

Jautājums	Vidējā ranga vērtība sievietēm (n=192)	Vidējā ranga vērtība vīriešiem (n=31)	P
Vai jūsu perifērā redze vai fona skaņu uztvere (perifērā dzirde) liekas izmainīta?	117.05	80.71	0.00
Vai Jums ir pēkšņas garastāvokļa svārstības?	115.71	89.03	0.03

Vai Jums ir nekontrolēta raudāšana? (Vai ir pastiprinājies raudulīgums?)	116.22	85.84	0.01
Vispārējas galvassāpes	114.84	94.39	0.09

3.12.2. No inficēšanās laika būtiski atšķirīgie jautājumi

Manna-Vitnija U-tests tika pielietots visiem būtiskajiem jautājumiem, meklējot statistiski ticamas atšķirīgas vērtības atkarībā no fakta, vai ir zināms inficēšanās laiks – “zināms laiks”, “nav zināms laiks”. Būtiska atšķirība bija šādos jautājumos “Vai Jums ir spilgti murgi?”, “Vai Jums ir panikas lēkmes?”, “Vai Jums ir sakāpināta reakcija uz pēkšņām skaņām vai asām kustībām?”. Tuvu būtiskai atšķirībai bija jautājums “Vai ciešat no depresijas?” , kas arī atspoguļoti 3.12.2. tabulā.

3.12.2. tabula. No inficēšanās laika būtiski atšķirīgie jautājumi

Jautājums	Vidējā ranga vērtība “ir zināms laiks” (n=147)	Vidējā ranga vērtība “nav zināms laiks” (n=76)	p
Vai Jums ir spilgti murgi?	105.62	124.35	0.04
Vai Jums ir panikas lēkmes?	105.99	123.63	0.05
Vai Jums ir sakāpināta reakcija uz pēkšņām skaņām vai asām kustībām?	117.94	100.51	0.05
Vai ciešat no depresijas?	106.77	122.13	0.09

3.12.3. No Laimas slimības diagnozes uzstādīšanas fakta būtiski atšķirīgie jautājumi

Manna-Vitnija U-tests tika pielietots visiem būtiskajiem jautājumiem, meklējot statistiski ticamas atšķirīgas vērtības atkarībā no fakta, vai ir uzstādīta diagnoze – “ir uzstādīta diagnoze”, “nav uzstādīta diagnoze”. Būtiska atšķirība bija jautājumā “Vai Jums ir samazinājusies spēja abstrakti pamatot viedokli?”. Ļoti tuvu būtiskai atšķirībai bija šādi jautājumi “Vai Jums ir grūtības prioritizēt un plānot vairākus uzdevumus vienlaicīgi?”, “Vai novērojat lēnīgumu, vājumu un neprecizitāti domu procesā?”, “Vai Jums ir grūtības izpildīt vairākus uzdevumus vienlaicīgi?”, kas arī atspoguļoti 3.12.3. tabulā.

3.12.3. tabula. No Laimas slimības diagnozes uzstādīšanas fakta būtiski atšķirīgie jautājumi.

Jautājums	Vidējā ranga vērtība “ir uzstādīta diagnoze” (n=173)	Vidējā ranga vērtība “nav uzstādīta diagnoze” (n=50)	p
Vai Jums ir samazinājusies spēja abstrakti pamatot viedokli?	116.52	96.36	0.05
Vai Jums ir grūtības prioritizēt un plānot vairākus uzdevumus vienlaicīgi?	116.23	97.36	0.05
Vai novērojat lēnīgumu, vājumu un neprecizitāti domu procesā?	116.32	97.04	0.06
Vai Jums ir grūtības izpildīt vairākus uzdevumus vienlaicīgi?	116.23	97.36	0.06

3.12.4. No *erythema migrans* konstatācijas fakta būtiski atšķirīgie jautājumi

Manna-Vitnija U-tests tika pielietots visiem būtiskajiem jautājumiem, meklējot statistiski ticamas atšķirīgas vērtības atkarībā no fakta, vai ir konstatēts *erythema migrans* – “ir konstatēts”, “nav konstatēts”. Būtiska atšķirība bija šādos jautājumos “Vai Jums ir spilgti murgi?”, “Vai Jūs dzirdat, redzat, saozat vai jūtat lietas, kas patiesībā nav?”, “Vispārējas galvassāpes?”. Mazāk būtiskas atšķirības bija jautājumos “Vai ciešat no depresijas?” un “Vai Jums ir ģeneralizēta/vispārēja trauksme?”, kas atspoguļoti arī 3.12.4.tabulā.

3.12.4. tabula. No *erythema migrans* konstatācijas fakta būtiski atšķirīgie jautājumi

Jautājums	Vidējā ranga vērtība “ir konstatēts” (n=107)	Vidējā ranga vērtība “nav konstatēts” (n=116)	p
Vai Jums ir spilgti murgi?	100.86	122.28	0.01
Vai Jūs dzirdat, redzat, saozat vai jūtat lietas, kas patiesībā nav?	121.33	103.39	0.03
Vispārējas galvassāpes?	102.46	120.80	0.03
Vai ciešat no depresijas?	104.43	118.98	0.09
Vai Jums ir ģeneralizēta/vispārēja trauksme?	104.58	118.84	0.09

4. DISKUSIJA

4.1. tabulā var redzēt salīdzinājumu starp Amerikas vadošā neiroborelīozes pētnieka psihiatra Dr. Roberta Bransfielda pētījuma rezultātiem un *Facebook* aptaujas rezultātiem. Bransfielda pētījums bija retrospektīvs, kur tika izskatītas 100 LS slimību vēstures, kuras tika atlasītas 2 grupās pa 50 pacientiem – 50 agresīvie un 50 neagresīvie (Bransfield 2018). 44% no pacientiem bija vīrieši un 56% sievietes, vecums (vidējais=42, min.=8, max=67), vidējais laiks līdz diagnozei un ārstēšanai 8.1 gads (92 % diagnozes nav bijušas pareizas).

Depresija Bransfielda pētījumā bija 87% pacientu, mana pētījuma aptaujas rezultāti kopējo depresīvo simptomu prevalenci uzrādīja nedaudz vairāk par pusi – 52.5 %. To skaidrot var ar to, ka *Facebook* aptaujā pacienti, iespējams, bija ar vieglāku slimības norises gaitu un ilgumu, savukārt Bransfielda pētījums būtībā adresē vēlīnās neiroborelīozes formas. Interesanti, ka Latvijā depresiju pavadoši rādītāji autora veiktajā pētījumā bija dusmu agresijas uzplūdi, izvirdumi – 54.2%, kas varētu liecināt par ažitētās depresijas formu, kā arī pavadoši ēšanas traucējumi – pārēšanās (48%), svara pieaugums ar pastiprinātu ēšanu (46.8%) un izjaukts cirkadiālais ritms (40.5%).

Bipolāri traucējumi arī Bransfielda pētījumā ir gandrīz divas reizes vairāk, kas arī ir skaidrojams ar daudz nopietnākiem gadījumiem un agresīvās grupas pacientu iekļaušanu pētījumā, kuriem visiem ir daudz smagāka simptomātika no smagām psihiatriskām diagnozēm.

Samazinātas sociālās funkcionēšanas spējas ir jautājums, kurš tikai par 10 procentiem ir zemāks *Facebook* grupā (54.7%), ko varētu skaidrot ar to, ka arī vidēji smagas depresijas epizodes var samazināt sociālo funkcionēšanu tāpat kā depersonalizācija, kas Bransfielda pētījumā ir gandrīz 2.5 reizes augstāka nekā *Facebook* pētījumā.

Generalizēta vispārējā trauksme ir par 20 procentiem augstāka Bransfielda pētījumā (68%), kas liecina, ka arī *Facebook* pētījuma dalībniekiem trauksmes traucējumi ir nopietna problēma, ko var risināt ar adekvātu psihiatrisku ārstēšanu un antibakteriālo terapiju, lai izskaustu *B.burgdorferi* – etioloģisko ierosinātāju.

Diezgan līdzīgi rādītāji (+6%) bija citos trauksmes spektra traucējumos – obsesīvi kompulsīvi traucējumi, pēctraumatisks stresa sindroms, uzvilks stāvoklis (*hypervigilance*) un arī atkarības, kas būtībā kalpo, lai pašārstētu trauksmes stāvokļus.

Bransfielda pētījums uzrādīja 3 reizes lielāku rādītāju deviantai uzvedībai – problēmām ar likumu (23%). Tikai nedaudz augstāki rādītāji Bransfielda pētījumā bija disosociatīvām epizodēm un derealizācijai. Tā kā Bransfielda pētījums iekļāva 50 dalībniekus (pusi) no

pētījuma ar īpaši agresīvām epizodēm (daži bija izdarījuši slepkavības), tad arī uzmācīgi rakstura agresīvas domas ir gandrīz divas reizes vairāk kā *Facebook* grupā (24.5%). Lai arī tikai ¼ pacientu cieš no agresīvi uzmācīgām domām, uzskatu, ka tas ir augsts rādītājs arī Latvijas populācijā.

Paranojas un murgu prevalence arī ir augstāka Bransfielda pētījumā, taču 44 – 47 % ir pietiekoši augsti rādītāji arī manā pētījumā.

Suicidālu domu rādītāji *Facebook* grupā ir gandrīz 3 reizes mazāki, kas liecina par to, ka depresija nenorit ar tik smagu gaitu kā Bransfielda pētījumā iekļautajiem pacientiem.

Kopumā var novērot tendenci, ka neiropsihiatriskie simptomi norit smagāk Bransfielda pētījumā, kur varētu būt iekļautas vairākas patofizioloģiskās formas (skatīt 1.8 nodaļu – patofizioloģija), turpretī starp *Facebook* pētījuma dalībniekiem varētu prevalēt III forma – ārpus CNS esošs iekaisuma process ar savām citokīnu kaskādēm, kas tai pat laikā varētu būt pietiekams izskaidrojums, lai pamatotu to faktu, ka trauksmes spektra traucējumos rezultāti ir gandrīz līdzvērtīgi. Šī tēma vēl būtu pētāma nākotnē.

Protams, agresīvo domu jomā un problēmās ar likumu dominē Bransfielda pētījums, kas arī sniedza interesantu skaidrojumu, ka īpaši agresīvos stāvokļus ar slepkavnieciskā tieksmēm patofizioloģijas metabolajās kaskādēs parādās vēl viens spēlētājs – koinfekcija *T.Gondii* (Bransfield 2018), kas pavērtu vēl vienu interesantu izpētes aspektu – Laimas slimības koinfekcijas. Latvijas populācijā.

4.1. Tabula. Dr. Roberta Bransfielda pētījuma salīdzinājums ar *Facebook* aptauju

	Prevalence %	
	Bransfielda pētījums (n=100)	<i>Autora pētījums</i> (n=223)
Depresija	87	52.5
Bipolāri traucējumi	80	44
Samazinātas sociālās funkcionēšanas spējas	64	54.7
Ģeneralizēta vispārēja trauksme	68	48.5
Obsesīvi kompulsīvi traucējumi	42	35.7
Pēctraumatiskais stresa sindroms	30	34.4
Atkarības	22	24.3
Problēmas ar likumu	23	7.5
Disociatīvas epizodes	25	16.8
Derealizācija	31	24.6
Depersonalizācija	62	26.9
Agresīva rakstura uzmācīgas domas	39	24.5

Paranoja	62	47.6
Uzvilkts stāvoklis	69	63.4
Murgi	70	44.4
Suicidālas domas	72	26.9

4.2.Manna-Vitnija U-testa rezultātu interpretācija

4.2.1. No dzimuma būtiski atšķirīgie jautājumi

Perifērās redzes un dzirdes izmaiņu atšķirības sievietēm un vīriešiem ir skaidrojamas ar fizioloģiskiem uztveres tipiem. Sievietēm ir plašāks redzes leņķis un lielāka spēja apstrādāt perifēru informāciju, kas ir evolucionāri veidojusies, pieskatot bērnus un ugunsgrākus, kamēr vīri devās medībās, kur izteiktāk bija vajadzīgs redzes asums, ne tik daudz redzes plašums (Abramov et al. 2012). Pēc pētījuma autora domām pēkšņas garastāvokļa svārstības ir vairāk raksturīgas sievietēm dēļ attīstītākas limbiskās sistēmas, kuru invadējot spirohetas arī izraisa emocionālo labilitāti un tādējādi lielākas svārstību kaskādes sievietēm. Raudulīgums arī būtu skaidrojams ar emocionalitātes atšķirībām un limbiskās uzbūves īpatnībām.

Galvassāpes vairāk izteiktas bija starp sievietēm, kas varētu pamatoties ar to, ka sievietes vairāk vērš uzmanību šim apstāklim vairāk kā vīrieši, ko apgalvo arī pētījums (Celentano, Linet, and Stewart 1990).

4.2.2. No inficēšanās laika būtiski atšķirīgie jautājumi

Tas, vai pacients zina inficēšanās laiku, dod konkrētību par šo faktu un spēju pieņemt faktu. Nespēja tolerēt neziņu rada daudzus neirotiskus un ar trauksmi saistītus simptomus. Domas par inficēšanās laiku un apstākļiem rada spriedzi, ko smadzenes pārstrādā arī nakts laikā, dodot substrātu murgiem (Staner 2003).

Panikas lēkmes var skaidrot ar līdzīgu faktu (Staner 2003), kad ir nespēja tolerēt neziņu, kā arī ar tiešu spirohetu iedarbību uz imūno sistēmu un CNS (Bransfield 2018).

Sakāpinātā reakcija uz pēkšņām skaņām un kustībām arī varētu būt saistīta ar pastāvīgo modruma, trauksmes fonu, ko dod zemapziņā neizstrādāta neziņa par inficēšanās laiku, tai pat laikā ir zināms, ka borēlijas var padarīt uztveri pārāk sakāpinātu dēļ mediatoriem un iekaisuma citokīniem, ko tās izdala (Wichers et al. 2005).

Jautājumā par depresiju grupu atšķirības, zinot vai nezinot inficēšanās laiku, nebija statistiskās ticamības intervālā ($p=0.09$), taču atšķirības var uzskatīt par tuvām statistiski ticamajām un skaidrot atšķirības tendenci ar nomākumu no ilgstošas neziņas un sekundāru komorbiditāti trauksmei un panikai (Oczko-Grzesik et al. 2017).

4.2.3. No LS diagnozes uzstādīšanas fakta būtiski atšķirīgie jautājumi

Laimas slimības diagnozes esamība ietekmē cilvēka emocionālo pašsajūtu un arī kognīciju (Turner and Kelly 2000). Izrādās, ka ir simptomi/parametri, kas tomēr mainās atkarībā no tā, vai pacients ir “saaudzis” ar diagnozi vai nē. It sevišķi ar tik pretrunīgu un multifaktoriālu diagnozi kā Laimas slimība. Informācijas pārbagātība, kāda ir pieejama internetā, ietekmē noteikto pacientu ar uzstādīto diagnozi un atstāj netiešu efektu uz cilvēka spējām pamatot savu viedokli, kas tiek deformēts ar tādu kā “diagnozes miglu”. Arī citi jautājumi – “Vai Jums ir grūtības prioritizēt un plānot vairākus uzdevumus vienlaicīgi?”, “Vai novērojat lēnīgumu, vājumu un neprecizitāti domu procesā?”, “Vai Jums ir grūtības izpildīt vairākus uzdevumus vienlaicīgi?”, kas, jāatzīst, bija nedaudz virs statistiskās ticamības sliekšņa, bet tomēr nosacīti vēl būtiski, uzrādīja atšķirības jautājumu plānošanā, uzdevumu izpildē un gausumā kādā tie notiek. Tas varētu būt skaidrojams ar to, cik ticība ietekmē pašu cilvēku, ko arī apraksta viens no cita pētījuma rezultātiem: “Viņu ticība, pieņēmumi par slimību tika raksturoti ar negatīvām gaidām” (Ljøstad and Mygland 2012). Var nosacīti teikt, ka diagnoze rada iekšēju pastiprinātu monologu, kas traucē ikdienas darbībām, tai pat laikā, var izdarīt spekulatīvu pieņēmumu, ka cilvēki bez diagnozes ir daudz zinošāki par šo hameleonu un skatās uz šo fenomenu daudz plašākā kontekstā.

4.2.4. No *erythema migrans* konstatācijas fakta būtiski atšķirīgie jautājumi

Spilgti murgi var būt saistīti ar neziņas faktu par to, ka nav manīts tik klasiski izslavētais ādās apsārtums jeb borelizes ādas forma. Šī neziņa indivīdā dod šaubas un pārdomas, kas nakts laikā transformējās murgos. (Greenberg et al. 1995).

Interesanta atšķirība ir dzirdes, redzes un ožas halucinācijas ar lielāku vidējo rangu pie eritēmas konstatācijas. Tas varētu būt skaidrojams ar to, ka šis vizuālais sarkanais pleķis dod lielu triecienu uz psihi, radot tādu kā pēctraumatisks stresa sindromu ar šo halucinatoro aspektu (Robert C. Bransfield 2016).

Galvassāpes arī ir atšķirīgs rādītājs ar vidējo rangu lielāku grupā ar nekonstatētu *erythema migrans*. Tās varētu skaidrot ar trauksmes fonu, kas rodas no neziņas par infekcijas izplatību, vai tieši saistīts ar stāvokli, kad borēlija invadē CNS, ierosinot neiroborelizi un apejot ādas formu (Fallon et al. 2010).

Depresija un trauksme bija ļoti tuvi rādītāji un abi liecināja par mazāk statistiski ticamām atšķirībām, bet tomēr vērā ņemamām, ar lielāku vidējo rangu grupā pie nekonstatētas *erythema migrans*. Tātad šeit arī attiektos tas pats psiholoģiskais un patofizioloģiskais skaidrojums, kas

uz galvassāpēm. To var uzskatīt arī par zināmu norādi uz šo visu trīs faktoru kopēju manifestāciju cilvēkā, kur izdarīt spekulatīvus pieņēmumus par to kauzalitāti būtu nelietderīgi (Wei et al. 2016)

4.3. Depresijas Spīrmana parametriskā korelācija ar citiem simptomiem

Depresija ir viens no tiem simptomiem, kas ir prevalējošs starp LS pacientiem gan dēļ tiešas citokīnu iedarbības un serotonīna metabolisma izjaukšanas, gan kā pavadoša komponente citām garastāvokļa saslimšanām. Ar Spīrsona neparametrisko korelāciju starp dažādiem simptomiem-pazīmēm tika meklētas saistības, kas varētu aprakstīt komorbiditātes. Depresijai uzrādījās vairākas ciešas korelācijas ar citiem garastāvokļa traucējumiem. Veiktajā pētījumā tika atklāts, ka pastāv cieša korelācija ar bipolāriem traucējumiem ($r_s=0.687$), ģeneralizētu vispārēju trauksmi ($r_s=0.610$), uzmācīgi-kompulsīviem traucējumiem ($r_s=0.606$). Nedaudz zemāka korelācija bija ar pēctraumatisko stresa sindromu, samazinātām sociālās funkcionēšanas spējām un panikas lēkmēm, kur r_s svārstījās robežās no 0.535 – 0.546. Interesanti, ka samērā vāja korelācija uzrādījās starp depresiju un galvassāpēm ($r_s=0.282$), kas citā pētījumā bija ciešāka (Wei et al. 2016).

4.4. Bipolāro traucējumu Spīrmana ne parametriskā korelācija ar citiem simptomiem

Starp bipolāriem traucējumiem un citiem simptomiem, tik ciešas korelācijas kā depresijai netika novērotas. To varētu pamatot ar to, ka depresija ir tāda kā centrālā izpausme komorbiditātēm ar dažādiem trauksmes spektra traucējumiem. Tika novērota cieša korelācija starp bipolāriem traucējumiem un samazinātām spējām skolā/universitātē ($r_s=0.698$), kas būtu skaidrojama ar ātri noritošu bipolāru formu, ko vairāk asociē ar LS (Bransfield et al. 2020). Vidēja korelācija tika novērota starp bipolāriem traucējumiem un sociālo fobiju ($r_s=0.568$), rīcības kontroles zudumu ($r_s=0.551$), lēnīgumu, vājumu un neprecizitāti domu procesā ($r_s=0.545$) un depresiju ($r_s=0.542$). Trauksmes spektra traucējumu komorbiditāte ar bipolāriem traucējumiem, rīcības kontroles zudumu, sociālā fobija noteikti ir pazīmju kompums, kas arī ir pētīti literatūrā (Pavlova et al. 2015).

4.5. “Samazinātu sociālo funkcionēšanas spēju” Spīrmana neparametriskā korelācija ar citiem simptomiem

Samazinātas sociālās funkcionēšanas spējas nav tiešs simptoms, bet gan netieši abstrakts rādītājs, kas apraksta to, ka cilvēkam multisistēmisku traucējumu dēļ sociālais funkcionēšanas līmenis krītas. Cieša korelācija starp samazinātām sociālās funkcionēšanas spējām un samazinātām spējām skolā/ universitātē/ darbā ir pašsaprotama, jo netieši apraksta viena otru un daļēji pārklāj simptomu. Vidēja korelācija bija starp tādiem simptomiem kā sociālā fobija ($r_s=0.568$), rīcības kontroles zudums ($r_s=0.551$), lēnīgums, vājums un neprecizitāte domu procesā ($r_s=0.545$) un depresija ($r_s=0.545$). Obsesīvi kompulsīvi traucējumi prevalēja visos trijos korelāciju meklējumos līdzīgā līmenī: pie depresijas ($r_s=0.606$), bipolāriem traucējumiem, samazinātas sociālās funkcionēšanas ($r_s=0.530$). Šis trauksmes traucējums ir raksturīgs LS un bieži izpaužas kā uzmācīgas domas, tēli, kas rada trauksmes fonu, kas tālāk saistās ar citām psihiatriskām komorbiditātēm (Johnco et al. 2018). Citiem vārdiem – obsesīvi-kompulsīvi traucējumi var būt pavadošs simptoms ar vidēju penetranci pie depresijas un bipolāriem traucējumiem, kā arī var būt par iemeslu, kāpēc cilvēks distancējas un tādējādi samazinās viņa sociālās funkcionēšanas spējas.

Pētījuma trūkumi un stiprās puses

Viens no pētījuma trūkumiem varētu būt pašnovērtējumu skalas pielietošana, jo indivīds ne vienmēr spēj sevi novērtēt objektīvi – apzināt savu stāvokli. Kā arī pētījums aptvēra tikai sociālā vidē aktīvus cilvēkus, kas interesējas par savu saslimšanu, kā arī relatīvi daudz laika pavada sociālajos tīklos. Indivīdi, kam nav šādu tendenču vai kuriem ir nopietnāka psihiatriskā spektra traucējumi, diez vai nonāks līdz anketas aizpildīšanai. Anketa ir pietiekami apjomīga, kas prasa noteiktu piepūli un uzmanību, lai to aizpildītu. Par to, ka pētījums pārklāja noteikta spektra Laimas slimības pacientu, liecina arī fakts, ka pozitīva simptomātika bija relatīvi maza jautājumos par derealizāciju (24.6%), depersonalizāciju (26.9%), pašnāvnieciskām tieksmēm (24.2%), slepkavnieciskām tieksmēm (5.3%), tieksmēm pēc apreibinošām vielām (24.3%), problēmām ar varas instancēm (7.5%), disasociatīvām epizodēm (16.8%), uzmācīgām darbībām/rituāliem (19.4%). Viena no stiprajām pusēm ir sasniegto respondentu skaits (>150) un veiksmīgs mēģinājums adaptēt neiropsihiatrisko aptaujas skalu Laimas slimībai. Pētījuma rezultāti paver tikai aisberga mazu daļu tiem datu analīzes iespējām, ko var dot iegūtā datubāze, modificējot aptaujas skalu Latvijas vajadzībām un uzlabojot izpratni par Laimas slimības norisi Latvijas populācijā.

SECINĀJUMI

1. Dažādas intensitātes depresija prevalēja 51.7% respondentu, bipolāri traucējumi- 50.1%, uzmācīgi kompulsīvi traucējumi- 35.4% respondentu, ģeneralizēta vispārēja trauksme 48.2%, samazināta sociālā funkcionēšanas spēja bija 54.4% respondentu. Tai pat laikā augstākais psihiatrisko simptomu rādītājs, ko atzīmēja respondenti pirms inficēšanās, bija depresija ar 2.4 % prevalenci. Līdz ar to var secināt, ka liela daļa pacientu ir Laimas slimības gaitā ieguvuši novājinošas psihiatriskas saslimšanas, kuru etioloģiskais faktors ir *B.Burgdorferi* vai no saslimšanas izrietoša komplikācija, kura ārstēšanas iznākumi ir atkarīgi no savlaicīgas psihiatra piesaistes.
2. Cieša korelācija ($r_s > 0.6$) bija vērojama starp depresiju un bipolāriem traucējumiem, ģeneralizētu vispārēju trauksmi un uzmācīgiem kompulsīviem traucējumiem, kas liecina par komorbiditāšu tendenču spektru, kuram ir vērts pievērst uzmanību, ja cilvēks dzīvo endēmiskā rajonā un nav manījis ērces kodumu vai *erythema migrans*. Jāatzīst, ka šāda paša komorbiditāšu aina var izpausties arī pie citām neiropseksijām, kas dotu līdzīgu bioparakstu.
3. Statistiski ticamas atšķirības ($p < 0.05$) atbildēs starp vīriešiem un sievietēm bija jautājumos par perifēro redzi, pēkšņām garastāvokļa svārstībām, raudulīgumu un galvassāpēm, kur visos četros jautājumos sievietes uzrādīja augstākus rangu rādītājus.
4. Miegs kā svarīgs garastāvokļa traucējumu preventīvs nosacījums ir traucēts 75.3% respondentu, kas dienas laikā nejūtas izgulējušies/atpūtušies. Izpildot Manna-Vitnija U testu, starp nosacīti sadalītām grupām, ir/ nav zināms inficēšanās laiks un ir/ nav bijusi konstatēta *erythema migrans*, atklājās interesants fakts, ka grupā, kurā nav zināms inficēšanās laiks vai konstatēta *erythema migrans* ir statistiski ticama ($p < 0.05$) atšķirība starp grupā tieši jautājumā “Vai Jums ir spilgti murgi”, uzrādot augstāku rangu vidējo rādītāju pie nezināmā parametra.
5. Tāpat kā sifilisa ierosinātais *T.Pallidum* tiek skrīnēts pie psihotiskiem stāvokļiem (Dr. Elmārs Tērauds, LPA prezidents. “Praktiski jautājumi, kas saistīti ar Šizofrēnijas diagnostikas, vadīšanas, ārstēšanas klīniskajiem algoritmiem un ceļiem”, LPA sēde 28.02.2020) tā arī vajadzētu apsvērt *B.burgdorferi* skrīninga ieviešanu algoritmā ar kādu no modernajām diagnostiskās metodēm (PCR urīnā vai FISH, bet tas jau ir cita pētījuma dizains).
6. Pamanīt asociācijas starp Laimas slimību un neiropsihiatriskiem traucējumiem un simptomiem ir liels solis, lai izprastu Laimas slimības gaitu Latvijas populācijā. Paralēli Laimas slimības ārstēšanai ieviešot depresijas un trauksmes skrīningu vai psihiatra

konsultāciju, varētu jūtami uzlabot boreliozes pacientu labsajūtu, dzīves kvalitāti un slimības norisi. Tālāki pētījumi boreliozes patofizioloģijā un infekcijas prevalencē starp pacientiem ar neiropsihiatriskiem traucējumiem var uzlabot sapratni par psihisko slimību cēloņiem un etioloģiskajiem faktoriem, rezultējoties daudz efektīvākā prevencijā, diagnostikā un ārstēšanā.

7. Sers Villiams Osler ir teicis, ka tas, kas zina sifilisu, zina medicīnu. Apzinoties un aptverot visu šo pētījumu klāstu un arī vēlreiz gūstot apstiprinājumu manis izdarītajā pētījumā, var teikt, ka tas, kas zina Laimas slimību, zina medicīnu multidisciplinārā skatījumā.

ZIŅOJUMI

- Rasmanis, A., Zīle, I. *Mood disorders among Lyme disease patients in Latvia. International Scientific Conference on Medicine at the University of Latvia 2020.* Tēžu grāmata pieejama tiešsaistē: <http://medicina.lsmuni.lt/international-scientific-conference-on-medicine/>
- Rasmanis, A., Zīle, I. *Depression and bipolar disorder among Lyme disease patients in Latvia. The 62nd International Scientific Conference of Daugavpils University, 2020. gada 28. – 29. maijā, Daugavpilī, Latvijā.* Tēžu grāmata pieejama tiešsaistē: https://dukonference.lv/lv/Konferences_tezes
- Rasmanis, A., Zīle, I. *Obsessive compulsive and general anxiety disorders among Lyme disease patients in Latvia. The 62nd International Scientific Conference of Daugavpils University, 2020. gada 28. – 29. maijā, Daugavpilī, Latvijā.* Tēžu grāmata pieejama tiešsaistē: https://dukonference.lv/lv/Konferences_tezes

PATEICĪBAS

Liels paldies darba vadītājai Dr. Intai Zīlei par atbalstu, sapratni, ieguldīto laiku un precīzām norādēm diplomdarba izstrādes procesā un kritiskos brīžos.

Paldies Elīnai Prikulei un Edgaram Briškam par ieteikumiem aptaujas adaptēšanā, kā arī īpašs paldies Elīnai Prikulei par Laimas slimības slimnieku grupas izveidi *Facebook*, bez kuras praktiskās daļas realizācija būtu stipri apgrūtināta.

Paldies visiem tiem pacietīgajiem Laimas slimības pacientiem, kas atrada laiku aizpildīt komplicēto aptauju.

Paldies Ilzei Škutei par emocionālo atbalstu, cīnoties ar literatūras apskata labirintiem.

Paldies Robertam Rasmanim par tehnisko un emocionālo atbalstu finiša taisnē.

LITERATŪRA

- Abramov, Israel, James Gordon, Olga Feldman, and Alla Chavarga. 2012. "Sex and Vision II: Color Appearance of Monochromatic Lights." *Biology of Sex Differences* 3(1):1.
- B. Allen, Herbert and Diego Morales. 2016. "Alzheimers Disease: A Novel Hypothesis Integrating Spirochetes, Biofilm, and the Immune System." *Journal of Neuroinfectious Diseases* 07(01):1–3.
- Bär, Karl Jürgen, Thomas Jochum, Frank Häger, Winfried Meissner, and Heinrich Sauer. 2005. "Painful Hallucinations and Somatic Delusions in a Patient with the Possible Diagnosis of Neuroborreliosis." *Clinical Journal of Pain* 21(4):362–63.
- Bayer, M. E., L. Zhang, and M. H. Bayer. 1996. "Borrelia Burgdorferi DNA in the Urine of Treated Patients with Chronic Lyme Disease Symptoms. A PCR Study of 97 Cases." *Infection* 24(5):347–53.
- Berndtson, Keith. 2013. "Review of Evidence for Immune Evasion and Persistent Infection in Lyme Disease." *International Journal of General Medicine* 291.
- Blanc, Frederic, Nathalie Philippi, Benjamin Cretin, Catherine Kleitz, Laetitia Berly, Barbara Jung, Stephane Kremer, Izzie Jacques Namer, François Sellal, Benoit Jaulhac, and Jerome De Seze. 2014. "Lyme Neuroborreliosis and Dementia." *Journal of Alzheimer's Disease* 41(4):1087–93.
- Bloom, BJ. n.d. "Neurocognitive Abnormalities in Children after Classic Mani."
- Blum, Kenneth, Edward J Modestino, Marcelo Febo, Bruce Steinberg, Thomas McLaughlin, Lyle Fried, David Baron, David Siwicki, and Rajendra D Badgaiyan. 2017. "Lyme and Dopaminergic Function: Hypothesizing Reduced Reward Deficiency Symptomatology by Regulating Dopamine Transmission." *Journal of Systems and Integrative Neuroscience* 3(3):1–4.
- Bransfield, R. n.d. "The Neuropsychiatric Assessment of Lyme Disease." *Anapsid.Org* 1–27. Retrieved November 11, 2019 (<http://www.anapsid.org/Lyme/bransfield-neuropsych.pdf>).
- Bransfield, R. C. 1999. "Case Report: Lyme Disease and Complex Partial Seizures." *Journal of Spirochetal and Tick-Borne Diseases* 6(WINTER):123–25.
- Bransfield, R. C. 2014a. "Intrusive Symptoms, Post-Traumatic Stress Disorder and Addictive

Disorders in Lyme/Tick-Borne Diseases.” *Proceedings of the 15th Annual ILADS Scientific Conference, Washington, DC, USA*.

Bransfield, R. C. 2014b. “Peer Reviewed Evidence of Persistence of Lyme Disease Spirochete *Borrelia Burgdorferi* and Tick-Borne Diseases.” 54(2):951–71.

Bransfield, R.C. 2016. “The Assessment and Treatment of Sleep Disorders Associated with Lyme/Tick-Borne Disease.” *Proceedings of the 17th Annual ILADS Scientific Conference*.

Bransfield, Robert. 2018a. “Aggressiveness, Violence, Homicidality, Homicide, and Lyme Disease.” *Neuropsychiatric Disease and Treatment Dovepress* 693–713.

Bransfield, Robert. 2018b. “Neuropsychiatric Lyme Borreliosis: An Overview with a Focus on a Specialty Psychiatrist’s Clinical Practice.” *Healthcare* 6(3):104.

Bransfield, Robert C. 2007. “Lyme Disease, Comorbid Tick-Borne Diseases, and Neuropsychiatric Disorders.” *Psychiatric Times* 24(14):59–62.

Bransfield, Robert C. 2009. “Preventable Cases of Autism: Relationship between Chronic Infectious Diseases and Neurological Outcome.” *Pediatric Health* 3(2):125–40.

Bransfield, Robert C. 2012. “Relationship of Inflammation and Autoimmunity to Psychiatric Sequelae in Lyme Disease.” *Psychiatric Annals* 42(9):337–41.

Bransfield, Robert C. 2016. “Intrusive Symptoms and Infectious Encephalopathies.” *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 22(1):3–4.

Bransfield, Robert C. 2017. “Suicide and Lyme and Associated Diseases.” *Neuropsychiatric Disease and Treatment DovePress* 1575–87.

Bransfield, Robert C., Dylan M. Aidlen, Michael J. Cook, and Sagar Javia. 2020. *A Clinical Diagnostic System for Late-Stage Neuropsychiatric Lyme Borreliosis Based upon an Analysis of 100 Patients*. Vol. 8.

Bransfield, Robert C., Jeffrey S. Wulfman, William T. Harvey, and Anju I. Usman. 2008. “The Association between Tick-Borne Infections, Lyme Borreliosis and Autism Spectrum Disorders.” *Medical Hypotheses* 70(5):967–74.

Breitschwerdt, Edward B., Ricardo G. Maggi, Peter Farmer, and Patricia E. Mascarelli. 2010. “Molecular Evidence of Perinatal Transmission of *Bartonella Vinsonii* Subsp. *Berkhoffii* and *Bartonella Henselae* to a Child.” *Journal of Clinical Microbiology* 48(6):2289–93.

Brorson, Øystein, Sverre Henning Brorson, John Scythes, James MacAllister, Andrew Wier,

- and Lynn Margulis. 2009. "Destruction of Spirochete *Borrelia Burgdorferi* Round-Body Propagules (RBs) by the Antibiotic Tigecycline." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(44):18656–61.
- C. Bransfield, Robert. 2012. "The Psychoimmunology of Lyme/Tick-Borne Diseases and Its Association with Neuropsychiatric Symptoms." *The Open Neurology Journal* 6(1):88–93.
- Caskey, John R. and Monica E. Embers. 2015. "Persister Development by *Borrelia Burgdorferi* Populations in Vitro." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59(10):6288–95.
- Celentano, David D., Martha S. Linet, and Walter F. Stewart. 1990. "Gender Differences in the Experience of Headache." *Social Science and Medicine* 30(12):1289–95.
- Costerton, J. W., Philip S. Stewart, and E. P. Greenberg. 1999. "Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections." *Science* 284(5418):1318–22.
- Donlan, Rodney M. and J. William Costerton. 2002. "Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms." *Clinical Microbiology Reviews* 15(2):167–93.
- Dröge, Stefan, Jürgen Fröhlich, Renate Radek, and Helmut König. 2006. "Spirochaeta Coccoides Sp. Nov., a Novel Coccoid Spirochete from the Hindgut of the Termite *Neotermes Castaneus*." *Applied and Environmental Microbiology* 72(1):392–97.
- Dunham-Ems, Star M., Melissa J. Caimano, Utpal Pal, Charles W. Wolgemuth, Christian H. Eggers, Anamaria Balic, and Justin D. Radolf. 2009. "Live Imaging Reveals a Biphasic Mode of Dissemination of *Borrelia Burgdorferi* within Ticks." *Journal of Clinical Investigation* 119(12):3652–65.
- Embers, Monica E., Stephen W. Barthold, Juan T. Borda, Lisa Bowers, Lara Doyle, Emir Hodzic, Mary B. Jacobs, Nicole R. Hasenkampf, Dale S. Martin, Sukanya Narasimhan, Kathrine M. Phillippi-Falkenstein, Jeanette E. Purcell, Marion S. Ratterree, and Mario T. Philipp. 2012. "Persistence of *Borrelia Burgdorferi* in Rhesus Macaques Following Antibiotic Treatment of Disseminated Infection." *PLoS ONE* 7(1):1–12.
- Embers, Monica E., Ramesh Ramamoorthy, and Mario T. Philipp. 2004. "Survival Strategies of *Borrelia Burgdorferi*, the Etiologic Agent of Lyme Disease." *Microbes and Infection* 6(3):312–18.
- Faber, Sue. 2018. "33 Years of Documentation of Maternal-Child Transmission of Lyme Disease and Congenital Lyme Borreliosis - A Review - by Sue Faber, RN, BScN." 8(6):1–38.

- Fallon, B. A., J. G. Keilp, K. M. Corbera, E. Petkova, C. B. Britton, E. Dwyer, I. Slavov, J. Cheng, J. Dobkin, D. R. Nelson, and H. A. Sackeim. 2008. "A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Repeated Iv Antibiotic Therapy for Lyme Encephalopathy Symbol." *Neurology* 70(13):992–1003.
- Fallon, B. A. and J. A. Nields. 1994. "Lyme Disease: A Neuropsychiatric Illness." *American Journal of Psychiatry* 151(11):1571–83.
- Fallon, Brian A., Elizabeth S. Levin, Pernilla J. Schweitzer, and David Hardesty. 2010. "Inflammation and Central Nervous System Lyme Disease." *Neurobiology of Disease* 37(3):534–41.
- Fauvart, Maarten, Valerie N. de Groote, and Jan Michiels. 2011. "Role of Persister Cells in Chronic Infections: Clinical Relevance and Perspectives on Anti-Persister Therapies." *Journal of Medical Microbiology* 60(6):699–709.
- Feng, Jie, Paul G. Auwaerter, and Ying Zhang. 2015. "Drug Combinations against *Borrelia burgdorferi* Persisters in Vitro: Eradication Achieved by Using Daptomycin, Cefoperazone and Doxycycline." *PLoS ONE* 10(3):1–15.
- Feng, Jie, Jacob Leone, Sunjya Schweig, and Ying Zhang. 2020. "Evaluation of Natural and Botanical Medicines for Activity Against Growing and Non-Growing Forms of *B. burgdorferi*." *Frontiers in Medicine* 7(February):1–14.
- Feng, Jie, Wanliang Shi, Judith Miklossy, Genevieve M. Tauxe, Conor J. McMeniman, and Ying Zhang. 2018. "Identification of Essential Oils with Strong Activity against Stationary Phase *Borrelia burgdorferi*." *Antibiotics* 7(4):1–14.
- Feng, Jie, Wanliang Shi, Shuo Zhang, David Sullivan, Paul G. Auwaerter, and Ying Zhang. 2016. "A Drug Combination Screen Identifies Drugs Active against Amoxicillin-Induced Round Bodies of in Vitro *Borrelia burgdorferi* Persisters from an FDA Drug Library." *Frontiers in Microbiology* 7(MAY):1–12.
- Feng, Jie, Wanliang Shi, Shuo Zhang, and Ying Zhang. 2015. "Persister Mechanisms in *Borrelia burgdorferi*: Implications for Improved Intervention." *Emerging Microbes & Infections* 4(8):e51.
- Feng, Jie, Ting Wang, Wanliang Shi, Shuo Zhang, David Sullivan, Paul G. Auwaerter, and Ying Zhang. 2014. "Identification of Novel Activity against *Borrelia burgdorferi* Persisters Using an FDA Approved Drug Library." *Emerging Microbes and Infections*

3(000):0.

- Feng, Jie, Shuo Zhang, Wanliang Shi, Nevena Zubcevik, Judith Miklossy, and Ying Zhang. 2017. "Selective Essential Oils from Spice or Culinary Herbs Have High Activity against Stationary Phase and Biofilm *Borrelia Burgdorferi*." *Frontiers in Medicine* 4(OCT):1–11.
- Forrester, Joseph D., Kiersten J. Kugeler, Anna E. Perea, Daniel M. Pastula, and Paul S. Mead. 2015. "No Geographic Correlation between Lyme Disease and Death Due to 4 Neurodegenerative Disorders, United States, 2001–2010." *Emerging Infectious Diseases* 21(11):2036–39.
- Gacesa, Peter. 1998. "Bacterial Alginate Biosynthesis - Recent Progress and Future Prospects." *Microbiology* 144(5):1133–43.
- Garakani, Amir and Andrew G. Mitton. 2015. "New-Onset Panic, Depression with Suicidal Thoughts, and Somatic Symptoms in a Patient with a History of Lyme Disease." *Case Reports in Psychiatry* 2015:1–4.
- Goc, Anna and Matthias Rath. 2016. "The Anti-Borreliae Efficacy of Phytochemicals and Micronutrients: An Update." *Therapeutic Advances in Infectious Disease* 3(3–4):75–82.
- Goodman, J. L., P. Jurkovich, C. Kodner, and R. C. Johnson. 1991. "Persistent Cardiac and Urinary Tract Infections with *Borrelia Burgdorferi* in Experimentally Infected Syrian Hamsters." *Journal of Clinical Microbiology* 29(5):894–96.
- Grab, Dennis J., Elvis Nyarko, Nicole C. Barat, Olga V. Nikolskaia, and J. Stephen Dumler. 2007. "Anaplasma Phagocytophilum-Borrelia Burgdorferi Coinfection Enhances Chemokine, Cytokine, and Matrix Metalloprotease Expression by Human Brain Microvascular Endothelial Cells." *Clinical and Vaccine Immunology* 14(11):1420–24.
- Greenberg and Et Al. 1995. "Sleep Quality in Lyme Disease." *Sleep*.
- Greenberg, Harly E., Gershon Ney, and Steven M. Scharf. 1995. "Sleep Quality in Lyme Disease." *Sleep* 18(10):912–16.
- Greenberg, Rosalie. 2016. "Tick-Borne Infections and Pediatric Bipolar Disorder." *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 22(1):11.
- Greenberg, Rosalie. 2017. "Infections and Childhood Psychiatric Disorders: Tick-Borne Illness and Bipolar Disorder in Youth." *Bipolar Disorder: Open Access* 03(01):1–4.
- Gruntar, Igor, Tadej Malovrh, Rossella Murgia, and Marina Cinco. 2001. "Conversion of

- Borrelia Garinii Cystic Forms to Motile Spirochetes in Vivo.” *Apmis* 109(5):383–88.
- Gustaw, Katarzyna, Katarzyna Beltowska, and Marta Makara Studzińska. 2001. “Neurological and Psychological Symptoms after the Severe Acute Neuroborreliosis.” *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 8(1):91–94.
- Hájek, Tomáš, Beáta Pašková, Daniela Janovská, Radvan Bahbouh, Peter Hájek, Jan Libiger, and Cyril Höschl. 2002. “Higher Prevalence of Antibodies to Borrelia Burgdorferi in Psychiatric Patients than in Healthy Subjects.” *American Journal of Psychiatry* 159(2):297–301.
- Hanna, Ashraf F., Bishoy Abraham, Andrew Hanna, and Adam J. Smith. 2017. “Effects of Intravenous Ketamine in a Patient with Post-Treatment Lyme Disease Syndrome.” *International Medical Case Reports Journal* 10:305–8.
- Harvey, W. T. and P. Salvato. 2003. “‘Lyme Disease’: Ancient Engine of an Unrecognized Borreliosis Pandemic?” *Medical Hypotheses* 60(5):742–59.
- Hess, Alexander, Johannes Buchmann, Uwe Klaus Zettl, Svea Henschel, Detlef Schlaefke, Gabriele Grau, and Reiner Benecke. 1999. “Borrelia Burgdorferi Central Nervous System Infection Presenting as an Organic Schizophrenialike Disorder.” *Biological Psychiatry* 45(6):795.
- Jefferson, Kimberly K. 2004. “What Drives Bacteria to Produce a Biofilm?” *FEMS Microbiology Letters* 236(2):163–73.
- Johnco, Carly, Brittany B. Kugler, Tanya K. Murphy, and Eric A. Storch. 2018. “Obsessive-Compulsive Symptoms in Adults with Lyme Disease.” *General Hospital Psychiatry* 51(September 2017):85–89.
- Johnson, Lorraine, Spencer Wilcox, Jennifer Mankoff, and Raphael B. Stricker. 2014. “Severity of Chronic Lyme Disease Compared to Other Chronic Conditions: A Quality of Life Survey.” *PeerJ* 2014(1):1–21.
- Jurkowska, B. 2015. “Post-Lyme Disease Syndrome.” *Reumatologia* 53(1):46–48.
- Kaplan, Richard F. and Lisa Jones-Woodward. 1997. “Lyme Encephalopathy: A Neuropsychological Perspective.” *Seminars in Neurology* 17(1):31–37.
- Kaplan, Richard F., Lisa Jones-Woodward, Kathryn Workman, Allen C. Steere, Eric L. Logigian, and Mary Ellen Meadows. 1999. “Neuropsychological Deficits in Lyme Disease

- Patients with and without Other Evidence of Central Nervous System Pathology.” *Applied Neuropsychology* 6(1):3–11.
- Kaufman, A. 1995. “CLINICAL AND Rapidly Progressive Dementia Associated With Lyme.” 345–47.
- Kazmierczak, Mark J., Martin Wiedmann, and Kathryn J. Boor. 2005. “Alternative Sigma Factors and Their Roles in Bacterial Virulence.” *Society* 69(4):527–43.
- Keren, Iris, Niilo Kaldalu, Amy Spoering, Yipeng Wang, and Kim Lewis. 2004. “Persister Cells and Tolerance to Antimicrobials.” *FEMS Microbiology Letters* 230(1):13–18.
- Kersten, A., C. Poitschek, S. Rauch, and E. Aberer. 1995. “Effects of Penicillin, Ceftriaxone, and Doxycycline on Morphology of *Borrelia Burgdorferi*.” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 39(5):1127–33.
- Kraiczy, Peter, Erol Fikrig, Sukanya Narasimhan, Sunit Kumar Singh, Hermann Josef Girschick, Joppe W. R. Hovius, Alje P. van Dam, and Erol Fikrig. 2006. “Tick-Host-Pathogen Interactions in Lyme Borreliosis.” *Trends in Parasitology* 4(9):434–38.
- Kuhn, Mason and Robert Bransfield. 2014. “Divergent Opinions of Proper Lyme Disease Diagnosis and Implications for Children Co-Morbid with Autism Spectrum Disorder.” *Medical Hypotheses* 83(3):321–25.
- Kuhn, Mason, Shannon Grave, Robert Bransfield, and Steven Harris. 2012. “Long Term Antibiotic Therapy May Be an Effective Treatment for Children Co-Morbid with Lyme Disease and Autism Spectrum Disorder.” *Medical Hypotheses* 78(5):606–15.
- Lewis, Kim. 2010. “Persister Cells.” *Annual Review of Microbiology* 64(1):357–72.
- Liang, Fang Ting, Eric L. Brown, Tian Wang, Renato V. Iozzo, and Erol Fikrig. 2004. “Protective Niche for *Borrelia Burgdorferi* to Evade Humoral Immunity.” *American Journal of Pathology* 165(3):977–85.
- Ljøstad, U. and Å. Mygland. 2012. “The Phenomenon of ‘Chronic Lyme’; an Observational Study.” *European Journal of Neurology* 19(8):1128–35.
- LT, Hu. 2013. “In the Clinic Lyme Disease Prevention.” *Ann Intern Med*.
- Luché-Thayer, J., H. Ahern, D. DellaSala, S. Franklin, L. Gilbert, R. Horowitz, K. Liegner, M. McManus, C. Meseko, J. Miklossy, and others. 2017. *UPDATING ICD11 Borreliosis Diagnostic Codes. Edition One March 29, 2017*.

- Macdonald, Alan B. 1986. "Borrelia in the Brains of Patients Dying With Dementia." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 256(16):2195–96.
- MacDonald, Alan B. 2006. "Plaques of Alzheimer's Disease Originate from Cysts of *Borrelia burgdorferi*, the Lyme Disease Spirochete." *Medical Hypotheses* 67(3):592–600.
- Mah, Thien Fah C. and George A. O'Toole. 2001. "Mechanisms of Biofilm Resistance to Antimicrobial Agents." *Trends in Microbiology* 9(1):34–39.
- Mattingley, David Wiliam and Maju Mathew Koola. 2015. "Association of Lyme Disease and Schizoaffective Disorder, Bipolar Type: Is It Inflammation Mediated?" *Indian Journal of Psychological Medicine* 37(2):243–46.
- Meriläinen, Leena, Anni Herranen, Armin Schwarzbach, and Leona Gilbert. 2015. "Morphological and Biochemical Features of *Borrelia burgdorferi* Pleomorphic Forms." *Microbiology (United Kingdom)* 161(3):516–27.
- Middelveen, Marianne, Eva Sapi, Jennie Burke, Katherine Filush, Agustin Franco, Melissa Fesler, and Raphael Stricker. 2018. "Persistent *Borrelia* Infection in Patients with Ongoing Symptoms of Lyme Disease." *Healthcare* 6(2):33.
- Miklossy, Judith. 2013. "Chronic or Late Lyme Neuroborreliosis: Analysis of Evidence Compared to Chronic or Late Neurosyphilis." *The Open Neurology Journal* 6(1):146–57.
- Miklossy, Judith. 2016. "Bacterial Amyloid and DNA Are Important Constituents of Senile Plaques: Further Evidence of the Spirochetal and Biofilm Nature of Senile Plaques." *Journal of Alzheimer's Disease* 53(4):1459–73.
- Miklossy, Judith, Sandor Kasas, Anne D. Zurn, Sherman McCall, Sheng Yu, and Patrick L. McGeer. 2008. "Persisting Atypical and Cystic Forms of *Borrelia burgdorferi* and Local Inflammation in Lyme Neuroborreliosis." *Journal of Neuroinflammation* 5:1–18.
- Moody, K. D., S. W. Barthold, G. A. Terwilliger, D. S. Beck, G. M. Hansen, and R. O. Jacoby. 1990. "Experimental Chronic Lyme Borreliosis in Lewis Rats." *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 42(2):165–74.
- Murgia, R. and M. Cinco. 2004. "Induction of Cystic Forms by Different Stress Conditions in *Borrelia burgdorferi*." *Apmis* 112(1):57–62.
- Oczko-Grzesik, Barbara, Lucjan Kępa, Monika Puszcz-Matlińska, Robert Pudło, Anna Żurek, and Teresa Badura-Głębik. 2017. "Estimation of Cognitive and Affective Disorders

- Occurrence in Patients with Lyme Borreliosis.” *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 24(1):33–38.
- Olivares, Jorge, Alejandra Bernardini, Guillermo Garcia-Leon, Fernando Corona, Maria B. Sanchez, and Jose L. Martinez. 2013. “The Intrinsic Resistome of Bacterial Pathogens.” *Frontiers in Microbiology* 4(APR):1–15.
- Ooms, Sharon, Sebastiaan Overeem, Kees Besse, Marcel Olde Rikkert, Marcel Verbeek, and Jurgen A. H. R. Claassen. 2014. “Effect of 1 Night of Total Sleep Deprivation on Cerebrospinal Fluid β -Amyloid 42 in Healthy Middle-Aged Men a Randomized Clinical Trial.” *JAMA Neurology* 71(8):971–77.
- Ouyang, Zhiming, Sukanya Narasimhan, Girish Neelakanta, Manish Kumar, Utpal Pal, Erol Fikrig, and Michael V. Norgard. 2012. “Activation of the RpoN-RpoS Regulatory Pathway during the Enzootic Life Cycle of *Borrelia burgdorferi*.” *BMC Microbiology* 12(1):44.
- P.H., Joseph B.M., and Susan C. T. et al Gary. 1990. “Chronic Neurologic Manifestations of Lyme Disease.” *The New English Journal of Medicine* 323(16):1120–23.
- Pachner, A. R. 2014. “Central Nervous System Manifestations of Lyme Disease.” *Advances in Medicine and Biology* 81:1–33.
- Pavlova, Barbara, Roy H. Perlis, Martin Alda, and Rudolf Uher. 2015. “Lifetime Prevalence of Anxiety Disorders in People with Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *The Lancet Psychiatry* 2(8):710–17.
- Pegalajar-Jurado, Adoracion, Bryna L. Fitzgerald, M. Nurul Islam, John T. Belisle, Gary P. Wormser, Kathlene S. Waller, Laura V. Ashton, Kristofor J. Webb, Mark J. Delorey, Rebecca J. Clark, and Claudia R. Molins. 2018. “Identification of Urine Metabolites as Biomarkers of Early Lyme Disease.” *Scientific Reports* 8(1):1–12.
- Pfister, H. W., V. Preac-Mursic, B. Wilske, G. Rieder, S. Frderreuther, S. Schmidt, and H. P. Kapfhammer. 1993. “Catatonic Syndrome in Acute Severe Encephalitis Due to *Borrelia burgdorferi* Infection.” *Neurology* 43(2):433–35.
- Pisa, Diana, Ruth Alonso, Ana M. Fernández-Fernández, Alberto Rábano, and Luis Carrasco. 2017. “Polymicrobial Infections in Brain Tissue from Alzheimer’s Disease Patients.” *Scientific Reports* 7(1):1–14.
- Preac Mursic, V., E. Patsouris, B. Wilske, S. Reinhardt, B. Groß, and P. Mehraein. 1990.

- “Persistence of *Borrelia burgdorferi* and Histopathological Alterations in Experimentally Infected Animals. A Comparison with Histopathological Findings in Human Lyme Disease.” *Infection* 18(6):332–41.
- Ramesh, Geeta, Peter J. Didier, John D. England, Lenay Santana-Gould, Lara A. Doyle-Meyers, Dale S. Martin, Mary B. Jacobs, and Mario T. Philipp. 2015. “Inflammation in the Pathogenesis of Lyme Neuroborreliosis.” *American Journal of Pathology* 185(5):1344–60.
- Rebman, Alison W., Kathleen T. Bechtold, Ting Yang, Erica A. Mihm, Mark J. Soloski, Cheryl B. Novak, and John N. Aucott. 2017. “The Clinical, Symptom, and Quality-of-Life Characterization of a Well-Defined Group of Patients with Posttreatment Lyme Disease Syndrome.” *Frontiers in Medicine* 4(DEC).
- Reik, Louis, Willy Burgdorfer, and James O. Donaldson. 1986. “Neurologic Abnormalities in Lyme Disease without Erythema Chronicum Migrans.” *The American Journal of Medicine* 81(1):73–78.
- Remminghorst, Uwe and Bernd H. A. Rehm. 2006. “Bacterial Alginates: From Biosynthesis to Applications.” *Biotechnology Letters* 28(21):1701–12.
- Rhee, Hanna and Daniel J. Cameron. 2012. “Lyme Disease and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An Overview.” *International Journal of General Medicine* 5:163–74.
- Ristow, Paula, Pascale Bourhy, Sophie Kerneis, Christine Schmitt, Marie Christine Prevost, Walter Lilenbaum, and Mathieu Picardeau. 2008. “Biofilm Formation by Saprophytic and Pathogenic Leptospire.” *Microbiology* 154(5):1309–17.
- Rudenko, N., M. Golovchenko, M. Vancova, K. Clark, L. Grubhoffer, and J. H. Oliver. 2016. “Isolation of Live *Borrelia burgdorferi* Sensitive to Spirochaetes from Patients with Undefined Disorders and Symptoms Not Typical for Lyme Borreliosis.” *Clinical Microbiology and Infection* 22(3):267.e9–267.e15.
- Samuels, D. Scott. 2011. “Gene Regulation in *Borrelia burgdorferi* .” *Annual Review of Microbiology* 65(1):479–99.
- Sapi, E., K. Balasubramanian, A. Poruri, J. S. Maghsoudlou, K. M. Socarras, A. V. Timmaraju, K. R. Filush, K. Gupta, S. Shaikh, P. A. S. Theophilus, D. F. Luecke, A. MacDonald, and

- B. Zelger. 2016. "Evidence of in Vivo Existence of *Borrelia* Biofilm in *Borrelial* Lymphocytomas." *European Journal of Microbiology and Immunology* 6(1):9–24.
- Sapi, Eva, Scott L. Bastian, Cedric M. Mpoy, Shernea Scott, Amy Rattelle, Namrata Pabbati, Akhila Poruri, Divya Burugu, Priyanka A. S. Theophilus, Truc V. Pham, Akshita Datar, Navroop K. Dhaliwal, Alan MacDonald, Michael J. Rossi, Saion K. Sinha, and David F. Luecke. 2012. "Characterization of Biofilm Formation by *Borrelia Burgdorferi* In Vitro." *PLoS ONE* 7(10):1–11.
- Sapi, Eva, Navroop Kaur, Samuel Anyanwu, David F. Luecke, Akshita Datar, Seema Patel, Michael Rossi, and Raphael B. Stricker. 2011. "Evaluation of In-Vitro Antibiotic Susceptibility of Different Morphological Forms of *Borrelia Burgdorferi*." *Infection and Drug Resistance* 4(1):97–113.
- Shapiro, Eugene D. 2015. "Repeat or Persistent Lyme Disease: Persistence, Recrudescence or Reinfection with *Borrelia Burgdorferi*?" *F1000Prime Reports* 7(January):5–7.
- Sharma, Bijaya, Autumn V. Brown, Nicole E. Matluck, Linden T. Hu, and Kim Lewis. 2015. "Borrelia Burgdorferi, the Causative Agent of Lyme Disease, Forms Drug-Tolerant Persister Cells." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59(8):4616–24.
- Shea, L. 2013. "Psychological Symptoms in Children with Lyme Disease." In *Proceedings of the Challenges and Controversy in Lyme Disease and Tick-Borne Illness Care Symposium, Massachusetts General Hospital*.
- Sonnesyn, S. W., J. C. Manivel, R. C. Johnson, and J. L. Goodman. 1993. "A Guinea Pig Model for Lyme Disease." *Infection and Immunity* 61(11):4777–84.
- Spormann, Alfred M., Kai Thormann, Renee Saville, Soni Shukla, and Plamena Entcheva. 2004. "Microbial Biofilms." *Nanoscale Technology in Biological Systems* 341–57.
- Staner, Luc. 2003. "Sleep and Anxiety Disorders." *Dialogues in Clinical Neuroscience* 5(3):249–58.
- Straubinger, Reinhard K., Brian A. Summers, Yung Fu Chang, and Max J. G. Appel. 1997. "Persistence of *Borrelia Burgdorferi* in Experimentally Infected Dogs after Antibiotic Treatment." *Journal of Clinical Microbiology* 35(1):111–16.
- Stricker, Raphael B. and Lorraine Johnson. 2013. "Persistent Infection in Chronic Lyme Disease: Does Form Matter?" *Research Journal of Infectious Diseases* 1(1):2.

- Tager, F. A., B. A. Fallon, J. Keilp, M. Rissenberg, C. Ray, J. Michael, and R. Liebowitz. 2001. "A Controlled Study of Cognitive Deficits in Children with Chronic Lyme Disease." *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 13(4):500–507.
- Theophilus, P. A. S., M. J. Victoria, K. M. Socarras, K. R. Filush, K. Gupta, D. F. Luecke, and E. Sapi. 2015. "Effectiveness of Stevia Rebaudiana Whole Leaf Extract against the Various Morphological Forms of *Borrelia Burgdorferi* in Vitro ." *European Journal of Microbiology and Immunology* 5(4):268–80.
- Toole, George O., Heidi B. Kaplan, and Roberto Kolter. 2000. "BIOFILM FORMATION AS MICROBIAL DEVELOPMENT." 49–79.
- Tükel, Çağla, R. Paul Wilson, Jessalyn H. Nishimori, Milad Pezeshki, Brett A. Chromy, and Andreas J. Bäuml. 2009. "Responses to Amyloids of Microbial and Host Origin Are Mediated through Toll-like Receptor 2." *Cell Host and Microbe* 6(1):45–53.
- Turner, Jane and Brian Kelly. 2000. "Culture and Medicine: Emotional Dimensions of Chronic Disease." *West Journal of Medicine* 172(February):124–28.
- Waddell, Lisa A., Judy Greig, L. Robbin, Alison F. Hinckley, and Nicholas H. Ogden. 2018. "A Systematic Review on the Impact of Gestational Lyme Disease in Humans on the Fetus and Newborn." *PLoS ONE* 13(11):1–27.
- Waters, Christopher M. and Bonnie L. Bassler. 2005. "QUORUM SENSING: Cell-to-Cell Communication in Bacteria." *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 21(1):319–46.
- Wei, Cui Bai, Jian Ping Jia, Fen Wang, Ai Hong Zhou, Xiu Mei Zuo, and Chang Biao Chu. 2016. "Overlap between Headache, Depression, and Anxiety in General Neurological Clinics: A Cross-Sectional Study." *Chinese Medical Journal* 129(12):1394–99.
- Weinstein, E. .. 2018. "Sleep Quality in Well-Defined Lyme Disease: A Clinical Cohort Study in Maryland." 40:1–30.
- Wichers, M. C., G. H. Koek, G. Robaey, R. Verkerk, S. Scharpé, and M. Maes. 2005. "IDO and Interferon- α -Induced Depressive Symptoms: A Shift in Hypothesis from Tryptophan Depletion to Neurotoxicity." *Molecular Psychiatry* 10(6):538–44.
- Yrjö-Aininen, Heta, Jukka Hytönen, Pauliina Hartiala, Jarmo Oksi, and Matti K. Viljanen. 2010. "Persistence of *Borrelia* DNA in the Joints of *Borrelia Burgdorferi*-Infected Mice after Ceftriaxone Treatment." *Apmis* 118(9):665–73.

- Zhang, Ying. 2014. "Persisters, Persistent Infections and the Yin-Yang Model." *Emerging Microbes and Infections* 3(November 2013):1–10.
- Zimering, Jeffrey H., Mark R. Williams, Maria E. Eiras, Brian A. Fallon, Eric L. Logigian, and Robert H. Dworkin. 2014. "Acute and Chronic Pain Associated with Lyme Borreliosis: Clinical Characteristics and Pathophysiologic Mechanisms." *Pain* 155(8):1435–38.

PIELIKUMI

1.pielikums

1.pielikums LU KRMI Zinātniskās
izpētes Ētikas komisijas nolikumam.
Apstiprināts: LU KRMI ZP sēdē

LATVIJAS UNIVERSITĀTES KARDIOLOĢIJAS UN REĢENERATĪVĀS MEDICĪNAS INSTITŪTA ZINĀTNISKĀS IZPĒTES ĒTIKAS KOMISIJA PIETEIKUMS

I. PĒTĪJUMA VADĪTĀJI

Vārds, uzvārds Inta Zīle Zinātniskais grāds : Ārsta grāds medicīnā
Amats: Lektore
Zinātniskās iestādes nosaukums (*augstskola, fakultāte, katedra, institūts, laboratorija*)
Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte
Adrese Raiņa Bulvāris 19
E-pasts inta.zile@yahoo.com

II. PĒTĪJUMA NOSAUKUMS Boreliozes neiropsihiatriskie aspekti

III. PĒTĪJUMA IZPILDĪTĀJI

Vārds, uzvārds Arvis Rasmanis Zinātniskais grāds - Amats Students
Zinātniskās iestādes nosaukums (*augstskola, fakultāte, katedra, institūts, laboratorija*)
Latvijas Universitāte, Medicīnas fakultāte
Adrese Raiņa bulvāris 19
Tālr. 28668566 E-pasts arvis.rasmanis@gmail.com

IV. PĒTĪJUMA KOPSAVILKUMS

A. PLĀNOTAIS PĒTĪJUMA DALĪBNIEKU SKAITS:

Pētījumā plānots iesaistīt apmēram 100 pētījuma dalībniekus

B. PĒTĪJUMA PROTOKOLA PAMATOJUMS

Laimas slimība klasiski tiek uzskatīta par diezgan vienkārši ārstējamu infekciju ar antibiotikas kursu, taču pēdējie pētījumi uzrāda iespēju, ka spiroheta spēj mainīt savu morfoloģisko formu un persistēt audos atkarībā no pacienta individuāla audu trofisma. Šāda persistējoša jeb guļoša infekcija uztur organismā augstu citokīnu līmeni – TNF- α , IL-1B utt, kas var izsaukt ne tikai kardioloģiskus, artrītiskus, bet arī psihoneiroloģiskus traucējumus. Latvijā tāds pētījums līdz šim nav veikts, tādējādi ir svarīgi pētīt boreliozes pacientus Latvijā, kas cieš no psihiatriskiem traucējumiem.

Metodes apraksts: Veikt anonīmu aptauju “Laimas slimības slimnieku atbalsta grupā” facebook vietnē, lai noskaidrotu neiropsihiatriskās izpausmes borelijas pacientiem.

Riska faktori: Nepietiekams pacientu skaits.

Pētījuma pamatojums: Ir zināms, ka boreliozes var attīstīties līdz neuroboreliozes stadijai, dodot neiroloģisku un psihiatrisku simptomātiku, kas ir maz pētīta un iespējams tālāk diagnosticēta.

Darba mērķis: veikt anonīmu aptauju un apzināt, cik boreliozes pacientu cieš no neiropsihiatriskiem traucējumiem, kurus etioloģiski rada borrelia burgdorferi izraisītais iekaisums.

Metodes: Pētījumam ir šķērsgriezuma dizains, kas būs anonīmas aptaujas formā. Lai apzinātu pacientu stāvokli, tiks izmantotas dažāda skalas, lai novērtētu borēliju izraisītās izpausmes gan sistēmiski, gan atsevišķi pa orgānu grupām, uzsvāriet liekot uz neiropsihiatrisko simptomātiku.

Pētījuma dizains: šķērsgriezuma pētījums no 10.12. 2019- 30.03.2020.

Pacienti: visi pacienti, kam ir tikusi diagnosticēta laimas slimība, neatkarīgi no tā vai tā ir akūtā stadijā vai pārslimota

Darba hipotēze: Laimas slimība izraisa plašu spektru neiropsihiatriskās simptomātikas, kas bieži netiek diagnosticēta.

Zinātniskā literatūra:

- Role of glutathione metabolism in host defense against *Borrelia burgdorferi* infection. Epub 2018 Feb 14.
- The Long-Term Persistence of *Borrelia burgdorferi* Antigens and DNA in the Tissues of a Patient with Lyme Disease, *Antibiotics* 2019, 8(4), 183
- Proposed Lyme Disease Guidelines and Psychiatric Illnesses, *Healthcare* 2019, 7(3)

C. PĒTĪJUMA PROTOKOLA ĪSS APRAKSTS

Šķērsgriezuma tipa pētījums, ar plānoto pētījumu dalībnieku skaitu- 100.

Pētījuma mērķa grupa ir pacienti, kas slimo vai ir pārslimojuši laimas slimību un ir reģistrējušies “Laimas slimības slimnieku atbalsta grupā” facebook vietnē.

Pētījums tiks realizēts vairāku mēnešu garumā, paturot aktīvu piekļuvi anonīmajai anketai.

D. PĒTĪJUMA IZPILDES TERMIŅI

Sākums 10.12.2019.

Beigas 30.03.2020.

E. PĒTĪJUMA NORISES VIETA (-AS)

“Laimas slimības slimnieku atbalsta grupa” facebook vietnē.

F. INFORMĒTĀ PIEKRIŠANA:

Pētījuma dalībnieki tiks informēti par pētījumu anonimitāti, brīvprātīgumu pirms aptauju veikšanas.

Netiks izmantota informācija no personas medicīniskajiem dokumentiem.

No anketēšanas iespējams atteikties līdz brīdim, kamēr nav nodoti dati, jo, ja tiek nodoti dati, tad vairs nav iespējams tos vairs identificēt. Pētījuma dalībniekiem tiks nodrošināts privātums un konfidencialitāte – pētījuma gaitā netiks ievākti dati, ar kuru palīdzību varētu identificēt pacientus.

Pētījumā iegūtie dati tiks izmantoti tikai apkopotā veidā, ievērojot konfidencialitātes prasības.

Katra anketa saņems gadījuma kārtas neatkārtojamo identifikatora numuru.

V. RISKI UN IEGUVUMI

1. Izskaidrot pētījuma procedūru

Pacienti tiks iekļauti pētījumā pēc savas vēlēšanās, aizpildot anonīmu anketu. Pacienti tiks rakstiski aptaujas sākumā iepazīstināti ar darba mērķi, metodēm, nozīmi un paredzēto veidu, kā pacienta veselības dati tiks sargāti.

2. Izskaidrot veiktos pretpasākumus, lai mazinātu riskus un aizsargātu pētījuma dalībnieku tiesības un labklājību.

Pacients uz brīvprātības principa aizpilda anonīmu anketu.

Visi iegūtie pacientu dati būs anonīmi, tie tiks ievadīti statistikas programmā un glabāti atbilstoši prasībām, lai nenotiktu pacientu datu noplūde.

3. Izskaidrot šā pētījuma potenciālos ieguvumus (i) pētījuma dalībniekiem (ja tādi paredzami) un (ii) sabiedrībai.

(i) Pacienti, kas piedalās pētījumā saņems atgriezenisko saiti apkopotā veidā caur pētījuma rezultātiem, tādējādi iegūstot atskaides punktu par sava saslimšanas nozīmīgumu un izpausmēm citu indivīdu vidū

(ii) Šis pētījums sabiedrībā aktualizēs un akcentēs laimas slimības nozīmīgumu psihisko traucējumu ārstēšanā

VI. APLIECINĀJUMS

Es, Inta Zīle (projekta vadītājs),
ievērošu pētījuma protokolu, Pasaules medicīnas asociācijas Helsinku deklarāciju par ētikas principiem medicīnas pētniecībai ar cilvēkiem, Eiropas padomes Oviedo konvenciju par cilvēktiesību un cieņas aizsardzību bioloģijā un medicīnā, un uz zinātnisko pētniecību un personas datu aizsardzību attiecināmos Latvijas Republikā spēkā esošus normatīvos aktus. Man ir pienākums ziņot par protokola izmaiņām Ētikas komisijai un zinātniskā pētījuma rezultātiem kompetentām pētniecības iestādēm un komisijām.

Datums _____

Paraksts _____

Šo vietu aizpilda LU KRMI Zinātniskās izpētes Ētikas komisija

VII. PARAKSTI

APSTIPRINĀTS ____

NEAPSTIPRINĀTS ____

Datums _____

Paraksts, atšifrējums _____ /
LU KRMI Zinātniskās izpētes Ētikas komisija

Datums _____

Paraksts, atšifrējums _____ /
LU KRMI Zinātniskās izpētes Ētikas komisija

Boreliozes neiropsihiatriskie aspekti

Labdien!

Aicinām Jūs piedalīties pētījumā par Laimas slimības izplatību un tās mainīgajiem simptomiem, aizpildot anonīmu pētījuma anketu. Pētījuma nosaukums ir "Boreliozes neiropsihiatriskie aspekti" un to veic Arvis Rasmanis, Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes 6. kursa students, diplomdarba ietvaros. Anketas aizpildīšana Jums aizņems aptuveni 15–20 minūtes.

Pētījuma mērķis ir noskaidrot Laimas slimības plašo un mainīgo simptomu spektru, kā arī izpētīt tuvāk neiroloģiskos un psihiatriskos simptomus, lai spriestu par Laimas slimības izplatību un situācijas nopietnību.

Piedalīšanās pētījumā ir brīvprātīga. Jums ir tiesības atteikties aizpildīt anketu un Jūsu atteikšanās neradīs nekādas nevēlamas sekas.

Anketa ir anonīma, Jūs nebūs iespējams identificēt pēc anketā sniegtās informācijas un dati tiks izmantoti tikai apkopotā veidā pētījuma mērķa izpildei.

Pētījums ir apstiprināts Latvijas Universitātes Kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas institūta zinātniskās izpētes ētikas komisijā. Ja Jums rodas jautājumi par šo pētījumu, varat vērsties pie Arvja Rasmaņa (arvis.rasmanis@gmail.com).

Paldies par Jūsu līdzdalību aptaujā!

3.pielikums

1. Jūsu vecums ?
2. Dzimums ?
3. Inficēšanās laiks (var būt aptuveni vai nav zināms)
4. Laiks, kad tika uzstādīta boreliozes (laimas slimības) diagnoze (nav uzstādīta) ?
5. Laiks, kad tika uzsākta ārstēšana
6. Vai esat bijis/usi uzturējies endēmiskā rajonā (meži, parki, pļavas) ? Kādi ?
7. Vai atceraties ērcu kodumu ? Vai tie ir bijuši vairāki ? cik ?
8. Vai esat manījis/usi "erythema migrans" ādas izsitumu (sarkans pleķis) ?
 - a. Vai izsitums tika pavadīts ar "gripai līdzīgiem" simptomiem ?
 - b. Vai "erythema migrans" ādas izsitums atkārtojās pēc kāda laika ?
9. Vai laboratoriskie izmeklējumi uzrādīja paaugstinātus rādītājus, ja ziniet kādus, varam minēt tos šeit ar visām vērtībām ?
10. Vai tika apsvērtas arī citas diagnozes ? Ja tika, tad kādas ?
11. Vai Jums pirms inficēšanās ir bijušas psihiatriskas saslimšanas ?
12. Vai Jums pirms inficēšanās ir bijušas fiziskas (somatiskas) saslimšanas ?
13. Kognitīvi simptomi
 - a. Uzmanība:
 - i. Vai Jūs spējat noturēt uzmanību uz nozīmīgiem notikumiem vidē vai uzdevumiem ?
 - ii. Vai Jūs spējat prioritizēt un nodalīt uzmanību svarīgākajiem uzdevumiem/notikumiem ?
 - iii. Vai apjukuma brīdī viegli zaudējat spēju koncentrēties ?
 - iv. Vai jūs viegli var "izsist no sliedēm" kāds no šiem vides apstākļiem ?
 1. Skaņa/troksnis
 2. Vizuāls iespaids/redzes kairinājums
 3. Taktīls – pieskāriens ?
 4. Smarža
 - b. Atmiņa:
 - i. Darba atmiņa – Vai spējat pietiekami ilgi uzturēt informāciju, lai atrisinātu problēmu ?
 - ii. Vides atmiņa - Vai spējat atsaukt atmiņā informāciju par apkārtnes struktūrām, piem. telpas izkārtojums ?
 - iii. Aktīva atmiņa (īstermiņa atmiņa) – Vai spējat uzturēt atmiņā informāciju (minūtes, stundas) ?
 - iv. Ilglaicīgā atmiņa – Vai spējāt atsaukt atmiņā informāciju, ko apguvāt pirms gadiem ?
 - v. Atmiņas kļūdas – Vai atsauktā informācija no atmiņas ataino patiesos notikumus/informāciju ?
 - vi. Atmiņas atsaukšana
 1. Vai ir grūti/lēni atsaukt atmiņā:
 - a. Vārdus
 - b. Ciparus
 - c. Cilvēku vārdus
 - d. Sejas
 - e. Motorās darbības, piem., kā aizsiet kurpes ?
 - f. Ģeogrāfiskās/vides darbības – Kā aiziet/aizbraukt uz veikalu ?
 2. Secīguma atmiņa – Vai Jums jūk burtu kārtība vārdos ?
 3. Vai Jums ir samazināta spēja nosaukt vārdu pa burtiem ?
 4. Vai mēdzat teikumā ielikt pretējas nozīmes, tuvu stāvošu vai nepareizu vārdu ?
 5. Vai, pierakstot telefona numuru, Jūs sajaucat ciparu kārtību/ierakstāt citu ciparu ?
 - c. Uztvere:
 - i. Vai Jums ir nozīmīgi pasliktinājusies spēja saprast to, ko Jūs lasāt ?
 - ii. Vai Jums ir nozīmīgi pasliktinājusies spēja uztvert runu ?
 - iii. Vai Jums ir pazudusi spēja noteikt skaņas avotu (lokalizēt no kurienes, piem., izplatās skaņa, izskan runa ?
 - iv. Vai Jums ir pazudusi spēja orientēties telpā, bieži apjūkat, kur esat ?
 - v. Vai Jums lietas liekas mazākas kā tās patiesībā ir (mikroskopija) ?
 - vi. Vai Jums ir problēmas ar apzināto kustību virzīšanu (optiska ataksija), piem, atsišanās pret stenderēm, precīza objektu novietošana ?
 - vii. Vai Jūs varat priekšmetus iztēlē pagriezt pa 180 °, t.i., kājām gaisā ?
 - viii. Vai Jūs jaucait kreiso un labo pusi ?
 - ix. Vai spēja rēķināt galvā ir mazinājusies ?
 - x. Vai Jūsu runa ir plūstoša ?

- xi. Vai Jūs stostaties ?
- xii. Vai Jūsu runai ir neskaidra izruna ?
- xiii. Vai spējat savas domas izteikt rakstiski ?
- xiv. Vai esat pamanījis/usi izmaiņas rokrakstā ?
- xv. Vai ir pazudis kontakts ar Jūsu fizisko eksistenci (depersonalizācija) ?
- xvi. Vai ir pazudusi realitātes izjūta (derealizācija) ?
- xvii. Vai ir pazudusi spēja atpazīt iepriekš pazīstamus objektus (agnozija) ?
- xviii. Vai ir pazudusi spēja izpildīt iemācītas darbības (motoras), piem., saķemmēt matus ?
- d. Iztēle
 - i. Vai spējat iztēloties galvā Latvijas karti ?
 - ii. Vai Jums ir uzmācīgas domas/tēli ?
 - 1. Agresīva rakstura
 - 2. Seksuāla rakstura
 - 3. Cita rakstura
 - iii. Vai Jūs sapņojat, esot nomodā ?
 - iv. Vai Jums ir spilgti murgi ?
 - v. Vai jūsu perifērā redze vai fona skaņu uztvere (perifērā dzirde) liekas izmainīta?
 - vi. Vai Jūs dzirdat, redzat, saojat vai jūtat lietas, kas patiesībā nav ?
- e. Koncentrēšanās
 - i. Vai Jums ir problēmas ar domu koncentrēšanu uz noteikto uzdevumu ?
 - ii. Vai novērojat lēnīgumu, vājumu un neprecizitāti domu procesā ?
 - iii. Vai Jums ir grūtības prioritizēt un plānot vairākus uzdevumus vienlaicīgi ?
 - iv. Vai Jums ir grūtības izpildīt vairākus uzdevumus vienlaicīgi ?
 - v. Vai Jums ir drudžainas domas ?
 - vi. Vai Jums ir uzmācīgas/atkārtotojošas domas, kuras Jūs nespējat kontrolēt ?
 - vii. Vai Jums trūkst spontanitātes, idejas un iniciatīvas ?
 - viii. Vai Jums ir samazinājusies spēja abstrakti pamatot viedokli ?
- 14. Noskaņojums
 - a. Vai Jums ir samazināta vilšanās tolerance (Izteikta nepatika, ja lietas nenotiek pēc Jūsu prāta) ?
 - b. Vai Jums ir pēkšņas garastāvokļa svārstības ?
 - c. Vai Jūs visu laiku jūtaties “uzvilks/a” (saasināta uztvere) ?
 - d. Vai izjūtat nepamatotas bailes, esat paranoisks/a ?
- 15. Rīcība
 - a. Vai Jums ir rīcības kontroles zudums ?
 - b. Vai Jums ir sakāpināta reakcija uz pēkšņām skaņām vai asām kustībām ?
 - c. Vai Jums ir dusmu/agresijas uzplūdi vai izvirdumi ?
 - d. Vai Jums ir pašnāvnieciskas tieksmes ?
 - e. Vai Jums ir slepkavnieciskas tieksmes ?
 - f. Vai Jums ir pieaugusi nosliece uz negadījumiem ?
 - g. Vai Jums ir samazinājušās sociālās funkcionēšanas spējas ?
 - h. Vai Jums ir samazinājušās spējas skolā/universitātē/darbā ?
 - i. Vai Jums ir pieaugušas problēmas laulībā un ģimenes dzīvē, ja neesat precējies/usies – tad attiecībā ar partneri vai tuviniekiem ?
 - j. Vai parādījušās tieksmes pēc alkohola vai citām apreibinošām vielām ?
 - k. Vai Jums ir parādījušās problēmas ar varas instancēm un likumu ?
 - l. Vai esat juties atdalīts no savu domu plūsmas, rīcības un identitātes (disociatīvas epizodes)?
 - m. Vai Jums ir uzmācīgas darbības/rituāli, kurus neveicot izjūtat pastiprinātu stresu ?
 - n. Vai Jums krīt lietas no rokām ?
 - o. Vai Jums ir nekontrolēta raudāšana ? (Vai ir pastiprinājies raudulīgums ?)
- 16. Psihiatriskie sindromi
 - a. Vai ciešat no depresijas ?
 - b. Vai Jums ir garastāvokļa svārstības - pacilātība, eiforija, kas mijas ar depresiju (bipolāri traucējumi) ?
 - c. Vai Jums ir panikas lēkmes ?
 - d. Vai Jums ir uzmācīgi - kompulsīvi traucējumi ?
 - e. Vai Jums ir sociālā fobija ?
 - f. Vai Jums ir ģeneralizēta/vispārēja trauksme ?
 - g. Vai Jums ir pēctraumatiskais stresa sindroms ?
- 17. Veģetatīvās nervu sistēmas funkcijas
 - a. Izmainīts miega/nomoda cikls
 - i. Vai jūtaties dienas laikā neatpūties/neizgulējies ?
 - ii. Vai Jūs moka bezmiegs ?
 - 1. Apgrūtināta iemigšana

- 2. Mostaties nakts vidū
 - 3. Mostaties uz rīta pusi pirms modinātāja
 - iii. Vai jūs moka miegainība, visu laiku gribas gulēt ?
 - iv. Vai Jums ir izjaukts nakts/dienas režīms ?
 - b. Izmainīta apetīte
 - i. Anoreksija
 - ii. Svara zudums
 - iii. Pārēšanās
 - iv. Svara pieaugums bez pastiprinātas ēšanas
 - v. Svara pieaugums ar pastiprinātu ēšanu
 - c. Seksuālā funkcija
 - i. Samazināts libido
 - ii. Palielināts libido
 - iii. Samazināta spēja uzbudināties
 - iv. Nespēja sasniegt orgasmu
 - v. Menstruālā cikla neregularitāte
 - vi. Samazināta spēja just baudu
 - vii. Izmainītas seksuālas fantāzijas
 - d. Temperatūras kontrole
 - i. Ķermeņa temperatūras svārstības
 - ii. Pastiprināta sarkšana
 - iii. Nespēja panest karstumu
 - iv. Nespēja panest aukstumu
 - v. Samazināta ķermeņa temperatūra
 - vi. Nedaudz paaugstinātas temperatūras drudzis ($37^{\circ} - 38^{\circ} \text{C}$)
 - vii. Nakts svīšana
 - viii. Bieži drebuļi
18. Neuroloģiskas izpausmes
- a. Galvassāpes
 - i. Vispārējas galvassāpes
 - ii. Kakla stīvums/sāpes (radikulopātija)
 - iii. Migrēna
 - iv. Orgasma migrēna (galvassāpes seksuālā kontakta laikā)
 - v. Žokļa locītavas sāpes, stīvums
 - vi. Trulas, spiedošas galvas sāpes, kas izstarojas arī uz kaklu, pleciem (saspringuma/tensijas tipa galvassāpes)
 - vii. Kūlīšu tipa galvassāpes (ļoti stipras ap vienu aci)
 - viii. Sīnusu galvassāpes (sāpes deguna dobumos, ap uzacīm)
 - b. Kraniālo nervu iesaiste
 - i. Smaržas zudums, izmainīta garšas izjūta
 - ii. Redzes izmaiņas
 - 1. Redzes miglošanās
 - 2. Fotofobija (Nepatika pret gaismu)
 - a. Nepatika pret spožu gaismu
 - b. Nepatika pret fluorescēto gaismu un mirgošanu
 - 3. Peldoši artefakti (diedziņi) redzes laukā
 - 4. Mirgoņa redzes laukā
 - 5. Konjunktivīts (iekaisusi gļotāda, sarkanas acis)
 - 6. Acu sāpes
 - 7. Sausās acs sindroms
 - 8. Optiskā diska tūska (papilledema)
 - 9. Tumši pleķi redzes laukā
 - 10. Nakts aklums
 - 11. Ēnas redzes perifērijā
 - 12. Varavīksnenes iekaisums (irīts)
 - 13. Iekaisums acs vidusslānī (uveīts)
 - 14. Optiskā nerva neirīts
 - 15. Citi (aprakstiet lūdzu)
 - iii. Attēla dubultošanās, acs driftēšana pie noguruma, plakstiņa noslīdējums
 - iv. Nejūtīga āda uz sejas
 - v. Bella paralīze – vienpusēja sejas muskuļu paralīze/parēze (nespēja sakrokt pieri, atvilkt mutes kaktiņu, aizvērt aci)
 - vi. Toksnis ausīs/džinkstēšana
 - 1. Dzirdes zudums

2. Reibonis
 3. Griešanās sajūta
 4. Jūras slimība
 5. Skaņas ierosināts reibonis, slikta dūša un acu kustības (Tullio fenomēns)
 6. Epizodiska nespēja runāt, aizrīšanās, rīšanas grūtības
 7. Sāpes un vājums kakla sānu muskulatūrā, plecos
 8. Mēles nobīdīšanās uz sāniem
- c. Krampji
 - i. Toniski-kloniski krampji (epilepsijas lēkme)
 - ii. Satingšana uz dažām sekundēm, neapzināta noraustīšanās, piem., izlejot krūzīti
 - d. Nejūtīgums noteiktās ķermeņa daļās
 - e. Dursotošas sajūtas noteiktās ķermeņa daļās
 - f. Pilnīgs jušanas zudums noteiktās ķermeņa daļās
 - g. Dedzinošas sajūtas noteiktās ķermeņa daļās
 - h. Statiskās elektrības sajūta
 - i. Sajūta, ka kaut kas rāpo zem ādas
 - j. Durošas, asas sajūtas
 - k. Muskuļu, loceķļu vājums
 - l. Trīce locēķļos
 - m. Gribai nepakļauta kāda muskuļa vai locēķļa raustīšanās
 - n. Muskuļu saspringums, spazms
 - o. Muskuļu diskomforts, nemierīgo kāju sindroms
 - p. Sagriezts, savilkts kakls
 - q. Motori tiki, verbāli tiki (gribai nepakļautas kustības un vārdu teikšana) – Tourette sindroms
 - r. Lēnas kustības, muskuļu spazms, muskuļu nemierīgums, manierīgas kustības
 - s. Kustību koordinācijas un līdzsvara traucējumi (ataksija)
 - t. Ģīpšanas epizodes
 - u. Disku trūce
 - v. Sprandas stīvums, nespēja pieliekt galvu pie krūtīm
 - w. Citas izpausmes, lūdzu, raksturojiet !
19. Citi fiziski simptomi
- a. Muskuloskeletāli
 - i. Locītavu sāpes, pietūkums, stīvums, krakšķēšana, lūdzu norādiet locītavas, ja varat !
 - ii. Kaulu izdīšana/lūzumi
 - iii. Kaulu sāpes – apakšstilbos, ribās, krustos, krūšu kaulā, atslēga kaulā
 - iv. Elkoņa ārējās daļas iekaisums (epikondilīts, tendonīts)
 - v. Sāpes pēdas apakšējā pusē (plantārais fascīts)
 - vi. Hroniskās izdegšanas sindroms
 - vii. Fibromialģija – nespecifiska sāpes muskuļos, vispārīgs vājums
 - viii. Cīpslu un saišu iekaisums
 - ix. Skrimšļu iekaisumi – deguns, ausis, ribu piestiprināšanās vietas
 - x. Plaukstas nerva iekaisums (Karpālā kanāla sindroms)
 - b. Sirds
 - i. Sāpes krūtīs
 - ii. Sirds vadīšanas traucējumi – neritmiska sirds darbība
 - iii. Paātrināts pulss miera stāvoklī
 - iv. Pulsa svārstības, kas mijas no straujām uz lēnām
 - v. Sirds somiņas iekaisums (perikardīts)
 - vi. Paaugstināts asinsspiediens, asinsspiediena krīzes
 - vii. Sirds vārstuļu problēmas
 - viii. Citas izpausmes, lūdzu aprakstiet !
 - c. Elpošanas orgānu
 - i. Aizdusa, smagi elpot
 - ii. Nespecifisks klepus
 - iii. Sūrstošs kakls
 - iv. Pietūkuši kakla limfmezgli
 - v. Astma
 - d. Gremošanas orgāni
 - i. Abdominālas sāpes, kas nav saistītas ar čūlas esamību
 - ii. Slikta dūšas sajūta
 - iii. Kairināto zarnu sindroms
 - iv. Vēdera pūšanās
 - v. Kuņģa iztukšošanās problēmas
 - vi. Hepatīts – aknu iekaisums

- vii. Pankreatīts – azkuņģa dziedzeru iekaisums
 - viii. Žultspūšļa problēmas
 - ix. Fēču nesaturēšana
 - e. Urīnizvadorgāni un dzimumorgāni
 - i. Sāpes ģenitāliju apvidū
 - ii. Krūšu sāpes, jutīgums
 - iii. Piena izdalīšanās (laktācija)
 - iv. Kairināts urīnpūslis
 - v. Urīnizvadkanāla iekaisums
 - vi. Urīna nesaturēšana
 - vii. Ģenitāliju nejūtīgums
 - viii. Atkārtoti urīnceļu iekaisumi
 - f. Autoimūni simptomi un citi
 - i. Alkohola nepanesamība
 - ii. Matu zudums
 - iii. Vairāgdziedera problēmas
 - iv. Virsnieru nepietiekamība
 - v. Hipoglikēmija – samazināta cukura līmeņa krīzes
 - vi. Vaskulīti – asinsvadu iekaisumi
 - vii. Potīšu tūska
 - viii. Zobu sāpes
 - ix. Periodontīts
 - x. Asiņošana no deguna
 - xi. Alerģijas
 - xii. Palielinātas aknas un liesa
 - xiii. Asins pleķi zem ādas
 - xiv. Hroniskas sāpes
 - xv. Palielināti limfmezgli
 - xvi. Sārtas plaukstas un pēdas
 - xvii. Cits, lūdzu aprakstiet !
 - g. Simptomu mainība
 - i. Drudzis, drebuļi, galvassāpes, muskuļu sāpes, vājums, kas pastiprinās pēc antibiotiku lietošanas (Jariša-Herksheimera reakcija)
 - ii. Simptomu progresija
 - iii. Simptomi mainās dienas laikā
 - iv. Simptomi pastiprinās pie stresa
 - v. Citas infekcijas pastiprina simptomus
 - vi. 28 dienu cikla svārstības vai ilgāk
 - vii. Simptomu pastiprināšanās pirms menstruācijām
 - viii. Epizodiski saasinājumi
 - ix. Antibiotikas samazina simptomātiku
 - h. Babesiozes koinfekcija
 - i. Stipras galvassāpes
 - ii. Svīšana
 - iii. Drebuļi
 - iv. Izteikts nespēks
 - v. Izteiktas muskuļu sāpes
 - vi. Pēcpusdienas drudzis
 - vii. Ātra laimas slimības simptomu progresija
 - i. Ērlihiozes koinfekcija
 - i. Samazināts leikocītu skaits
 - ii. Samazināts trombocītu skaits
 - iii. Paaugstināti aknu enzīmu rādītāji
 - iv. Palielinātas aknas un liesa
20. Ārstēšana
- a. Psihiatriska (miniet, lūdzu, kādus medikamentus lietojat !)
 - b. Medicīniska
 - i. Orālās antibiotikas. Kādas ?
 - ii. Intramuskulārās un intravenozās antibiotikas. Kādas ?
 - iii. Citi medikamenti un ārstniecības metodes. Kādas ?
21. Pašreizējais stāvoklis. Aprakstiet, lūdzu, savu stāvokli, ja vēlaties !
22. Komentāri

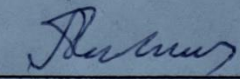
DOKUMENTĀRĀ LAPA

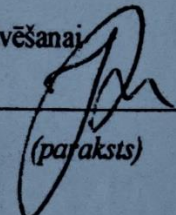
Diplomdarbs

Boreliozes neiropsihiatriskie
aspekti

izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: ARVIS RASMANIS  05.05.2020.
(vārds, uzvārds) (paraksts) (datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai
Vadītājs: Jūta Zīle  05.05.2020
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____
(datums)

Vecākā lietvede Jūta Bārtule _____
(paraksts)

Diplomdarbs aizstāvēts II līmeņa profesionālās augstākās izglītības studiju programmas „Ārstniecība” Valsts pārbaudījumu komisijas sēdē _____ 2020., prot. Nr. _____
Komisijas sekretāre: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts)