



Neuropsychiatryczne objawy przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

Neuropsychiatric symptoms of chronic hepatitis C

TOMASZ PAWŁOWSKI¹, KRZYSZTOF MAŁYSZCZAK¹, MAŁGORZATA INGLOT²,
MARCIN CZARNECKI², WERONIKA RYMER², ANDRZEJ KIEJNA¹

Z: 1. Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu
2. Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Cel. Wobec niedostatku informacji na ten temat w polskim piśmiennictwie, autorzy postanowili dokonać przeglądu aktualnych prac na temat neuropsychiatrycznych aspektów zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C.

Poglądy. Wiele prac poświęcono pozawątrobowym przejawom choroby. Zagadnieniem szczególnej wagi, intrygującym zarówno w aspekcie poznawczym, jak również istotnym dla lekarza praktyka, jest występowanie u pacjentów przewlekle zakażonych HCV dolegliwości ze strony sfery psychicznej i intelektualnej. Zaburzenia neuropsychiatryczne występują wśród chorych zakażonych HCV częściej niż w ogólnej populacji, a także odsetek występowania zakażeń HCV u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi jest wyższy w porównaniu z populacją ogólną.

Wnioski. Objawy psychopatologiczne występujące u pacjentów zarażonych HCV mają złożoną etiologię. W ich powstaniu odgrywają rolę zarówno czynniki reaktywne, jak i bezpośredni wpływ wirusa na ośrodkowy układ nerwowy.

SUMMARY

Objective. In view of a scarcity of information available in the Polish literature on neuropsychiatric symptoms among patients with chronic hepatitis C, the authors decided to review current publications concerning this problem.

Background. In the literature on hepatitis C a considerable number of studies have been devoted to extrahepatic syndromes. The presence of psychological symptoms among patients suffering from chronic hepatitis C is an issue of vital importance to medical doctors, both in the cognitive and practical aspect. The prevalence rate of neuropsychiatric symptoms among HCV-infected patients was found to be higher than that in the general population. Moreover, the proportion of HCV infection cases among patients with mental disorders is higher than that in the general population.

Conclusions. Psychopathological symptoms in patients with chronic hepatitis C are of complex aetiology. Both reactive and biological factors (i.e. a direct effect of HCV on the CNS) seem to contribute to their onset.

Słowa kluczowe: wirusowe zapalenie wątroby typu C / zaburzenia psychiczne

Key words: hepatitis C / mental disorders

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia każdego roku notuje się od 3 do 4 milionów nowych przypadków zakażenia wirusem C zapalenia wątroby (HCV). Ocenia się, że ok. 2,2% światowej populacji jest zarażona HCV [1]. U 80% osób zakażenie przechodzi w fazę przewlekłą. W Polsce, wg danych Państwowego Zakładu Higieny, problem wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) dotyczy ok. 1,4% obywateli. Wydaje się jednak, że z uwagi na często skryty przebieg i niejednokrotnie przypadkowe wykrywanie zakażenia, odsetek ten może być wyższy.

W początkowym etapie zakażenia, pomimo braku klinicznych objawów uszkodzenia wątroby, przewlekła infekcja HCV może powodować znaczący spadek ja-

kości życia wśród zakażonych pacjentów [2, 3]. Nie jest on w żaden sposób skorelowany z markerami biochemicznymi, histologicznymi ani immunologicznymi choroby [4, 5]. Nie wykazano również związku pomiędzy jakością życia a nasileniem procesu zapalnego w wątrobie [2]. Zauważono natomiast, że poprawia się ona po eliminacji wirusa z organizmu. Równocześnie, na związek pomiędzy przewlekłym WZW C a dysfunkcją ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.) wskazuje występowanie takich objawów tej dysfunkcji, jak: zespół depresyjny, zespół przewlekłego zmęczenia, upośledzenie pamięci i koncentracji. Wobec niedostatku informacji na ten temat w polskim piśmiennictwie, autorzy postanowili dokonać przeglądu aktualnych prac.

EPIDEMIOLOGIA

W połowie lat siedemdziesiątych XX wieku rozpoznawano przypadki [6, 7] zapalenia wątroby spowodowane innym wirusem niż wirus zapalenia wątroby typu A i B, jednak identyfikacja czynnika chorobowego okazała się niemożliwa przy pomocy ówczesnych metod diagnostycznych. Rozpowszechnienie zapalenia wątroby nie-A, nie-B (tak wtedy nazwano ten typ zakażenia) wśród osób, u których wykonano transfuzję, wynosiło 21% [8]. Dopiero w 1989 r. Choo ze współpracownikami [9] używając technik biologii molekularnej sklonował genom wirusowy z osocza szympansov zakażonych koncentratem czynnika 8 krzepnięcia. Zidentyfikowany wirus nazwano wirusem zapalenia wątroby typu C. Jest on wirusem RNA, należącym do rodziny *Flaviviridae*.

Pomimo braku danych z wielu rejonów świata, szacuje się, że zakażonych jest ok. 2,2% światowej populacji. Rozpowszechnienie WZW C jest znacząco większe w krajach rozwijających się. Na niektórych obszarach Afryki i Środkowego Wschodu 4–6% badanych populacji jest zainfekowana wirusem [10, 11]. HCV rozprzestrzenia się głównie poprzez zakażoną krew. Jednak RNA wirusa wykryto także w innych płynach ustrojowych: ślinie, moczu i nasieniu [12, 13]. Najczęściej do organizmu HCV dostaje się poprzez transfuzje zakażonej krwi oraz produktów krwiopochodnych. Możliwe jest także zakażenie poprzez przerwanie bariery tkankowej na drodze kontaktów seksualnych lub iniekcji zakażonymi igłami. Wirus ma również zdolność przenoszenia się drogą wertykalną – z matki na płód [14]. Dlatego też do czynników ryzyka zakażenia HCV zaliczamy: transfuzje, wszystkie zabiegi medyczne i niemedyce związane z naruszeniem ciągłości tkanek (dożylnie podawanie leków, hemodializy, tatuowanie, zabiegi stomatologiczne oraz transplantacje organów).

KLINICZNE OBJAWY ZAKAŻENIA HCV

Okres wylegania choroby wynosi od 15 do 150 dni (średnio 50 dni). Stosowane w diagnostyce testy pierwszej generacji wykrywały przeciwciała po 26 tygodniach od zakażenia [15], obecnie dostępnymi testami można wykryć wzrost miana przeciwciał już po 2–3 tygodniach [16]. RNA wirusa metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR) wykrywa się jeszcze wcześniej, tj. 7 dni po ekspozycji na zakażenie [17]. Warto zauważyć, że w odróżnieniu od przeciwciał przeciw wirusom A i B zapalenia wątroby, wytworzenie przeciwciał anti-HCV nie jest wyrazem odporności, a w większości przypadków ich obecność stanowi marker choroby.

W przebiegu klinicznym ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C zakażenia bezobjawowe przeważają nad skąpoobjawowymi i objawowymi. Około 70% do 80% pacjentów zakażonych poprzez transfuzję nie ma żadnych objawów klinicznych [18]. Zdolność wirusa HCV do wywoływania nadostrego zapalenia wątroby

(*hepatitis fulminans*) z klinicznym obrazem śpiączki wątrobowej jest sprawą kontrowersyjną.

Jednym z niezwykłych, a zarazem niepokojących aspektów zakażenia HCV jest wysoki odsetek pacjentów, u których zakażenie przechodzi w fazę przewlekłą. Właściwości wirusa, a zwłaszcza umiejętność unikania odpowiedzi układu immunologicznego człowieka i wpływ na nią sprawiają, że w porównaniu z infekcją HBV przechodzenie zapalenia ostrego w przewlekłe jest kilkakrotnie częstsze. Szacuje się, że dotyczy to nawet 80% pacjentów zarażonych wirusem [1]. U ok. 10–20% przewlekłe chorujących obserwuje się niekorzystny rozwój włóknienia wątroby, co po średnio 20 latach powoduje rozwój marskości wątroby. Ta grupa chorych jest również bardziej narażona na ryzyko powstania pierwotnego nowotworu tego narządu. W przewlekłym zakażeniu HCV objawy kliniczne występują rzadko, aktywność aminotransferaz jest zwykle nieznacznie podwyższona, a nasilenie zmian zapalnych stwierdzanych w badaniu histopatologicznym, niewielkie. Cechy zaawansowanej patologii wątroby występują zwykle dopiero po kilkunastu latach trwania zakażenia. Genom HCV nie ulega integracji z genomem hepatocytu, a mechanizm wywołanej przez HCV karcinogenezy jest złożony i przebiega znacznie szybciej u pacjentów z koinfekcją HBV oraz u pijących alkohol. W wielu pracach podkreśla się szczególnie niekorzystną ewolucję zakażenia HCV w przypadku zakażeń genotypem 1 wirusa i/lub u pacjentów, u których mierzona ilościowo wiremia HCV jest szczególnie wysoka.

Pomimo że HCV jest wirusem pierwotnie hepatotropowym, cechuje się również tropizmem do innych komórek. Wirusowe RNA wykrywa się w komórkach jednojądrzastych krwi i szpiku [19, 20]. U 36% do 54% pacjentów z przewlekłym WZW C stwierdza się krioglobuliny precypitujące antygeny HCV [21]. Precypitacja krioglobulin w różnych tkankach może prowadzić do uszkodzenia skóry, zapalenia naczyń, neuropatii obwodowej, miopatii oraz autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Około 20% pacjentów, u których wykrywa się krioglobuliny związane z zakażeniem HCV ma objawy kliniczne. Typowa jest triada: zmiany skórne o typie *vasculitis*, osłabienie, bóle stawów.

PSYCHIATRYCZNE OBJAWY ZAKAŻENIA HCV

Obserwacje kliniczne wskazują na możliwość powodzenia przez HCV dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego. Zainfekowani pacjenci uskarżają się bowiem na szereg niespecyficznych dolegliwości, często przy braku znaczących zmian histologicznych w wątrobie. Skargi na przemęczenie, obniżony nastrój, zaburzenie funkcji poznawczych są często spotykane w populacji pacjentów przewlekłe zainfekowanych HCV. Należy jednak zaznaczyć, iż obecność tych objawów nie musi wskazywać na związek przyczynowo-skutkowy, gdyż istnieje szereg czynników, takich jak: lęk związany

z rozpoznaniem, leczeniem oraz rokowaniem, współwystępowanie uzależnienia czy cech osobowości, mogących wpływać na stan psychiczny pacjentów.

Zespół przewlekłego zmęczenia

Najczęstszą pozawątrobową manifestacją przewlekłego WZW C jest zespół przewlekłego zmęczenia (*chronic fatigue syndrome* – CFS). Badania nad tym fenomenem były trudne ze względu na brak obiektywnych narzędzi. W 1994 r. wprowadzono skalę FIS (*fatigue impact scale*) w celu oceny wpływu zmęczenia na jakość życia pacjentów [22]. Skala ta została następnie wykorzystana w badaniach pacjentów z przewlekłym WZW C [5, 23]. Na podstawie badań różnych autorów rozpowszechnienie CFS w przewlekłym WZW C szacuje się od 50% do 67% [24, 25, 26, 27]. Jest ono znamienne wyższe w populacji pacjentów z przewlekłym WZW C w porównaniu z innymi chorobami wątroby, w tym z przewlekłym WZW B oraz z alkoholowym uszkodzeniem wątroby [27]. Na wystąpienie zespołu przewlekłego zmęczenia może mieć wpływ wiele różnych czynników: behawioralnych, psychologicznych, społecznych oraz osobowościowych. W literaturze podkreśla się brak korelacji pomiędzy występowaniem markerów uszkodzenia wątroby a CFS. Jednak brak ten nie wyklucza wpływu samego wirusa C zapalenia wątroby. Przypuszcza się, że zespół przewlekłego zmęczenia jest wynikiem wielu współwystępujących czynników. Podkreśla się rolę czynników immunologicznych, w tym mieszanej krioglobulinemii. Swain i Maric [28] w swoim modelu zwierzęcym zwracają uwagę na trzy główne przyczyny o potencjalnym wpływie na występowanie CSF w chorobach wątroby: (1) zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, (2) zaburzenie neurotransmisji, głównie przekazywania serotonergicznego, (3) zaburzenia w układzie immunologicznym, w tym uwalniania cytokin. Prawdopodobnie któryś z tych mechanizmów może odgrywać rolę w przewlekłej infekcji HCV.

Zespół depresyjny

Doświadczenie kliniczne oraz literatura przedmiotu wskazują na stosunkowo częste pojawianie się objawów u pacjentów zarażonych HCV. Ma to ważne implikacje kliniczne, gdyż objawy zespołu depresyjnego zmniejszają tolerancję pacjentów na leczenie interferonem alfa (IFN α) oraz sprzyjają decyzji o przerwaniu leczenia [29]. Wzajemne związki patogenetyczne pomiędzy depresją a infekcją HCV są złożone i wielokierunkowe. Zespół depresyjny może mieć charakter reaktywny, wynikający ze świadomości choroby przewlekłej, trudnej do uleczenia, potencjalnie niebezpiecznej, oraz zakaźnej dla osób bliskich. Prowadzi to do zamartwiania się, niepokoju, napięcia psychicznego. Przewlekający się stan lękowy może być przyczyną objawów depresyjnych. Zespół depresyjny może także być wynikiem biologicznego oddziaływania wirusa na organizm gospodarza. Johnson ze wsp. [30] badając osoby uzależnione od środków psychoaktywnych ($n = 309$) wykazał, iż

w grupie osób zakażonych HCV objawy depresyjne stwierdzono u 57,2%, natomiast w grupie osób nie zakażonych objawy te występowały u 48,2%. Może to wskazywać na biologiczny efekt wirusa C zapalenia wątroby. Należy również zauważyć, że wśród pacjentów ze zdiagnozowaną depresją większa jest zapadalność na przewlekłe WZW C. Wynika to z faktu, iż jedną z głównych grup ryzyka zarażenia HCV są osoby obciążone przyjmowaniem dożylnych środków odurzających, bądź nadużywaniem alkoholu [30]. Rozpowszechnienie depresji wśród tej grupy pacjentów jest większe niż w populacji ogólnej.

Badania nad depresją występującą u pacjentów zarażonych HCV dodatkowo komplikuje fakt, iż może ona mieć charakter jatropatogeny. Na podstawie raportów objawów niepożądanych występujących podczas terapii interferonem α zgłaszanych do *Food and Drug Administration* (FDA) zespół depresyjny z towarzyszącymi myślami samobójczymi, próby samobójcze oraz samobójstwa dokonane stanowiły 4% wszystkich działań niepożądanych [31]. Porównując monoterapię IFN z leczeniem skojarzonym zespół depresyjny częściej występował wśród chorych przyjmujących IFN i rybawiryne (37%), niż w grupie osób leczonych samym interferonem (11%), pomimo braku dowodów na bezpośredni wpływ rybawiryny na sferę psychiczną [32]. W badaniu Malaguarnera i wsp. [33] zaburzenia nastroju były najbardziej wyrażone wśród chorych otrzymujących rekombinowany interferon α 2a i limfoblastoidalny IFN. Tylko w przypadku osób otrzymujących leukocytarny IFN- α podwyższona początkowo średnia punktacja w skali samooceny Zunga (*Zung Self Rating Depression Scale*) powróciła do poziomu z początku badania, co sugeruje lepszą tolerancję tego preparatu.

Zaburzenia funkcji poznawczych

Zaburzenia funkcji poznawczych w schyłkowej fazie niewydolności wątroby oraz u pacjentów z marskością wątroby są problemem znanym i szeroko opisywanym w literaturze [34, 35]. Jednak dla większości pacjentów z przewlekłym WZW C musi minąć średnio 20 lat do rozwoju marskości wątroby i związanych z tym komplikacji. Badania Fortona, Krause i Hilsabecka [36, 37, 38] potwierdziły występowanie zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów zakażonych wirusem HCV również z niewielkim uszkodzeniem wątroby (*hepatitis chronica minima*). Charakter deficytów funkcji poznawczych u tych osób zbliżony jest do zaburzeń obserwowanych u pacjentów zakażonych HIV. Cechami wspólnymi są tutaj spowolnienie przetwarzania informacji, zmniejszona fluencja słowna, spowolnienie psychomotoryczne, osłabienie zdolności uczenia się, przy zachowaniu poprzednio wyuczonych informacji i pamięci trwałej. Rodzaj tych deficytów wskazuje na ich podkorowy charakter. Zaburzenia te nie występowały u osób, które spontanicznie wyeliminowały wirusa, bądź też uzyskały trwałą odpowiedź wirusologiczną po leczeniu przyczynowym. Należy dodać, że obecność zespołu

przewlekłego zmęczenia, czy zespołu depresyjnego, nie tłumaczyła charakteru obserwowanych dysfunkcji. Należy wspomnieć także o możliwości wystąpienia objawów neuropsychiatrycznych w wyniku krioglobulinemii związanej z przewlekłą infekcją HCV. Obraz kliniczny ma wtedy postać zapalenia naczyń (*cerebral vasculitis*) z obecnością ogniskowych objawów neurologicznych.

Korzystając z badań neurofizjologicznych oraz badań metabolizmu mózgowego próbowano znaleźć patofizjologiczne podstawy dla objawów neuropsychiatrycznych występujących u pacjentów z przewlekłym WZW C. Forton, stosując metodę spektroskopii rezonansu magnetycznego, wykrył zaburzenia metabolizmu mózgowego u pacjentów zakażonych wirusem HCV z niewielkim uszkodzeniem wątroby [36, 39]. Mózgowy współczynnik cholina/kreatynina był podwyższony w zwojach podstawnych i istocie białej. Co więcej, u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych współczynnik ten był dużo wyższy. Podobne zmiany metabolizmu mózgowego wykryto u pacjentów z neuroinfekcją HIV [40]. Kramer i wsp. [41] zastosował do badania czynności poznawczych składowe endogenne (zależne od zdarzenia) słuchowych potencjałów wywołanych. Osoby zakażone HCV miały wydłużoną latencję oraz zredukowaną amplitudę załamka P 300. Wskazuje to na niewielkie, aczkolwiek znamienne zaburzenia funkcji poznawczych w tej grupie pacjentów. Zaburzenie funkcji poznawczych może w części odpowiadać za zwiększone rozpowszechnienie zespołu depresyjnego, zespołu przewlekłego zmęczenia i obniżenia jakości życia u pacjentów z przewlekłym WZW C.

MECHANIZMY PATOGENETYCZNE

Na podstawie występowania objawów klinicznych oraz zaburzeń metabolizmu mózgowego postawiono hipotezę o roli samego wirusa w wywoływaniu zaburzeń neuropsychiatrycznych towarzyszących zakażeniu HCV, biorąc pod uwagę uwarunkowania biologiczne, w tym możliwy neurotropizm HCV.

Występowanie wirusa w komórkach jednojądrowych krwi i szpiku pozwoliło na sformułowanie hipotezy, że HCV może być poprzez mechanizm „konja trojańskiego” transportowany do ośrodkowego układu nerwowego. Należy pamiętać, że zarówno komórki mikrogleju i makrofagi okołonaczyniowe, wywodzą się z komórek prekursorowych szpiku. Komórki mikrogleju to w istocie osiadłe makrofagi tkankowe wywodzące się z linii monocytarnej [42]. Jednak pojawia się pytanie, czy możliwe jest przekroczenie przez wirusa bariery krew–mózg? Wyniki badań Radkowskiego [43] potwierdziły obecność ujemnej nici RNA HCV w tkance mózgowej pobranej autopsyjnie od pacjentów zakażonych wirusem. Wskazuje to na replikację wirusa w o.u.n. Radkowski wskazuje na dwie możliwości zakażenia o.u.n. Pierwsza poprzez płyn mózgowo-rdzeniowy

w mechanizmie podobnym do infekcji wirusem Visna [44]. Druga, bardziej prawdopodobna, poprzez przejście przez barierę krew–mózg zarażonych komórek linii monocytowo/makrofagowej w procesie podobnym do infekcji wirusem HIV-1 [45]. Forton [46] korzystając z innej metodologii badawczej potwierdził doniesienia Radkowskiego na temat replikacji wirusa w o.u.n. oraz odkrył, że genotypy wirusa stwierdzanego w surowicy i w tkance mózgowej były różne. Może to świadczyć o koinfekcji lub superinfekcji genotypami wykazującymi różny tropizm do różnych komórek.

PODSUMOWANIE

Psychiatrzy konsultujący pacjentów na oddziałach internistycznych i zakaźnych mogą spotykać pacjentów zarażonych HCV, u których występują objawy psychopatologiczne. Warto zatem pamiętać, że mogą one wynikać z biologicznego wpływu infekcji na o.u.n. Należy także zwrócić uwagę na fakt, iż neuropsychiatryczne przejawy infekcji wirusem C zapalenia wątroby nie mają charakteru progresywnego. W obrazie klinicznym nie występuje otępienie, jak w przypadku neuroinfekcji HIV. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż obecność wirusa w o.u.n. nie jest związana ze znaczącym ubytkiem neuronów. Przyczyny zaburzeń neuropsychiatrycznych badacze upatrują raczej w odpowiedzi immunologicznej ośrodkowego układu nerwowego na białka wirusa. Aktywowane komórki mikrogleju uwalniają neurosteroidy oraz są potencjalnym źródłem neurotoksyn, takich jak tlenek azotu [47, 48]. Jednak na obecnym etapie wiedzy hipoteza o aktywacji układu immunologicznego w centralnym układzie nerwowym nie jest jeszcze udowodniona.

PIŚMIENNICTWO

1. The Global Burden of Hepatitis C Working Group Global Burden of Disease (GBD) for Hepatitis. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 20–9.
2. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209–12.
3. Lee DH, Jamal H, Regenstejn FG, Perillo RP. Morbidity of chronic hepatitis C seen in a tertiary care medical center. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 186–91.
4. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *Irish Hepatology Research Group. N Engl J Med* 1999; 340: 1228–33.
5. Goh J, Coughlan B, Quinn J, O’Keane JC, Crowe J. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 833–88.
6. Prince AM, Brotman B, Grady GF, Kuhns WJ, Hazzi C, Levine RW, i wsp. Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. *Lancet* 1974; 2: 241–6.

7. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med* 1975; 292: 767–70.
8. Gocke DJ. A prospective study of posttransfusion hepatitis. The role of Australia antigen. *JAMA* 1972; 219: 1165–70.
9. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–62.
10. al-Faleh FZ, Ayoola EA, al-Jeffry M, al-Rashed R, al-Mofarreh M, Arif M, i wsp. Prevalence of antibody to hepatitis C virus among Saudi Arabian children: a community-based study. *Hepatology* 1991; 14: 215–8.
11. Darwish MA, Raouf TA, Rushdy P, Constantine NT, Rao MR, Edelman R. Risk factors associated with a high seroprevalence of hepatitis C virus infection in Egyptian blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 440–7.
12. Liou TC, Chang TT, Young KC, Lin XZ, Lin CY, Wu HL. Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid, and ascites. *J Med Virol* 1992; 37: 197–202.
13. Young KC, Chang TT, Liou TC, Wu HL. Detection of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells and in saliva. *J Med Virol* 1993; 41: 55–60.
14. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, i wsp. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 744–50.
15. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, i wsp. Detection of antibody to HCV in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Eng J Med* 1989; 321: 1494–500.
16. Mattsson L, Grillner L, Weiland O. Seroconversion to HCV antibodies in patients with acute post-transfusion non-A, non-B hepatitis in Sweden with a second-generation test. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 15–20.
17. Farci P, Alter HJ, Wong D, i wsp. A long-term study of HCV replication in non-A, non-B hepatitis. *N Eng J Med* 1991; 325: 98–104.
18. Crofts N, Thompson S, John Kaldor. Epidemiology of the hepatitis C virus. Technical Report Series No. 3. Communicable Diseases Network Australia and New Zealand. May 1999.
19. Zignego AL, De Carli M, Monti M, i wsp. HCV infection of mononuclear cells from peripheral blood and liver infiltrates in chronically infected patients. *J Med Virol* 1995; 47: 58–64.
20. Sansonno D, Iacobelli AR, Cornachiulo V, i wsp. Detection of hepatitis C virus (HCV) proteins by immunofluorescence and HCV RNA genomic sequences by non-isotopic *in situ* hybridization in bone marrow and peripheral blood mononuclear cells of chronically HCV-infected patients. *Clin Exp Immunol* 1996; 103: 414–21.
21. Pawlotsky JM, Roudot Thoraval F, i wsp. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and HCV serotypes. *Ann Intern Med* 1995; 122: 169–73.
22. Fisk JD, Pontrefact A, Ritvo PF, i wsp. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 9–14.
23. McDonald J, Jayasuriya J, Bindley P, Gonsalvez C, Gluska S. Fatigue and psychological disorders in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 171–6.
24. Barkhuizen A, Rosen HR, Wolf S, Flora K, Benner K, Bennett RM. Musculoskeletal pain and fatigue are associated with chronic hepatitis C: a report of 239 hepatology clinic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1355–60.
25. Gershon AS, Margulies M, Gorczyński RM, Heathcote EJ. Serum cytokine values and fatigue in chronic hepatitis infection. *J Viral Hepatitis* 2000; 7: 397–402.
26. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC META-VIR, CLINIVIR, DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825–32.
27. Ware JE, Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL. Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. *Hepatology* 1999; 30: 550–5.
28. Swain MG, Maric M. Defective corticotropin-releasing hormone mediated neuroendocrine and behavioral responses in cholestatic rats: implications for cholestatic liver disease-related sickness behaviors. *Hepatology* 1995; 22: 1560–4.
29. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology* 2000; 31: 1207–11.
30. Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A, Theno SA. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 785–9.
31. Weiss K. Safety profile of interferon alfa therapy. *Semin Oncol* 1998; 25 (supl 1): 9–13.
32. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon S, Trepo C, Shiffman M, Zeuzem S, Craxi A, Ling MH, Albrecht J. Interferon alfa – 2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493–9.
33. Malaguamera M, Di Fazio I, Restuccia S, Pistone G, Ferlito L, Rampello L. Interferon alpha-induced depression in chronic hepatitis C patients: comparison between different types of interferon alpha. *Neuropsychobiology* 1998; 37: 93–7.
34. McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol* 1996; 53: 758–63.
35. Tarter RE, Edwards KL, Van Thiel DH. Neuropsychological dysfunction due to liver disease. W: Tarter RE, Van Thiel DH, Edwards KL, red. *Medical Neuropsychology*. New York, NY: Plenum Press; 1989: 75–97.
36. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, i wsp. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 433–9.
37. Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35: 440–6.
38. Krause J, Schuler A, Ennen J, i wsp. Cerebral function in hepatitis C patients with normal liver function. *J Hepatol* 2001; 34: 156.
39. Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001; 358: 38–9.
40. Meyerhoff DJ, Bloomer C, Cardenas V, Norman D, Weiner MW, Fein G. Elevated subcortical choline metabolites in cognitively and clinically asymptomatic HIV-1 patients. *Neurology* 1999; 52: 995–1003.
41. Kramer L, Bauer E, Funk G, Hofer H, Jessner W, Steindl-Munda P, Wrba F, Madl C, Gangl A, Ferenci P. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002; 37: 349–54.
42. Davis EJ, Foster TD, Thomas WE. Cellular forms and functions of brain microglia. *Brain Res Bull* 1994; 34: 73–8.
43. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, i wsp. Search for hepatitis C virus negative strand RNA sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol* 2002; 76: 600–8.

44. Haase AT. Pathogenesis of lentivirus infections. *Nature* 1986; 322: 130–6.
45. Zheng J, Gendelman HE. The HIV-1 associated dementia complex: a metabolic encephalopathy fuelled by viral replication in mononuclear phagocytes. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 319–25.
46. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, i wsp. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004; 78: 5170–83.
47. Bonfoco E, Krainc D, Ankarcrona M, Nicotera P, Lipton SA. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-Methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7162–6.
48. Norenberg MD, Itzhak Y, Bender AS. The peripheral benzodiazepine receptor and neurosteroids in hepatic encephalopathy. *Adv Exp Med Biol* 1997; 420: 95–111.

*Adres: Dr Tomasz Pawłowski, Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej,
ul. Pasteura 10, 50-367 Wrocław, e-mail: tpawlow@psych.am.wroc.pl*