

Grypa i infekcje grypopochodne a funkcje poznawcze

The influenza infection and cognitive functions

Monika Talarowska¹, Antoni Florkowski¹, Marian Macander², Piotr Gatecki¹

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej w Warszawie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2010; 5, 3-4: 149–154

Adres do korespondencji:

dr n. med. Monika Talarowska
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny
ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź
tel. +48 42 652 12 89, faks +48 42 640 50 58
e-mail: talarowskamonika@wp.pl

Streszczenie

Grypa należy do grupy sezonowych chorób wirusowych. Co roku z jej powodu choruje 5–25% populacji na świecie, a umiera od 0,5 mln do 1 mln osób. W Polsce rocznie notuje się od kilku tysięcy do kilku milionów zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę. Według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) wirusy układu oddechowego należą do najczęstszych patogenów atakujących człowieka. Badania epidemiologiczne wskazują na powiązania pomiędzy infekcją wirusem grypy typu A (podtyp H3N2 oraz H1N1) i typu B a osłabieniem funkcji poznawczych (przede wszystkim pamięci deklaratywnej, uwagi, koordynacji wzrokowo-ruchowej), wystąpieniem chorób neurodegeneracyjnych i objawów neurologicznych oraz obecnością zaburzeń psychicznych (takich jak schizofrenia). Zarówno ostre, jak i przewlekłe stany zapalne wpływają na zwiększoną produkcję cytokin prozapalnych w obrębie mózgu [czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α), interleukina 1 (IL-1), IL-2, IL-6], co w konsekwencji może doprowadzić do redukcji objętości hipokampa. Celem pracy jest prezentacja obecnego stanu wiedzy na temat wpływu infekcji grypowej na sprawność funkcji poznawczych. Autorzy są świadomi braku wystarczających danych empirycznych potwierdzających bezpośredni związek pomiędzy wymienionymi zjawiskami. Opierając się jednak na dostępnych danych na temat procesów zapalnych, podjęli próbę przybliżenia tego zagadnienia.

Słowa kluczowe: grypa, zapalenia, funkcje poznawcze.

Grypą określa się ostrą infekcję górnych dróg oddechowych przenoszoną drogą kropelkową. Choroba ta towarzyszy ludziom od wieków i obecna jest na całym globie. Zachorowania na grypę występują w formie sezonowych epidemii lub pandemii (gdy choruje od ponad 20% do ponad 40% populacji i wywołwana jest ona nowym podtypem wirusa) (Szenborn i Kuchar

Abstract

Influenza is a seasonal viral disease. Every year 5–25% of the world's population suffers from influenza and up to 1 mln people die. In Poland several thousand to several million cases and suspected cases of influenza are registered every epidemic season. According to WHO, respiratory viruses are pathogens that infect people most frequently. Epidemiological studies have indicated a link between influenza type A infection (subtype H3N2 and H1N1), type B infection and cognitive functions impairment (mainly declarative memory, attention, visual-movement coordination), neurodegenerative diseases, neurological symptoms and certain psychiatric diseases (e.g. schizophrenia). Both acute and chronic systemic inflammation are characterized by the systemic production of the proinflammatory cytokines in the brain: tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), IL-2 and IL-6. Higher peripheral levels of inflammation are associated with activation of central inflammatory mechanisms that result in hippocampal neurodegeneration. The aim of the study is to describe present research about impact of influenza infection on cognitive functions. The authors are aware of the lack of empirical data confirming connections between inflammation and cognitive functions but they would like to try present this approach.

Key words: influenza, inflammation, cognitive functions.

2009). Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) szacuje, że co roku na grypę zapada 5–25% populacji, a umiera z tego powodu od 0,5 mln do 1 mln osób. Koszty związane z grypą w Stanach Zjednoczonych wahają się, w zależności od sezonu epidemicznego, od 76 mld do 167 mld dolarów. Zachorowania, powikłania oraz zgony

będące jej konsekwencją występują we wszystkich grupach wiekowych, na wszystkich kontynentach. Grypa i zapalenie płuc (szacowane łącznie) zajmują 6. miejsce wśród przyczyn zgonów (w przypadku osób starszych mówi się o 5. pozycji). W Stanach Zjednoczonych w następstwie obydwu chorób umiera rocznie 50–80 tys. starszych osób (Balcan i wsp. 2009; Strach 2009). W Polsce w sezonie epidemicznym 2008/2009 (od 1 września 2008 r. do 22 stycznia 2009 r.) zarejestrowano 121 220 przypadków zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę (310 przypadków na 100 tys. – dane wg Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Instytutu Higieny) (Brydak 2009a; Brydak 2009b).

Grypę wywołuje wirus RNA należący do rodziny *Orthomyxoviridae*, zaklasyfikowany ze względu na budowę i właściwości biochemiczne do trzech typów: A (podtyp H3N2 oraz H1N1), B i C. Przyczyną większości zgonów jest podtyp A (H3N2). Zazwyczaj po 2–3 dniach inkubacji wirusa pojawiają się: dreszcze, bóle głowy, mięśni i stawów, jadłowstręt, kaszel, gorączka (wysoka temperatura 39–40°C) oraz osłabienie. W przypadku braku komplikacji większość chorych wraca do zdrowia w ciągu 1–2 tygodni (Rybicka i Brydak 2005; Grabowki i Brydak 2006).

Celem pracy jest prezentacja obecnego stanu wiedzy na temat związku pomiędzy infekcją grypową a sprawnością funkcjonowania poznawczego chorych. Autorzy są świadomi braku wystarczających danych empirycznych potwierdzających bezpośrednią zależność pomiędzy wymienionymi zjawiskami, jednak opierając się na dostępnych danych na temat procesów zapalnych, podjęli próbę przybliżenia tego zagadnienia.

Drogi wpływu infekcji wirusem grypy na funkcje poznawcze

Infekcje wirusowe w ostrej fazie choroby mogą być przyczyną zmian zachowania (wycofanie z kontaktów, nadmierna senność), osłabienia procesów poznawczych (przede wszystkim pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych) oraz dysfunkcji w sferze emocjonalnej (Beraki i wsp. 2005). W tych przypadkach podkreśla się, że odpowiedź organizmu na niezbyt intensywne układowe zapalenia może powodować zwiększoną reakcję odpornościową w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), co w konsekwencji doprowadza do przemijającego osłabienia procesów poznawczych (Wan i wsp. 2007).

Wysunięto również hipotezę, sformułowaną na podstawie zwierzęcego modelu doświadczalnego, zgodnie z którą w następstwie zainfekowania systemu nerwowego wirusem grypy (ze śród błonka gardła i nosa, niszcząc śluz, wirus przemieszcza się do nerwu węchowego i dalej do mózgu), dochodzi do jego replikacji w OUN. W obrębie mózgu pobudza on wytwarzanie prozapalnych cytokin, co skutkuje zniszczeniem komórek nerwowych. Hipoteza ta jednak została udokumentowana w niewielu przypadkach (jedynie w kilku badaniach potwierdzono obecność wirusa grypy w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów lub zidentyfikowano pośmiertnie wirus grypy w tkankach mózgu) (Rybicka i Brydak 2005; Lee i wsp. 2010). Straumanis i wsp. (2002) wykryli wirusowe RNA w płynie mózgowo-rdzeniowym tylko wśród pacjentów ze „świeżą” infekcją. Istnieją również prace, które nie potwierdzają wpływu zapalenia układowego na powstanie deficytów poznawczych (Teunissen i wsp. 2003; Dik i wsp. 2005; Alley i wsp. 2008).

Niektórzy autorzy podkreślają, iż niewłaściwa profilaktyka antygrypowa (przede wszystkim brak szczepień) również może niekorzystnie oddziaływać na sprawność poznawczą pacjentów. Lau i wsp. (2009), wykorzystując krótką skalę oceny stanu psychicznego (*Mini-Mental State Examination* – MMSE), stwierdzili osłabienie efektywności funkcji poznawczych wśród osób po 65. roku życia niestosujących szczepionek. Należy jednak podkreślić, że w tym przypadku nie analizowano zależności pomiędzy wiekiem badanych a sprawnością funkcji poznawczych, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki. Smith i wsp. (1993) zaobserwowali natomiast obniżenie zdolności koncentracji uwagi wśród chorych zarażonych wirusem grypy typu B, przy braku widocznych deficytów w zakresie innych procesów poznawczych, np. pamięci, koordynacji wzrokowo-ruchowej oraz myślenia abstrakcyjnego.

Grypa może wpływać na osłabienie funkcji poznawczych również poprzez liczne powikłania ze strony poszczególnych układów: oddechowego (np. zaostrzenie astmy), układu sercowo-naczyniowego (choroby naczyniowe mózgu, wylewy podpajęczynówkowe, zawał serca), układu nerwowego (nasilenie częstości występowania napadów padaczkowych, poinfekcyjne zapalenie mózgu i opon mózgowych, encefalopatie, polineuropatie, zwiększenie liczby przypadków zespołu parkinsonowskiego, zespół Guillaina-Barrégo, ostre psychozy, schizofrenia) (Yoshikawa i wsp. 2001; Lavallée i wsp. 2002; Brydak

2009a). Opisane powikłania diagnozowane są także u wcześniej zdrowych osób. Należy pamiętać, że wirus grypy jest dość rzadko wykrywany w tkankach poza układem oddechowym. Powikłania o odległej lokalizacji są przeważnie wynikiem reakcji immunologicznych, a nie uszkadzającego komórki działania samego wirusa (Brydak 2009a; Lee i wsp. 2010).

Togashi i wsp. (2000) oraz Amin i wsp. (2008) podają, że częstym następstwem grypy (głównie wśród dzieci) bywa zapalenie mózgu. Prawdopodobieństwo licznych zmian neurologicznych jest większe u młodszych pacjentów (poniżej 2. roku życia). W literaturze są one łączone z ostrym charakterem grypy, a nie procesami poinfekcyjnymi (Michałowicz i Ślenzak 1982; Szenborn 2008). Śmiertelność w tych przypadkach jest wysoka (Brydak 2009a). Zjawisko to dotyczy zarówno wirusów grypy typu A, jak i typu B (Newland i wsp. 2003). Zagadnienie to wydaje się istotne, ponieważ wieloletnie badania naukowe udowodniły, że dzieci są najsukuczniejszym i najsprawniejszym źródłem rozprzestrzeniania infekcji grypowej (Brydak 2009b). Zarejestrowano również wzrost liczby encefalopatii i zapaleń mózgu po zakażeniu podtypem wirusa grypy A/H3N2/ (wirus grypy A/H3N2/ izolowano nie tylko z wymazu z gardła, lecz również z płynu mózgowo-rdzeniowego pacjentów) (Yoshikawa i wsp. 2001).

Grypa a procesy pamięciowe

Nie ma prac wskazujących na udział infekcji grypowej w deterioracji procesów pamięciowych. Na podstawie badań Marsland i wsp. (2008) można jednak wysnuć wniosek o współwystępowaniu tych zjawisk. Cytowani autorzy potwierdzają wpływ nieznacznie nasilonych zmian zapalnych na redukcję objętości hipokampa, a w ich następstwie na osłabienie procesów pamięciowych (przebadano 76 osób w wieku 30–54 lat). Mechanizm opisywanych przez autorów procesów nie został wyjaśniony. Wiadomo jednak, że receptory dla cytokin prozapalnych: interleukiny 1 (IL-1), IL-2, IL-6 i czynnika martwicy nowotworu α (*tumor necrosis factor* α – TNF- α ; kachektyna), są obecne w obrębie struktur wzgórza i hipokampa, a IL-1, IL-6 i TNF są w sposób ciągły wytwarzane w niewielkich stężeniach w neuronach i gleju. Ponadto neuroprzekazniki OUN wpływają na syntezę i wydzielanie cytokin. Noradrenalina stymuluje sekrecję IL-6 z astrocytów, a na powierzchni komórek układu odpornościowego znajdują się receptory dla neuroprzekaz-

ników (noradrenaliny, dopaminy, adrenaliny, acetylocholino, serotoniny, kwasu γ -aminomasłowego i endorfin (Cubała i wsp. 2006). Wpływ układu immunologicznego na funkcje poznawcze wydaje się zatem bezsprzeczny, jednakże ciągle brakuje dokładnego wyjaśnienia mechanizmów zachodzących pomiędzy tymi zjawiskami.

Przytoczone powyżej badania wydają się istotne, ponieważ od kilkudziesięciu lat wiadomo, iż uszkodzenie okolic hipokampa w półkuli dominującej powoduje upośledzenie uczenia się, przechowywania w pamięci i rozpoznawania materiału werbalnego eksponowanego wzrokowo lub słuchowo (Łuria 1976). Z kolei resekcja płata skroniowego w półkuli niedominującej prowadzi do trudności w opanowaniu materiału niewerbalnego, eksponowanego wzrokowo i słuchowo (Thoma i wsp. 2009). Głębokość deficytu zależy m.in. od rozmiaru uszkodzenia struktur w obrębie przyśrodkowej powierzchni płatów skroniowych (Bird i Burgess 2008; Hoffman i wsp. 2009).

W dalszej części artykułu przytoczone zostaną prace potwierdzające związek infekcji wirusem grypy z dysfunkcjami pamięci operacyjnej. Ma ona zasadnicze znaczenie dla prawidłowego przebiegu i integracji złożonych procesów poznawczych, tzw. funkcji wykonawczych (planowanie, myślenie koncepcyjne, rozwiązywanie problemów, orientacja i podejmowanie decyzji w sytuacjach złożonych), a także dla świadomości relacji jednostki z otoczeniem, jej zachowań społecznych i adaptacyjnych (Lukowski i wsp. 2010).

Infekcje wirusem grypy a choroby psychiczne i neurodegeneracyjne

Badania epidemiologiczne podkreślają związek pomiędzy niektórymi chorobami neuropsychiatrycznymi a infekcjami wirusowymi (Beraiki i wsp. 2005). Procesy zapalne (zarówno o ostrym, jak i przewlekłym charakterze) mogą mieć wpływ na funkcjonowanie rozwijającego się mózgu, powstawanie chorób neurodegeneracyjnych oraz prawdopodobnie ujawnianie się niektórych chorób psychicznych (Wärnberg i wsp. 2009).

Schizofrenia

Pomimo istnienia wielu dowodów potwierdzających, że zakażenie wirusem grypy jest przyczyną wad wrodzonych płodu, nie jest jasne, czy istnieje taka zależność pomiędzy prenatalną ekspozycją na grypę a późniejszym rozwojem schi-

zofrenii. Wykazano, że dzieci matek, które przebyły infekcją grypową w I trymestrze ciąży, są znacznie częściej zagrożone wystąpieniem schizofrenii i zaburzeń ze spektrum schizofrenii w wieku dorosłym (Brown i wsp. 2004; Ellman i wsp. 2009). W pracy Browna i wsp. (2009) podkreślono współwystępowanie prenatalnych infekcji wirusem grypy oraz toksoplazmozy z osłabieniem pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych w grupie 26 chorych z rozpoznaniem schizofrenii [wykorzystano test sortowania kart z Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test* – WCST), test kreślenia drogi Reitana A i B (*Trail Making Test A & B* – TMT), test płynności figuralnej Ruffa (*Ruff Figural Fluency Test*) oraz powtarzanie cyfr wspak z testu WAIS-R D. Wechslera). Związek infekcji grypą z dysfunkcjami pamięci operacyjnej wykazano również w modelu zwierzęcym (Asp i wsp. 2009). Wyniki przedstawione w cytowanych pracach wydają się potwierdzać neurorozwojową hipotezę etiologii schizofrenii oraz negatywny wpływ infekcji wirusowych na funkcje poznawcze zależne od płata czołowego. Pojawia się jednak pytanie, czy patogenny wpływ zapalenia dotyczy specyficznych funkcji poznawczych (w tym ocenianej pamięci operacyjnej), czy też ma on charakter uogólniony i mało wybiórczy. Pozostaje ono nadal bez odpowiedzi.

Choroby neurodegeneracyjne

W coraz liczniejszych badaniach podkreśla się wpływ cytokin prozapalnych na etiologię chorób neurodegeneracyjnych (Bermejo i wsp. 2008; Bonotis i wsp. 2008; Tan i wsp. 2008; Iadecola 2010; Kamer 2010). Dostępne są jednak prace niepotwierdzające tych doniesień, np. Ray i wsp. (2007). Z badań Holmesa i wsp. (2009) wynika, że zarówno ostre, jak i przewlekłe zapalenia systemowe wzmagają deficyty poznawcze wśród pacjentów z chorobą Alzheimera (*Alzheimer's disease* – AD). Opisywane zjawisko powiązane jest z nadmierną produkcją w układzie odpornościowym TNF- α . Wśród badanych osób z AD przebycie ostrej infekcji zapalnej dwukrotnie zwiększało zakres deficytów poznawczych ocenianych w ciągu 6 miesięcy (współwystępowanie objawów ostrej i przewlekłej infekcji podnosiło wymieniony wskaźnik do 10). Deterioracja poznawcza obserwowana była niezależnie od wieku chorych, nasilenia prezentowanych przed badaniem objawów oraz zastosowanego leczenia. Zdaniem Schwartz i wsp. (2010) komórki układu odpornościowego [komórki T – CD4(+) T oraz monocyty

krwi obwodowej] odgrywają rolę w redukcji lokalnych procesów zapalnych w OUN, co może mieć znaczenie w zatrzymaniu progresji AD. Podobne do opisywanych zmiany zauważono w przypadku łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (*mild cognitive impairment* – MCI) (Bermejo i wsp. 2008). Opisywano również zwiększenie stężenia cytokin: IL-6, TNF- α , IL-1 β i IL-2, w osoczu, płynie mózgowo-rdzeniowym i tkankach mózgu u chorych na pogrypową encefalopatię oraz zapalenie mózgu (Ichiyama i wsp. 2003).

Inne stany zapalne a funkcje poznawcze

Ze względu na niewielką liczbę prac oceniających powiązania grypy z procesami poznawczymi przedstawiono poniżej kilka wybranych stanów chorobowych, w przypadku których udowodniono negatywny wpływ nieswoistych procesów zapalnych na sprawność poznawczą chorych.

Hospitalizacja i zabiegi chirurgiczne

U osób po 65. roku życia hospitalizowanych z powodu zaostrzeń choroby oraz stanów zagrażających życiu obserwuje się obniżenie sprawności funkcji poznawczych (dane uzyskane w latach 1994–2007 od 2929 osób). Hospitalizacja związana była z 40-procentowym wzrostem ryzyka pogorszenia funkcji poznawczych i rozwoju demencji. Za pogorszenie sprawności umysłowej może odpowiadać systemowe zapalenie związane z zaostrzeniem różnych chorób przewlekłych oraz hipoksemia, hipotensja, rozregulowanie gospodarki glukozą lub zastosowanie leków analgetycznych (Ehlenbach i wsp. 2010). Osłabienie efektywności funkcji poznawczych po przebytych zabiegach operacyjnych również tłumaczy się procesami zapalnymi w OUN (przede wszystkim w rejonie hipokampa) (Wan i wsp. 2007; Cibelli i wsp. 2010). Podobne zmiany obserwowano wśród pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi (w badaniach na modelach zwierzęcych stwierdzono zmiany neurodegeneracyjne struktur hipokampa, hamowanie neurogenezy w zakręcie zębatym hipokampa, a także zmniejszenie długości i liczby rozgałęzień dendrytów wierzchołkowych komórek piramidowych regionu CA3 hipokampa (Fuchs i Flügge 2002). W tych przypadkach mogą być one następstwem działania czynników stresowych u osób z predyspozycją genetyczną (Campbell i MacQueen 2004). Sheline i wsp. (2003) wykazali, że zmniejszenie objętości

hipokampa koreluje z długością trwania nielezionej depresji.

Infekcyjne zapalenie wsierdzia

Objawy neurologiczne obecne są również u pacjentów po przebytych infekcyjnym zapaleniu wsierdzia (IZW, *infectious endocarditis*). Mogą mieć one patogenezę zatorową, infekcyjno-toksyczną lub też mieszaną. Do najczęściej spotykanych zaburzeń należą: udar niedokrwienny, przejściowy atak niedokrwienny (*transient ischaemic attack* – TIA), zapalenie opon mózgowych, toksyczna encefalopatia, drgawki, bóle głowy, krwotok domózgowy, ropień mózgu. Opisywane są także zaburzenia psychiczne, takie jak: zaburzenia świadomości, stupor, psychozy oraz osłabienie funkcji poznawczych (Słosarczyk i Róg 2005). Wpływ zapalenia na funkcje poznawcze wykazano również w przypadku pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (*obstructive sleep apnea* – OSA) (Haensel i wsp. 2009).

Choroby przewlekłe

Zaburzenia funkcji poznawczych obserwowane są także w przypadku długotrwałych infekcji. Dróżdż i wsp. (2008) opisują w przebiegu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (PZW C) osłabienie procesów uwagi, szybkości przetwarzania informacji, pamięci świeżej, pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, spadek sprawności psychomotorycznej, znaczną męczliwość poznawczą, niską odporność na dystraktory oraz trudność w równoczesnym wykonywaniu kilku czynności. Zdaniem autorów, PZW C jest związane z istotnym niekorzystnym wpływem na funkcje poznawcze u co najmniej 20–30% pacjentów we wszystkich grupach wiekowych. Profil tych deficytów wskazuje na możliwość występowania dysfunkcji zarówno korowych, jak i podkorowych. U pacjentów z PZW C stwierdzono obecność wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) w OUN oraz cechy replikacji. Negatywny bezpośredni wpływ HCV na metabolizm neuronów jest porównywalny z wpływem HIV (Forton i wsp. 2001). W tej grupie chorych obserwuje się często zespół przewlekłego zmęczenia (*chronic fatigue syndrome* – CFS; 50–67% pacjentów) (McDonald i wsp. 2002), zaburzenia depresyjne (30% pacjentów) oraz zaburzenia lękowe (25% chorych). Wymienione zaburzenia psychiczne korelują z istotnym pogorszeniem jakości życia pacjentów z PZW C (Dróżdż i wsp. 2008). Sze-

reg przewlekłych infekcji powiązanych z nieznacznym wzrostem wskaźników zapalenia także zwiększa ryzyko rozwoju AD. W tej grupie wymienia się: miażdżycę tętnic, zapalenie przyzębia, cukrzycę, nadwagę, a także palenie papierosów (Holmes i wsp. 2009).

Podsumowanie

Podkreślono kilkakrotnie brak szeroko prowadzonych badań oceniających powiązania pomiędzy grypą a funkcjami poznawczymi. Na podstawie dokonanego przeglądu literatury można z dużą ostrożnością wysunąć hipotezę mówiącą o istnieniu takiej zależności. Nadal brakuje jednak odpowiedzi na kilka zasadniczych pytań: czy ewentualne związki mają charakter specyficzny, czy też odzwierciedlają ogólne prawidłowości będące następstwem infekcji/zapalenia o różnej etiologii oraz jaki jest charakter wspomnianych deficytów poznawczych – przejściowy czy utrzymujący się.

Piśmiennictwo

- Alley DE, Crimmins EM, Karlamangla A, et al. Inflammation and rate of cognitive change in high-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 50-55.
- Amin R, Ford-Jones E, Richardson SE, et al. Acute childhood encephalitis and encephalopathy associated with influenza: a prospective 11-year review. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 390-395.
- Asp L, Beraki S, Kristensson K, et al. Neonatal infection with neurotropic influenza A virus affects working memory and expression of type III Nrg1 in adult mice. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 733-741.
- Balcan D, Hu H, Goncalves B, et al. Seasonal transmission potential and activity peaks of the new influenza A(H1N1): a Monte Carlo likelihood analysis based on human mobility. *BMC Med* 2009; 7: 45.
- Beraki S, Aronsson F, Karlsson H, et al. Influenza A virus infection causes alterations in expression of synaptic regulatory genes combined with changes in cognitive and emotional behaviors in mice. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 299-308.
- Bermejo P, Martín-Aragón S, Benedí J, et al. Differences of peripheral inflammatory markers between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Immunol Lett* 2008; 117: 198-202.
- Bird CM, Burgess N. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 182-194.
- Bonotis K, Krikki E, Holeva V, et al. Systemic immune aberrations in Alzheimer's disease patients. *J Neuroimmunol* 2008; 193: 183-187.
- Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 774-780.
- Brown AS, Vinogradov S, Kremen WS, et al. Prenatal exposure to maternal infection and executive dysfunction in adult schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 683-690.
- Brydak L. Grypa i jej powikłania. *Terapia – Pneumonologia* 2009a.
- Brydak L. Konfrontacja z grypą. *Przew Lek* 2009b; 1: 226-230.

13. Campbell S, MacQueen G. The role of hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 417-426.
14. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol* 2010; 68: 360-368.
15. Cubała WJ, Godlewska B, Trzonkowski P, Landowski J. Indicators of the persistent pro-inflammatory activation of the immune system in depression. *Psychiatr Pol* 2006; 40: 431-444.
16. Dik MG, Jonker C, Hack CE, et al. Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons. *Neurology* 2005; 64: 1371-1377.
17. Dróżdż W, Halota W, Palewicz E i wsp. Zaburzenia funkcji poznawczych u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2008; 3: 126-132.
18. Ehlenbach WJ, Hough CL, Crane PK, et al. Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. *JAMA* 2010; 303: 763-770.
19. Ellman LM, Yolken RH, Buka SL. Cognitive functioning prior to the onset of psychosis: the role of fetal exposure to serologically determined influenza infection. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 1040-1047.
20. Forton DM, Allsop JM, Main J, et al. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001; 358: 38-39.
21. Fuchs E, Flügge G. Social stress in tree shrews: effect on physiology, brain function and behavior of subordinate individuals. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73: 247-258.
22. Grabowski ML, Brydak LB. Grypa i zachorowania grypopodobne w województwie śląskim w latach 2000-2005. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2006; 123: 223-226.
23. Haensel A, Bardwell WA, Mills PJ. Relationship between inflammation and cognitive function in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2009; 13: 35-41.
24. Hoffman P, Jefferies E, Ehsan S, et al. Selective short-term memory deficits arise from impaired domain-general semantic control mechanisms. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 2009; 35: 137-156.
25. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73: 768-774.
26. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 287-296.
27. Ichiyama T, Endo S, Kaneko M, et al. Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. *Pediatr Int* 2003; 45: 734-736.
28. Kamer AR. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology* 2010; 74: 1157-1158.
29. Lavallée P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, et al. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 2002; 33: 513-518.
30. Lau L, Lau Y, Lau YH. Prevalence and correlates of influenza vaccination among non-institutionalized elderly people: an exploratory cross-sectional survey. *Int J Nurs Stud* 2009; 46: 768-777.
31. Lee N, Wong CK, Chan PK, et al. Acute encephalopathy associated with influenza A infection in adults. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 139-142.
32. Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci* 2010; 13: 54-70.
33. Łuria AR. Podstawy neuropsychologii. PZWL, Warszawa 1976.
34. Marsland AE, Gianaros PJ, Abramowitch SM, et al. Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 484-490.
35. McDonald J, Jayasuriya J, Bindley P, et al. Fatigue and psychological disorders in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 171-176.
36. Michałowicz R, Ślęzak J. Choroby układu nerwowego dzieci i młodzieży. PWN, Warszawa 1982.
37. Newland JG, Romero JR, Varman M, et al. Encephalitis associated with influenza B virus infection in 2 children and a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2003; 36: e87-95.
38. Ray S, Britschgi M, Herbert C, et al. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat Med* 2007; 13: 1359-1362.
39. Rybicka K, Brydak L. Encefalopatia i zapalenie mózgu – powikłania po infekcjach grypowych wirusem A i B. *Pol Merk Lek* 2005; XIX(112): 501-505.
40. Schwartz M, Shechter R. Systemic inflammatory cells fight off neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 405-410.
41. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1516-1518.
42. Smith AP, Thomas M, Brockman P, et al. Effect of influenza B virus infection on human performance. *BMJ* 1993; 306: 760-761.
43. Straumanis JP, Tapia MD, King JC. Influenza B infection associated with encephalitis: treatment with oseltamivir. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 173-175.
44. Strach M. Szczepienie przeciwko grypie u osób w podeszłym wieku. *Gerontologia Polska* 2009; 17: 103-105.
45. Szenborn L. Postępy w chorobach zakaźnych dzieci w 2007 roku. *Medycyna Praktyczna. Pediatria* 2008; 5: 34.
46. Szenborn L, Kuchar E. Jak rozmawiać z pacjentem o szczepieniach przeciwko grypie sezonowej i pandemicznej? *Przew Lek* 2009; 5: 6-14.
47. Ślosarczyk M, Róg TM. Objawy neuropsychiatryczne jako przejaw infekcyjnego zapalenia wsierdza. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2005; 14: 33-36.
48. Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology* 2008; 70: 1222-1223.
49. Teunissen CE, van Boxtel MP, Bosma H, et al. Inflammation markers in relation to cognition in a healthy aging population. *J Neuroimmunol* 2003; 134: 142-150.
50. Togashi T, Matsuzono Y, Narita M. Epidemiology of influenza-associated encephalitis-encephalopathy in Hokkaido, the northernmost island of Japan. *Pediatr Int* 2000; 42: 192-196.
51. Thoma R, Monnig M, Hanlon FM, et al. Hippocampus volume and episodic memory in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15: 182-196.
52. Wan Y, Xu J, Ma D, et al. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology* 2007; 106: 436-443.
53. Wärnberg J, Gomez-Martinez S, Romeo J, et al. Nutrition, inflammation, and cognitive function. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1153: 164-175.
54. Yoshikawa H, Yamazaki S, Watanabe T, Abe T. Study of influenza-associated encephalitis/encephalopathy in children during the 1997 to 2001 influenza seasons. *J Child Neurol* 2001; 16: 885-890.