

Νευρογνωσιακές διαταραχές σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV)

Ιωάννης Νικολαΐδης¹, Παναγιώτης Ιωαννίδης¹, Συμεών Μεταλλίδης², Δημήτρης Καρακώστας¹
1B Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ, 2 Τμήμα Λοιμώξεων Α΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ

Περίληψη

Η εισαγωγή της αντιρετροϊκής θεραπείας υψηλής δραστηριότητας (HAART) στη θεραπευτική της HIV λοίμωξης, οδήγησε στη μετατροπή ενός θανατηφόρου νοσήματος σε μια χρόνια νόσο και διαφοροποίησε τις κλινικές μορφές των νευρογνωσιακών διαταραχών που εκδηλώνονται στους οροθετικούς ασθενείς. Παρά τη μείωση της συχνότητας της HIV άνοιας, πιο ήπιες μορφές νευρογνωσιακών διαταραχών παρουσιάζονται πλέον συχνότερα, ακόμη και σε ασθενείς χωρίς ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο. Οι νευρογνωσιακές διαταραχές περιλαμβάνουν τρεις κατηγορίες αναλόγως της βαρύτητας των συμπτωμάτων: την ασυμπτωματική νευρογνωσιακή ανεπάρκεια, την ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή και την άνοια σχετιζόμενη με τον HIV. Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση νευρογνωσιακών διαταραχών αποτελούν ανοσολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον ιό, λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C και γενετικοί παράγοντες του ξενιστή. Οι κλινικές εκδηλώσεις των ασθενών περιλαμβάνουν διαταραχή της μνήμης και της ψυχοκινητικότητας, κινητικές διαταραχές και καταθλιπτικό συναίσθημα. Η διάγνωση γίνεται κλινικά με την ανίχνευση γνωστικού ελλείμματος και τον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων στις οποίες θα μπορούσε να αποδοθεί το γνωσιακό έλλειμμα. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει άλλες καταστάσεις που συμβαίνουν κατά τη πορεία της HIV λοίμωξης και εκδηλώνονται με γνωσιακές διαταραχές, όπως οι λοιμώξεις του ΚΝΣ, κακοήθειες, νευροεκφυλιστικά νοσήματα, θεραπευτικές διαταραχές, ενδοκρινικές διαταραχές και κατάχρηση τοξικών ουσιών. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των νευρογνωσιακών διαταραχών που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη, συνίσταται στην αποτελεσματική αντιρετροϊκή αγωγή με την μέγιστη διεισδυτικότητα στο ΚΝΣ.

Λέξεις κλειδιά: HIV άνοια, HIV νευρογνωσιακές διαταραχές, HIV νευρολογικές επιπλοκές

Neurocognitive disorders in HIV infected patients

John Nikolaidis¹, Panagiotis Ioannidis¹, Symeon Metallidis², Dimitrios Karacostas¹
1 B Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, 2 Infectious Diseases Section, A Internal Medicine Department, AHEPA University Hospital, Thessaloniki

Abstract

The initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in the management of HIV infection has led to an increase in survival and altered the spectrum of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). Although HAART reduced the incidence of HIV-associated dementia, HAND now typically presents in more subtle forms of cognitive impairment, even among patients with viral suppression. Depending on the severity of symptoms, cognitive deficits can be classified into three conditions: 1) asymptomatic neurocognitive impairment (ANI), 2) HIV-associated mild neurocognitive disorder (MND), and 3) HIV-associated dementia (HAD). Risk factors for HIV-associated neurocognitive disorders include HIV disease factors, coinfection with hepatitis C virus, and host genetic factors. The clinical symptoms of these patients are characterized by memory and psychomotor speed impairment, movement disorders and depressive symptoms. The diagnosis is made by the clinical detection of cognitive impairment with the exclusion of other possible causes that could cause such impairment. The differential diagnosis includes other conditions that cause cognitive impairment in the context of HIV infection such as, CNS infections, malignancies, neurodegenerative diseases, nutritional deficiencies, endocrine disorders and substance use, all of which are common in HIV infected patients. Treatment of HIV neurocognitive disorders is based on novel antiretroviral regimens which seem to have an optimized central nervous system penetration effectiveness degree.

Key words: HIV dementia, HIV neurocognitive disorders, HIV neurological disorders

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περισσότεροι από 35 εκατομμύρια άνθρωποι σε ολόκληρο τον κόσμο είναι φορείς του ιού της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV) σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Από την αρχή της επιδημίας έγινε γνωστό ότι ο HIV προσβάλλει το νευρικό σύστημα και σε 10-20% των οροθετικών ασθενών αποτελεί τη πρώτη εκδήλωση. Επίσης 50-70% των ασθενών αναπτύσσουν νευρολογική νόσο κατά την πορεία της HIV νόσου ενώ οι περισσότεροι ασθενείς (80-90%) έχουν νευροπαθολογοανατομικά ευρήματα¹⁻². Στις πιο κοινές νευρολογικές επιπλοκές περιλαμβάνονται οι HIV-σχετιζόμενες νευρογνωσιακές διαταραχές.

ΚΑΤΑΤΑΞΗ-ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Η πρώτη λεπτομερής περιγραφή του συνδρόμου της άνοιας σε ασθενή με AIDS έγινε από την Navia και συνεργάτες το 1986 και βασίστηκε σε μια αναδρομική μελέτη ασθενών που απεβίωσαν από AIDS³⁻⁴. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν τον όρο "άνοια σχετιζόμενη με AIDS" (AIDS Dementia Complex) για να περιγράψουν το σύνδρομο που χαρακτηρίζονταν από γνωστική έκπτωση, κινητικές και συμπεριφορικές διαταραχές.

Το 1990 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας πρότεινε τον όρο "HIV σχετιζόμενη άνοια" (HIV Related Dementia) στηριζόμενος στα καθορισμένα διαγνωστικά κριτήρια για τον ορισμό της άνοιας από το ICD-10⁵. Τα κριτήρια αυτά περιλάμβαναν: διαπιστωμένη έκπτωση μνήμης καθώς και των νοητικών λειτουργιών, μόλυνση από τον HIV, και απουσία άλλης πιθανής αιτιολογίας ή/και θόλωσης της συνείδησης. Σε αντίθεση με τα κριτήρια της άνοιας έτσι όπως περιγράφονται στο ICD-10, στην HIV σχετιζόμενη άνοια η έκπτωση της μνήμης δεν είναι απαραίτητο να επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες, μπορεί όμως να υπάρχουν κινητικές διαταραχές, ενώ αφασία, απραξία, αγνωσία δεν είναι συνήθεις. Επιπρόσθετα θα πρέπει η συμπτωματολογία του ασθενούς να υπάρχει τουλάχιστον ένα μήνα.

Το 1991 η Αμερικάνικη Ακαδημία Νευρολογίας (AAN) εισήγαγε τον όρο "HIV σχετιζόμενο γνωστικό κινητικό σύμπλοκο" (HIV cognitive motor complex)⁶, ο οποίος περιλαμβάνει δύο μεγάλες κατηγορίες: την "HIV σχετιζόμενη άνοια" εάν στο σύνδρομο κυριαρχεί το γνωστικό έλλειμμα, και την "HIV σχετιζόμενη μνηστική διαταραχή" εάν στο σύνδρομο κυριαρχεί η κινητική διαταραχή, με στόχο τον καλύτερο χαρακτηρισμό της γνωσιακής δυσλειτουργίας⁶. Τα διαγνωστικά κριτήρια που έπρεπε να πληρεί ο ασθενής ήταν τα ακόλουθα:

1. Αντικειμενική έκπτωση σε τουλάχιστον δυο γνωστικά πεδία (π.χ μνήμη, προσοχή, γλώσσα, ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών)
2. Έκπτωση στις δραστηριότητες της καθημερινότητας (activities of daily living)
3. Κινητική διαταραχή ή διαταραχή στο συναίσθημα ή αλληλαγία στην συμπεριφορά

4. Απουσία θόλωσης της συνείδησης (clouding of consciousness)

5. Αποκλεισμός εναλλακτικής νευρολογικής νόσου.

Το 2007 η ομάδα εργασίας από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών (United States National Institutes of Health) εξέδωσε ένα σύστημα ταξινόμησης, που είχε προταθεί αρχικά από το HIV Neurobehavioral Research Center του πανεπιστημίου της Καλιφόρνια⁷ για την πιο εξειδικευμένη ταξινόμηση των νευρογνωσιακών διαταραχών με στόχο την διευκόλυνση της διάγνωσης τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο. Τα κριτήρια αυτά, γνωστά και ως "Frascati criteria", χρησιμοποιούνται ευρέως. Ο όρος HIV-νευρογνωσιακές διαταραχές (HIV-neurocognitive disorders) σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά, περιλαμβάνει τρεις κλινικές οντότητες που εκδηλώνονται στους οροθετικούς ασθενείς:

- Ασυμπτωματική νευρογνωσιακή ανεπάρκεια (asymptomatic neurocognitive impairment-ANI)
- Ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή (mild neurocognitive disorder-MND)
- Άνοια σχετιζόμενη με τον HIV (HIV associated dementia-HAD)

Οι ορισμοί των ανωτέρω καταστάσεων αποκλείουν τις λοιμώξεις του ΚΝΣ ή τα νεοπλασμάτα, κάποια άλλη νευρολογική νόσο ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, ή την πιθανότητα ύπαρξης κάποιας άλλης υποκείμενης κλινικής κατάστασης που να εξηγεί τα γνωστικά ελλείμματα.

Τα κριτήρια Frascati υπερέχουν των προηγούμενων από την Αμερικάνικη Ακαδημία Νευρολογίας ως προς την ευαισθησία και την ακρίβεια και επιτρέπουν την αναγνώριση και ηπιότερων νευρογνωσιακών διαταραχών.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ/ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Ο ιός της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV) πιστεύεται ότι εισέρχεται στο ΚΝΣ κατά τη διάρκεια της πρωτολοίμωξης⁸. Η θεωρία που επικρατεί για την εισβολή του ιού στο ΚΝΣ, γνωστή ως "Δούρειος Ιππος", είναι ότι μολυσμένα μονοκύτταρα και μακροφάγα του περιφερικού αίματος μεταφέρουν τον ιό στον εγκέφαλο διασχίζοντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η διαδικασία αυτή συμβαίνει εντός 1-2 εβδομάδων μετά την είσοδο του ιού στη συστηματική κυκλοφορία⁸⁻⁹. Με την χρήση μεθόδων in situ υβριδισμού και ανοσοϊστοχημείας διαπιστώθηκε ότι τα κύτταρα του εγκεφάλου που μολύνονται από τον HIV είναι τα μακροφάγα, τα μικρογλοβιακά, τα πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα και τα αστροκύτταρα¹⁰. Τα κύτταρα της μικρογλοβίας και τα μακροφάγα αποτελούν κέντρα αναπαραγωγής του ιού στο ΚΝΣ¹¹.

Η γνωστική έκπτωση που μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της HIV λοίμωξης είναι αποτέλεσμα νευρωνικής βλάβης, είτε λόγω της νευροτοξικής δράσης που ασκούν οι πρωτεΐνες του ιού, είτε λόγω της ενεργοποίησης των μακροφάγων ή των μικρογλοβιακών κυτ-

τάρων και /ή την παραγωγή κυτταροκινών και χημειοκινών¹². Η παρουσία του ιού μέσα στο ΚΝΣ, μέσω των πρωτεϊνών του και των μόλυσμένων από τον ιό κυττάρων επάγει μια χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία με παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου, κινολονικού οξέως και αραχιδονικού οξέως. Η παραγωγή αυτών των νευροτοξινών οδηγεί σε διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας των νευρικών κυττάρων με αποτέλεσμα την απορύθμιση των νευρικών δομών με επακόλουθη συνέπεια την απώλεια των νευρικών κυττάρων. Η μόλυνση των αστροκυττάρων προάγει αυτή τη διαδικασία και τελικά με την πάροδο του χρόνου οδηγεί σε εγκεφαλική ατροφία¹³.

Στις βιοψίες εγκεφάλων των ασθενών με AIDS και άνοια που απεβίωσαν διαπιστώθηκαν χαρακτηριστικές αλληλαγές στη λευκή ουσία και απομυελίνωση, μικρογλοιακά οζίδια, πολυπύρρνα γιγαντοκύτταρα και περιαγγειακές διηθήσεις¹⁴.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η ακριβής επίπτωση των νευρογνωσιακών διαταραχών στην HIV λοίμωξη είναι δύσκολο να καθοριστεί, καθώς μπορεί να συνυπάρχουν κλινικές οντότητες που είναι συχνές σε ασθενείς με AIDS, όπως είναι οι ευκαιριακές λοιμώξεις και τα νεοπλάσματα του ΚΝΣ, η κόπωση ή η κατάθλιψη.

Τα τελευταία 17 χρόνια από την εισαγωγή της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής στη θεραπευτική της HIV λοίμωξης, η επίπτωση των σοβαρότερων νευρογνωσιακών διαταραχών, περιλαμβανομένου του συμπλόκου AIDS – άνοιας (ADC), ή αλλιώς HIV σχετιζόμενη άνοια (HAD), μειώθηκε δραματικά¹⁵. Ωστόσο η επίπτωση των ηπιότερων νευρογνωσιακών διαταραχών φαίνεται να παραμένει υψηλή ακόμη και σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή¹⁶. Ανεξάρτητα από το στάδιο της HIV νόσου ή τη λήψη αντιρετροϊκής αγωγής, οι νευρογνωσιακές διαταραχές εξακολουθούν να εμφανίζονται συχνά σε HIV οροθετικούς ασθενείς¹⁷⁻¹⁸.

Παρόλο που οι νευρογνωσιακές διαταραχές στην HIV λοίμωξη δεν φαίνεται να μπορούν να προληφθούν με την χορήγηση συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής, η χορήγηση αυτής φαίνεται να επηρεάζει το πρότυπο της νευρογνωσιακής έκπτωσης και ενδεχομένως να επιβραδύνει την εξέλιξη σε άνοια, όπως έδειξε μια μελέτη που είχε ως στόχο να καθορίσει την επίπτωση και το πρότυπο της νευρογνωσιακής έκπτωσης στην προ- και μετά HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) εποχή¹⁹. Σε αυτή τη μελέτη η επίπτωση του νευρογνωσιακού ελλείμματος ήταν περίπου ίδια στους ασθενείς που βρίσκονταν σε μονοθεραπεία και σε αυτούς που βρίσκονταν σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή, όμως το πρότυπο του ελλείμματος ήταν διαφορετικό.

Η εκδήλωση νευρογνωσιακών διαταραχών στους οροθετικούς ασθενείς εξαρτάται από διάφορους παράγοντες που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη, άλλες

συννοσηρότητες και πιθανώς από γενετικούς παράγοντες του ξενιστή.

Στην προ- συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγή- εποχή, οι νευρογνωσιακές διαταραχές παρουσιάζονταν συνήθως σε προχωρημένη νόσο²⁰ και το επίπεδο του ιικού φορτίου στο ENY σχετιζόταν με την βαρύτητα του νευρογνωσιακού ελλείμματος²¹. Στην HAART εποχή όμως η συσχέτιση αυτή δεν είναι ξεκάθαρη. Ούτε το ιικό φορτίο, τόσο στο πλάσμα, όσο και στο ENY, ούτε το επίπεδο των CD4 T λεμφοκυττάρων φαίνεται να σχετίζεται με τον κίνδυνο εκδήλωσης νευρογνωσιακών διαταραχών²²⁻²³.

Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι πιθανώς οι διάφοροι υπότυποι του ιού, που ενδεχομένως να είναι περισσότερο νευροτρόποι από κάποιους άλλους, πιθανώς να προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης νευρογνωσιακών διαταραχών²⁴⁻²⁶.

Οι ασθενείς με HIV λοίμωξη συχνά παρουσιάζουν συννοσηρότα με τον ιό της ηπατίτιδας Β και C. Η συλλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C έχει αναγνωριστεί ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για γνωσιακή έκπτωση, πιθανόν λόγω της νευροτοξικής δράσης του ιού²⁷⁻²⁸. Οι ασθενείς με συλλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα νευρογνωσιακής έκπτωσης συγκριτικά με αυτούς που πάσχουν μόνο από τον HIV²⁹.

Ανάμεσα στις συννοσηρότητες που παρουσιάζουν οι οροθετικοί ασθενείς είναι η χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών ουσιών και η κατάχρηση αλκοόλ. Η ενδοφλέβια χρήση τοξικών ουσιών αυξάνει τον κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας C, όμως αποτελεί και από μόνη της παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση άνοιας μέσω ανοσοολογικών μηχανισμών³⁰.

Καθώς ο πληθυσμός των οροθετικών ασθενών γηράσκει, πλέον χάρη την αντιρετροϊκή αγωγή υψηλής δραστηριότητας (HAART), προσβάλλεται και από άλλες παθήσεις, όπως η αναιμία, η καρδιοαγγειακή νόσος και διαταραχές του μεταβολισμού, που φαίνεται να σχετίζονται με γνωσιακές διαταραχές³¹⁻³³. Η μεγαλύτερη ηλικία, και κυρίως η ηλικία άνω των 50 ετών είναι παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση άνοιας²⁷.

Από τους γενετικούς παράγοντες του ξενιστή έχουν βρεθεί πολυμορφισμοί διαφόρων γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη της HIV σχετιζόμενης άνοιας, χωρίς όμως να επιβεβαιωθεί η συσχέτιση αυτών των πολυμορφισμών σε ευρείες μελέτες σύνδεσης γονιδιώματος (GWAS)³⁴.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Προ της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (HAART) εποχή, 20-30% των οροθετικών ασθενών με προχωρημένη HIV νόσο παρουσίαζαν συμπτώματα άνοιας³⁵. Η επίπτωση της HIV σχετιζόμενης άνοιας μετά την ευρεία χρήση της HAART έχει μειωθεί δραματικά, ωστόσο 40% των οροθετικών ασθενών υποφέρει από κάποια μορφή γνωσιακής διαταραχής^{7, 36-37}, η οποία επηρεάζει την λειτουργικότητά του, και τη συμ-

μόρφωσή του στην αντιρετροϊκή αγωγή³⁸⁻³⁹.

Το γνωστικό έλλειμμα αφορά κυρίως την προσοχή, την εκτελεστική λειτουργία και την ταχύτητα επεξεργασίας των δεδομένων. Η πλειοψηφία των ασθενών με αυτές τις διαταραχές κατά την νευροψυχολογική εξέταση, δεν παρουσιάζουν διαταραχή της λειτουργικότητας στην καθημερινή ζωή (ασυμπτωματική νευρογνωσιακή ανεπάρκεια-ANI). Αντίθετα οι ασθενείς με ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή (MND), παρουσιάζουν συμπτώματα όπως, δυσκολία στην ανάγνωση, στην κατανόηση, στη μνήμη και στις μαθηματικές δεξιότητες. Στη βαρύτερη μορφή της άνοιας της σχετιζόμενης από τον HIV (HAD) τα κυρίαρχα συμπτώματα αφορούν ελλείμματα στη μνήμη, διαταραγμένη εκτελεστική λειτουργία, προσοχή και συγκέντρωση, αρνητικά συμπτώματα της διάθεσης και απάθεια⁴⁰.

Όταν υπάρχουν διαταραχές του συναισθήματος, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κυρίως ανηδονία, οξυθυμία, αυπνία, απώλεια βάρους και αγχώδη συνδρομή. Από τις πρώιμες εκδηλώσεις είναι η απάθεια, ο λήθαργος και η απώλεια της σεξουαλικότητας.

Οι κινητικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αστάθεια στη βάρδια, αδυναμία και τρόμο. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν βραδυκινησία, δυσδιαδοχοκινησία, ζωηρές τενόντιες αντανάκλασεις και αρχέγονα αντανάκλαστικά.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση των HIV σχετιζόμενων νευρογνωστικών διαταραχών (HAND) είναι πολλές φορές δύσκολη, καθώς οι ίδιοι οι ασθενείς δεν αναφέρουν τα συμπτώματά τους στον θεράποντα ιατρό. Έτσι πολλές φορές συμπτώματα όπως αλλοιότητα στη διάθεση, ελλιπασμένη προσοχή και ψυχοκινητική επιβράδυνση μπορεί να μην παρατηρηθούν. Συχνά η μη συμμόρφωση στην αντιρετροϊκή αγωγή ή η μη τήρηση των προκαθορισμένων επισκέψεων στις Μονάδες Ειδικών Λοιμώξεων οδηγεί τους θεράποντες ιατρούς στην αναζήτηση γνωστικών προβλημάτων των ασθενών. Η μη συμμόρφωση των ασθενών στην λήψη της αγωγής τους εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων είναι και η ακεραιότητα της λειτουργικής μνήμης⁴¹. Προβλήματα στην οικονομική διαχείριση, στην προετοιμασία των γευμάτων, ακόμα και στην οδήγηση, δείχνουν την σημασία της λήψης του ιστορικού του ασθενούς, καθώς αντανάκλα τις συνέπειες των γνωστικών διαταραχών⁴².

Η διάγνωση των νευρογνωστικών διαταραχών απαιτεί πρόκληση καθώς μπορεί να παρουσιαστεί σε οροθετικούς ασθενείς πριν ακόμα διαγνωστεί ότι είναι φορείς του ιού. Ειδικά στους ασθενείς που δεν υπάρχει κλινική υποψία ή δεν ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου η διάγνωση της HIV λοίμωξης μπορεί να καθυστερήσει⁴³. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο της HIV λοίμωξης στο Ηνωμένο Βασίλειο περιλαμβάνουν και την άνοια ως ενδεικτική νόσο της HIV λοίμωξης⁴⁴. Επίσης η European AIDS Clinical Society

(EACS) στις κατευθυντήριες οδηγίες προτείνει τον έλεγχο όλων των οροθετικών ασθενών για νευρογνωσιακή έκπτωση, ανεξάρτητα από την παρουσία συμπτωμάτων⁴⁵. Ο Simioni και συν. σε μια μελέτη που έγινε στη Σουηδία προτείνει τρεις απλές ερωτήσεις για τον έλεγχο της ύπαρξης συμπτωματικής νευρογνωσιακής ανεπάρκειας⁴⁶. Οι ερωτήσεις αυτές είναι:

1. Αισθάνεστε συχνά ότι έχετε κενό στη μνήμη σας; (π.χ. Ξεχνάτε συγκεκριμένα γεγονότα ακόμα και πρόσφατα, ραντεβού, κτλ;)
2. Αισθάνεστε ότι σκέφτεστε, προγραμματίζετε τις δραστηριότητές σας ή διευθετείτε διάφορα θέματα όχι με την ίδια ταχύτητα όπως στο παρελθόν;
3. Δυσκολεύεστε να συγκεντρώσετε την προσοχή σας (π.χ Σε κάποια συζήτηση, σε ένα βιβλίο ή σε κάποια κινηματογραφική ταινία);

Οι ερωτήσεις αυτές ήταν αποτελεσματικές στην διάκριση των ασθενών με συμπτωματική νευρογνωσιακή ανεπάρκεια.

Η έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας ανιχνεύεται και καθορίζεται μέσα από τα νευροψυχολογικά test, τα οποία περιλαμβάνουν δοκιμασίες διερεύνησης των ακόλουθων γνωστικών πεδίων: γλώσσα/ευφράδεια, προσοχή/μνήμη εργασίας (working memory), αφαιρετική σκέψη/εκτελεστική λειτουργία, μάθηση/ανάκληση, ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, αισθητικές/κινητικές δεξιότητες⁷.

Αξιόπιστα εργαλεία διαλογής έχουν δημιουργηθεί για την εκτίμηση των γνωστικών λειτουργιών σε HIV οροθετικούς ασθενείς. Τα πιο διαδεδομένα είναι το HIV Dementia scale, το International Dementia scale και το Montreal Cognitive assessment (MoCA)⁴⁷⁻⁴⁸. Το πλεονέκτημα αυτών των εργαλείων είναι ότι μπορούν να πραγματοποιηθούν σε σύντομο χρονικό διάστημα, ωστόσο μειονεκτούν στο ότι δεν παρουσιάζουν υψηλή ευαισθησία για ήπια γνωστικά ελλείμματα⁴⁹. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν χαμηλό σκορ στα test αυτά, θα πρέπει να υποβάλλονται σε περαιτέρω νευροψυχολογική εκτίμηση. Το Mini Mental Status Examination δεν είναι ευαίσθητο στα πλάγια της HIV λοίμωξης καθώς δεν εξετάζει επαρκώς την εκτελεστική λειτουργία⁵⁰.

Η κατηγοριοποίηση των HIV-σχετιζόμενων νευρογνωστικών διαταραχών στις υποκατηγορίες της ασυμπτωματικής νευρογνωσιακής ανεπάρκειας (ANI), της ήπιας νευρογνωσιακής διαταραχής (MND) και της άνοιας επαγόμενης από τον HIV (HAD) εξαρτάται από την βαρύτητα του γνωστικού ελλείμματος και της επίδρασης αυτού στη λειτουργικότητα του ασθενούς στην καθημερινή του ζωή.

Έτσι η άνοια σχετιζόμενη με τον HIV ορίζεται ως η παρουσία 1) **έντονων** επίκτητης βλάβης της γνωστικής λειτουργίας, σε **2** γνωστικά πεδία 2) σημαντική **παρεμβολή στις καθημερινές λειτουργίες**, 3) απουσία ενδείξεων προϋπάρχουσας αιτιολογίας της άνοιας.

Η ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή ορίζεται ως η παρουσία 1) επίκτητης βλάβης της γνωστικής λειτουργίας

ας, η οποία εμπλέκει τουλάχιστον 2 γνωστικά πεδία 2) ήπια **παρεμβολή στις καθημερινές λειτουργίες**, 3) απουσία ενδείξεων προϋπάρχουσας αιτιολογίας της ήπιας νευρογνωσιακής διαταραχής.

Βέβαια καθώς ο ορισμός των HIV σχετιζόμενων νευρογνωσιακών διαταραχών (HAND) περιλαμβάνει τον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων στις οποίες είναι πιθανόν να οφείλεται το γνωστικό έλλειμμα, πρέπει να γίνεται έλεγχος για την ύπαρξη νευροεμφυλιστικών και ψυχιατρικών νοσημάτων, για κατάχρηση ουσιών, καταστάσεις που συχνά συνυπάρχουν σε HIV ασθενείς.

Ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει την μέτρηση της B12 και φυλικού οξέως, της TSH, των αντισωμάτων της σύφιλης, του ιού της ηπατίτιδας C, των ηπατικών ενζύμων και της γλυκόζης. Ακόμη οι ασθενείς με συμπτώματα από το ΚΝΣ θα πρέπει να υποβάλλονται σε απεικόνιση του εγκεφάλου κατά προτίμηση με μαγνητική τομογραφία. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση θα πρέπει να διενεργείται προς αποκλεισμό άλλων καταστάσεων που προκαλούν γνωστική έκπτωση, και ειδικότερα στους ασθενείς με πιθανή λοίμωξη του ΚΝΣ ή σύφιλη.

Απεικόνιση εγκεφάλου με αξονική τομογραφία (CT) ή με μαγνητική τομογραφία (MRI) πρέπει να διενεργείται για τον αποκλεισμό χωροκατακτητικής βλάβης, όπως είναι η τοξοπλάσμωση και το λέμφωμα του ΚΝΣ, της εγκεφαλίτιδας από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML).

Στους ασθενείς με HIV σχετιζόμενη άνοια, υπάρχει γενικευμένη ατροφία του εγκεφάλου, ειδικότερα στα βασικά γάγγλια, στον κερκοφόρο πυρήνα, καθώς και στη λευκή ουσία μετωπιαία⁵¹. Στην μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου, οι T2 ακολουθίες παρουσιάζουν συμμετρικές, περικοιλιακές βλάβες της λευκής ουσίας με αυξημένο MR σήμα⁵².

Παρόμοια το SPECT εγκεφάλου συχνά αναδεικνύει πολυεστιακές φλοιϊκές και υποφλοιϊώδεις περιοχές υποάρδευσης, ενώ το PET αναδεικνύει περιοχές υπομεταβολισμού στα βασικά γάγγλια⁵³.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των νευρογνωσιακών διαταραχών που επάγονται από τον HIV. Η χορήγηση αποτελεσματικής συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής υψηλής δραστηριότητας (HAART) μπορεί να βελτιώσει τις γνωστικές λειτουργίες σε έναν αριθμό ασθενών. Η χορήγηση της HAART στους ασθενείς με μόλυνση από τον HIV οδήγησε στη μετατροπή μιας μέχρι τότε θανατηφόρου νόσου σε χρόνιο νόσημα.

Έτσι μετά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής σε ασθενείς με νευρογνωσιακές διαταραχές, υπήρξαν αναφορές για βελτίωση της λειτουργίας σε όλα τα γνωστικά πεδία των ασθενών και η βελτίωση αυτή συνεχιζόταν με την χορήγηση της αντιρετροϊκής αγωγής⁵⁴. Η βελτίωση αυτή φάνηκε ότι σχετιζό-

ταν με την καλή ανταπόκριση του ανοσολογικού συστήματος στην χορηγούμενη αγωγή και στα χαμηλότερα επίπεδα του ιϊκού φορτίου στο περιφερικό αίμα. Ο αρχικός ενθουσιασμός όμως μετριάστηκε όταν νέα δεδομένα έδειξαν ότι δεν είναι ξεκάθαρο αν η αντιρετροϊκή αγωγή μπορεί να αναστρέψει τη νευρωνική βλάβη σε ασθενείς με ήδη υπάρχον νευρολογικό έλλειμμα, ειδικά σε εκείνους που παρουσίαζαν βαρύτερη προσβολή των γνωστικών λειτουργιών κατά την αρχική εκτίμηση. Σε μια μελέτη το γνωστικό έλλειμμα που ήδη υπήρχε στους ασθενείς κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής παρέμεινε σταθερό σε ποσοστό μέχρι 63%⁵⁵.

Είναι γνωστό ότι τα στελέχη του HIV που απομονώνονται από το αίμα διαφέρουν μεταξύ τους, ως προς την ικανότητά τους να πολλαπλασιάζονται σε διάφορους τύπους κυττάρων. Καθώς η νόσος εξελίσσεται ο φαινότυπος του ιού μπορεί να διαφοροποιηθεί και αυτό ευθύνεται σε ένα ποσοστό στην ανοχή που αναπτύσει ο ιός σε διάφορα σκευάσματα της αντιρετροϊκής αγωγής. Με την πάροδο των ετών, η έρευνα επικεντρώθηκε στην διαμερισματοποίηση του ιού στο ΚΝΣ, καθώς έγιναν καλύτερα κατανοητοί οι μηχανισμοί των νευρογνωσιακών διαταραχών που συμβαίνουν κατά την πορεία της HIV λοίμωξης. Επίσης έγινε κατανοητό ότι οι συγκεντρώσεις των διαφόρων αντιρετροϊκών φαρμάκων στο ΕΝΥ διαφέρουν από τις συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα, και αυτό οφείλεται στη διαφορετική ικανότητα που έχουν τα αντιρετροϊκά φάρμακα να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να εισχωρούν στο ΚΝΣ.

Έγινε μια προσπάθεια να συγκεντρωθούν όλα τα δεδομένα σε ένα σύστημα αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας για κάθε φάρμακο ξεχωριστά και δημιουργήθηκε η κλίμακα βαθμολόγησης της αποτελεσματικότητας διείσδυσης στο ΚΝΣ (CNS penetration effectiveness-CPE) για τα διάφορα αντιρετροϊκά φάρμακα⁵⁶. Η κλίμακα αυτή δημιουργήθηκε με την ανάλυση των δεδομένων για κάθε αντιρετροϊκό φάρμακο ξεχωριστά, συνδυάζοντας τα χημικά χαρακτηριστικά, τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά δεδομένα του κάθε σκευάσματος. Ανάλογα με το score στη κλίμακα αυτή, τα αντιρετροϊκά φάρμακα χωρίζονται σε μη διεισδυτικά (score 0), σε αυτά που παρουσιάζουν φτωχή διείσδυση (score 0,5) και σε αυτά με καλή διεισδυτικότητα (score 1). Στη συνέχεια η κλίμακα αυτή τροποποιήθηκε και συμπεριέλαβε και τα νεώτερα αντιρετροϊκά φάρμακα η οποία χωρίζει τα φάρμακα αυτά σε 4 κατηγορίες ανάλογα με τη διεισδυτικότητά τους⁵⁷. Οι περισσότερες μελέτες παρατήρησης προτείνουν ότι αντιρετροϊκά φάρμακα που παρουσιάζουν υψηλότερο score στην κλίμακα αποτελεσματικότητας διείσδυσης στο ΚΝΣ (CPE) σχετίζονται με καλύτερη απόδοση στα νευροψυχολογικά τεστ.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Παρά την επιθετική θεραπεία, ο ιός δεν μπορεί να

εξαλειφθεί εντελώς από το ΚΝΣ και η μακροχρόνια παραμονή του εκεί οδηγεί σε μη αναστρέψιμη νευρική βλάβη. Καθώς πλέον ο πληθυσμός με HIV λοίμωξη γηράσκει, παράγοντες που σχετίζονται με την ηλικία, όπως μεταβολικοί και καρδιαγγειακοί, μπορεί να επιδεινώνουν την έναρξη της άνοιας. Οι προσπάθειες στο μέλλον θα πρέπει να επικεντρωθούν στην αντιρετροϊκή αγωγή με την καλύτερη αποτελεσματικότητα εντός του ΚΝΣ και με τη μικρότερη νευροτοξικότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- JC M. Neurological manifestations of AIDS. *Medicine* 1987(26):601-11.
- Fauci SAS LH. HIV disease -AIDS and related disorders. 14th edn ed. USA; 1998.
- Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol*. 1986 Jun;19(6):517-24.
- Navia BA, Cho ES, Petito CK, Price RW. The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol*. 1986 Jun;19(6):525-35.
- ORGANIZATION WH. Report of the Second Consultation on the Neuropsychiatric aspects of HIV-1 infection. . Geneva; 1990.
- Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*. 1991 Jun;41(6):778-85.
- Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007 Oct 30;69(18):1789-99.
- Davis LE, Hjelle BL, Miller VE, Palmer DL, Llewellyn AL, Merlin TL, et al. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology*. 1992 Sep;42(9):1736-9.
- Gray F, Hurtrel M, Hurtrel B. Early central nervous system changes in human immunodeficiency virus (HIV)-infection. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1993 Feb;19(1):3-9.
- Takahashi K, Wesselingh SL, Griffin DE, McArthur JC, Johnson RT, Glass JD. Localization of HIV-1 in human brain using polymerase chain reaction/ in situ hybridization and immunocytochemistry. *Ann Neurol*. 1996 Jun;39(6):705-11.
- Gonzalez-Scarano F, Martin-Garcia J. The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol*. 2005 Jan;5(1):69-81.
- Moroni M, Antinori S. HIV and direct damage of organs: disease spectrum before and during the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2003 Apr;17 Suppl 1:S51-64.
- Gorry PR, Ong C, Thorpe J, Bannwarth S, Thompson KA, Gatignol A, et al. Astrocyte infection by HIV-1: mechanisms of restricted virus replication, and role in the pathogenesis of HIV-1-associated dementia. *Curr HIV Res*. 2003 Oct;1(4):463-73.
- Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, Hansen LA. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS*. 2000 Jan 7;14(1):69-74.
- Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, Walker AS, Dorrucchi M, Sabin C, et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol*. 2008 Feb;63(2):213-21.
- Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Jr., Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010 Dec 7;75(23):2087-96.
- Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*. 2011 Feb;17(1):3-16.
- Mateen FJ, Shinohara RT, Carone M, Miller EN, McArthur JC, Jacobson LP, et al. Neurologic disorders incidence in HIV+ vs HIV- men: Multicenter AIDS Cohort Study, 1996-2011. *Neurology*. 2012 Oct 30;79(18):1873-80.
- Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *J Neurovirol*. 2004 Dec;10(6):350-7.
- Portegies P, Enting RH, de Gans J, Algra PR, Derix MM, Lange JM, et al. Presentation and course of AIDS dementia complex: 10 years of follow-up in Amsterdam, The Netherlands. *AIDS*. 1993 May;7(5):669-75.
- Brew BJ, Pemberton L, Cunningham P, Law MG. Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage. *J Infect Dis*. 1997 Apr;175(4):963-6.
- Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, McArthur JC, Sacktor N, Conant K, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. *Neurology*. 2004 Dec 14;63(11):2084-90.
- McArthur JC, McDermott MP, McClernon D, St Hillaire C, Conant K, Marder K, et al. Attenuated central nervous system infection in advanced HIV/AIDS with combination antiretroviral therapy. *Arch Neurol*. 2004 Nov;61(11):1687-96.
- Sacktor N, Nakasujja N, Skolasky RL, Rezapour M, Robertson K, Musisi S, et al. HIV subtype

- D is associated with dementia, compared with subtype A, in immunosuppressed individuals at risk of cognitive impairment in Kampala, Uganda. *Clin Infect Dis*. 2009 Sep 1;49(5):780-6.
25. Clifford DB, Mitike MT, Mekonnen Y, Zhang J, Zenebe G, Melaku Z, et al. Neurological evaluation of untreated human immunodeficiency virus infected adults in Ethiopia. *J Neurovirol*. 2007;13(1):67-72.
 26. Wong MH, Robertson K, Nakasujja N, Skolasky R, Musisi S, Katabira E, et al. Frequency of and risk factors for HIV dementia in an HIV clinic in sub-Saharan Africa. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):350-5.
 27. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology*. 2004 Sep 14;63(5):822-7.
 28. Parsons TD, Tucker KA, Hall CD, Robertson WT, Eron JJ, Fried MW, et al. Neurocognitive functioning and HAART in HIV and hepatitis C virus co-infection. *AIDS*. 2006 Aug 1;20(12):1591-5.
 29. Ryan EL, Morgello S, Isaacs K, Naseer M, Gerits P. Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV. *Neurology*. 2004 Mar 23;62(6):957-62.
 30. Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ, Kim EY, Aurtissier P, Wurcel A, et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PLoS One*. 2008;3(6):e2516.
 31. McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, Miller EN, Cohen BA, Becker JT, et al. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2245-52.
 32. Valcour VG, Sacktor NC, Paul RH, Watters MR, Selnes OA, Shiramizu BT, et al. Insulin resistance is associated with cognition among HIV-1-infected patients: the Hawaii Aging With HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Dec 1;43(4):405-10.
 33. Becker JT, Kingsley L, Mullen J, Cohen B, Martin E, Miller EN, et al. Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology*. 2009 Oct 20;73(16):1292-9.
 34. Levine AJ, Service S, Miller EN, Reynolds SM, Singer EJ, Shapshak P, et al. Genome-wide association study of neurocognitive impairment and dementia in HIV-infected adults. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012 Sep;159B(6):669-83.
 35. Kaul M, Zheng J, Okamoto S, Gendelman HE, Lipton SA. HIV-1 infection and AIDS: consequences for the central nervous system. *Cell Death Differ*. 2005 Aug;12 Suppl 1:878-92.
 36. Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol*. 2002 Dec;8 Suppl 2:115-21.
 37. McArthur JC. HIV dementia: an evolving disease. *J Neuroimmunol*. 2004 Dec;157(1-2):3-10.
 38. Heaton RK, Marcotte TD, Mindt MR, Sadek J, Moore DJ, Bentley H, et al. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004 May;10(3):317-31.
 39. Scott JC, Woods SP, Vigil O, Heaton RK, Schweinsburg BC, Ellis RJ, et al. A neuropsychological investigation of multitasking in HIV infection: implications for everyday functioning. *Neuropsychology*. 2011 Jul;25(4):511-9.
 40. Gallego L, Barreiro P, Lopez-Ibor JJ. Diagnosis and clinical features of major neuropsychiatric disorders in HIV infection. *AIDS Rev*. 2011 Jul-Sep;13(3):171-9.
 41. Zogg JB, Woods SP, Weber E, Iudicello JE, Dawson MS, Grant I. HIV-associated prospective memory impairment in the laboratory predicts failures on a semi-naturalistic measure of health care compliance. *Clin Neuropsychol*. 2010 Aug;24(6):945-62.
 42. Benedict RH, Mezhir JJ, Walsh K, Hewitt RG. Impact of human immunodeficiency virus type-1-associated cognitive dysfunction on activities of daily living and quality of life. *Arch Clin Neuropsychol*. 2000 Aug;15(6):535-44.
 43. Navia BA, Price RW. The acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as the presenting or sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol*. 1987 Jan;44(1):65-9.
 44. (BHIVA) BHA. UK National Guidelines for HIV Testing. 2008.
 45. Society EAC. Guidelines version 7. 2013.
 46. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010 Jun 1;24(9):1243-50.
 47. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*. 2005 Sep 2;19(13):1367-74.
 48. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995 Mar 1;8(3):273-8.
 49. Sakamoto M, Marcotte TD, Umlauf A, Franklin D, Jr., Heaton RK, Ellis RJ, et al. Concurrent classification accuracy of the HIV dementia scale for HIV-associated neurocognitive disorders in the CHARTER Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Jan 1;62(1):36-42.

50. Skinner S, Adewale AJ, DeBlock L, Gill MJ, Power C. Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2009 Apr;10(4):246-52.
51. Dal Pan GJ, McArthur JH, Aylward E, Selnes OA, Nance-Sproson TE, Kumar AJ, et al. Patterns of cerebral atrophy in HIV-1-infected individuals: results of a quantitative MRI analysis. *Neurology.* 1992 Nov;42(11):2125-30.
52. Jarvik JG, Hesselink JR, Kennedy C, Teschke R, Wiley C, Spector S, et al. Acquired immunodeficiency syndrome. Magnetic resonance patterns of brain involvement with pathologic correlation. *Arch Neurol.* 1988 Jul;45(7):731-6.
53. Rottenberg DA, Moeller JR, Strother SC, Sidtis JJ, Navia BA, Dhawan V, et al. The metabolic pathology of the AIDS dementia complex. *Ann Neurol.* 1987 Dec;22(6):700-6.
54. Tozzi V, Balestra P, Galgani S, Narciso P, Ferri F, Sebastiani G, et al. Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1-associated neurocognitive impairment. *AIDS.* 1999 Oct 1;13(14):1889-97.
55. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, Corpolongo A, Salvatori MF, Visco-Comandini U, et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Jun 1;45(2):174-82.
56. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol.* 2008 Jan;65(1):65-70.
57. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med.* 2011 Nov;19(4):137-42.