



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ  
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ  
ΙΔΡΥΜΑ  
ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ

**ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΛΟΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ  
ΠΜΣ ΔΙΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΩΝ ΚΑΙ  
ΕΠΙΚΤΗΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΓΛΩΣΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟΝ ΗΙΥ**

Γκερεδάκης Αντώνιος

Επιβλέπων: Νάσιος Γρηγόριος  
Νευρολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Ιωάννινα, Ιούλιος, 2017



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ  
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ  
ΙΔΡΥΜΑ  
ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ

**ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΛΟΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ  
ΠΜΣ ΔΙΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΩΝ ΚΑΙ  
ΕΠΙΚΤΗΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΓΛΩΣΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟΝ ΗΙΥ**

Γκερεδάκης Αντώνιος

Επιβλέπων: Νάσιος Γρηγόριος  
Νευρολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Ιωάννινα, Ιούλιος, 2017

## **COGNITIVE AND LINGUISTIC DISORDERS IN HIV**

## **Εγκρίθηκε από τριμελή εξεταστική επιτροπή**

Ιωάννινα, 03/07/2017

### **ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ**

1. Επιβλέπων καθηγητής  
Νάσιος Γρηγόριος  
Νευρολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής
2. Μέλος επιτροπής  
Ζιάβρα Ναυσικά  
Καθηγήτρια, Χειρουργός ΩΡΛ (Πρόεδρος του Τμήματος)
3. Μέλος επιτροπής  
Ζακοπούλου Βικτωρία  
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Μαθησιακές δυσκολίες με ειδίκευση στην ειδική αναπτυξιακή δυσλεξία

Η Διευθύντρια του ΠΜΣ

Ζιάβρα Ναυσικά

Καθηγήτρια, Χειρουργός ΩΡΛ (Πρόεδρος του Τμήματος)

Υπογραφή

© Γκερεδάκης, Αντώνιος, 2017.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

## Δήλωση μη λογοκλοπής

Δηλώνω υπεύθυνα και γνωρίζοντας τις κυρώσεις του Ν. 2121/1993 περί Πνευματικής Ιδιοκτησίας, ότι η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία είναι εξ ολοκλήρου αποτέλεσμα δικής μου ερευνητικής εργασίας, δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής ούτε προέρχεται από ανάθεση σε τρίτους. Όλες οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν (κάθε είδους, μορφής και προέλευσης) για τη συγγραφή της περιλαμβάνονται στη βιβλιογραφία.

Γκερεδάκης, Αντώνιος

Υπογραφή

## Περίληψη

Πριν από περίπου τρεις δεκαετίες, ο κόσμος γνώρισε για πρώτη φορά το Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (ευρέως γνωστή ως AIDS-Acquired Immune Deficiency Syndrome), μια ασθένεια η οποία σε λίγο χρόνο θα έφτανε τα πρότυπα πανδημίας. Η πρόοδος στη θεραπεία της HIV (Human Immunodeficiency Virus) λοίμωξης με την χρήση της συνδυαστικής αντιρετροϊκής θεραπείας (combination antiretroviral therapy-cART) έχει μειώσει τα ποσοστά θνησιμότητας και μετέτρεψε την νόσο σε μία χρόνια κατάσταση, η οποία συχνά χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη νευρογνωστικών διαταραχών. Ο ιός HIV μπορεί να συνδέεται με σημαντικές νευρογνωστικές διαταραχές από τα αρχικά στάδια της μόλυνσης, ακόμα και στους ασυμπτωματικούς. Καθώς η μόλυνση από τον ιό HIV μπορεί να προκαλέσει βλάβη τόσο στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) όσο και στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ) και εξαιτίας της ευαισθησίας σε άλλες ευκαιριακές και λοιμώδεις ασθένειες, τα άτομα που ζουν με τον ιό HIV παρουσιάζουν συχνά παθολογίες σχετιζόμενες με τις διαταραχές επικοινωνίας-γλώσσας. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι η αιτιολογία των γλωσσικών διαταραχών μπορεί να είναι η μόλυνση από τον ιό του HIV, αλλά οι βάσεις των διαταραχών να είναι οι δευτερεύουσες εκδηλώσεις του ΚΝΣ που σχετίζονται με τα νευρογνωστικά ελλείμματα. Στην παρούσα έρευνα τριάντα έξι Έλληνες οροθετικοί ασθενείς και τριάντα έξι υγιείς αξιολογήθηκαν με μία σειρά γνωστικών και γλωσσικών δοκιμασιών, με σκοπό να προσδιοριστεί το πρότυπο της γνωστικής και γλωσσικής εξασθένησης που παρουσιάζουν οι Έλληνες οροθετικοί ασθενείς στον ιό του HIV. Επιπλέον, ο τομέας της γλώσσας που αξιολογήθηκε για πρώτη φορά εκτενώς σε αυτόν τον πληθυσμό είναι η επανάληψη προτάσεων. Τέλος, εξετάστηκαν τυχόν επιδράσεις των νευροψυχολογικών διαταραχών στις γλωσσικές δεξιότητες, ένα ερώτημα το οποίο έχει τεθεί επαλειμμένα στη διεθνή βιβλιογραφία. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας έδειξαν γενικά ένα μειωμένο γνωστικό και γλωσσικό πρότυπο των οροθετικών ατόμων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, εύρημα το οποίο συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία. Διαπιστώθηκε, επίσης, η ετερογένεια στην αιτιολογία της γλωσσικής έκπτωσης στην οροθετική ομάδα, με την επανάληψη των προτάσεων να αποτελεί κομβικό στοιχείο για την ύπαρξη ή μη της γλωσσικής διαταραχής σε αυτόν τον πληθυσμό.

*Λέξεις κλειδιά: HIV, HAND, νευροψυχολογικές και γλωσσικές λειτουργίες, διαταραχές επικοινωνίας*

## **Abstract**

About three decades ago, the world first became acquainted with the Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), a disease that soon would be pandemic. Progress in the treatment of HIV (Human Immunodeficiency Virus) infection using combination antiretroviral therapy (cART) has reduced mortality rates and turned the disease into a chronic condition, often characterized by the development of neurocognitive disorders. HIV can be associated with significant neurocognitive disorders from the early stages of infection, even asymptomatic patients. As HIV infection can damage both the central nervous system (CNS) and the peripheral nervous system (PNS) and because of the sensitivity to other opportunistic and infectious diseases, people living with HIV often have pathologies associated with communication-language disorders. However, it has been observed that the etiology of language disorders may be HIV infection, but the bases of the disorders are secondary CNS manifestations associated with neurological deficits. In the present study, thirty-six Greek seropositive patients and thirty-six healthy subjects were evaluated with a series of cognitive and linguistic tests to determine the pattern of cognitive and language impairment posed by Greek HIV-positive patients. In addition, the language domain first evaluated extensively in this population is the sentence repetition. Finally, we examined the effects of neuropsychological disorders on language skills, a question that has been put in the international bibliography. The results of the current research generally showed a reduced cognitive and linguistic pattern among seropositive individuals compared to the control group, a finding consistent with the international literature. There was also an heterogeneity in the aetiology of language decline in the seropositive group, with the sentence repetition being a key element of whether or not the language disorder is present in this population.

*Key words: HIV, HAND, neuropsychological and linguistic functions, communication disorders*



## Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	iv
Abstract.....	v
Πίνακας Περιεχομένων.....	vi
Κατάλογος πινάκων.....	viii
Πίνακας συντομογραφιών.....	ix
Εισαγωγή.....	xi
1. Νευροβιολογία του ιού HIV.....	15
2. Σταδιοποίηση του ιού HIV.....	17
3. Διαγνωστικά χαρακτηριστικά των HAND.....	19
3.1 Διαγνωστική ονοματολογία των HAND.....	19
3.2 Νευροψυχολογική αξιολόγηση.....	22
4. Το Νευρογνωστικό Πρότυπο των HAND.....	25
5. Η επίδραση της cART στις HAND.....	27
6. Η πορεία των HAND.....	29
7. Ο αντίκτυπος των HAND στην καθημερινή λειτουργικότητα.....	30
8. HIV και Επικοινωνία.....	31
9. Μη-γλωσσική γνωστική ή αμιγώς γλωσσική διαταραχή;.....	34
10. Μέθοδος.....	37
10.1 Δείγμα.....	37
10.2 Διαδικασία.....	38
10.3 Δοκιμασίες.....	39
10.4 Στατιστική ανάλυση.....	43
11. Αποτελέσματα.....	44
11.1 Συγκρίσεις δημογραφικών χαρακτηριστικών.....	44
11.2 Νευροψυχολογική επίδοση.....	44
12. Συζήτηση.....	49
13. Συμπεράσματα.....	56
Παράρτημα.....	57
Βιβλιογραφία.....	59

## **Κατάλογος πινάκων**

<b>Πίνακας 2.1.</b> Στάδιο HIV λοίμωξης με βάση τον αριθμό των CD4+ T-λεμφοκυττάρων που εξαρτώνται από την ηλικία ή το ποσοστό των CD4+ T-λεμφοκυττάρων από τα συνολικά λεμφοκύτταρα.....	18
<b>Πίνακας 10.1.</b> Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος (Μ.Ο. και Τ.Α.) .....	38
<b>Πίνακας 11.1:</b> Αποτελέσματα δοκιμασιών μεταξύ των δύο ομάδων λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές στην ηλικία, τα έτη εκπαίδευσης, την κλίμακα HADS και το στάδιο της HIV λοίμωξης.....	45
<b>Πίνακας 11.2:</b> Ηλικία, έτη εκπαίδευσης, κλίμακα HADS και στάδια της HIV λοίμωξης ως παράγοντες επίδρασης στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες κατά τη σύγκριση των δύο ομάδων.....	46
<b>Πίνακας 11.3:</b> Παράγοντες επίδρασης στη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια στην HIV ομάδα.....	47
<b>Πίνακας 11.3:</b> Παράγοντες επίδρασης στη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια στην HIV ομάδα.....	47
<b>Πίνακας 11.4:</b> Παράγοντες επίδρασης στη φωνολογική λεκτική ευχέρεια στην HIV ομάδα.....	48
<b>Πίνακας 11.5:</b> Παράγοντες επίδρασης στην επανάληψη προτάσεων στην HIV ομάδα.....	48

## Πίνακας συντομογραφιών

AIDS.....	Acquired Immune Deficiency Syndrome
HIV.....	Human Immunodeficiency Virus
Η.Π.Α.....	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
cART.....	combination antiretroviral therapy
ΚΝΣ.....	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΠΝΣ.....	Περιφερικό Νευρικό Σύστημα
ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.....	Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων
XEN.....	χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών
WAB.....	Western Aphasia Battery
BBB.....	Blood brain barrier
HAND.....	HIV associated neurocognitive disorders
CDC.....	Centers for Disease Control and Prevention
AAN.....	American Academy of Neurology
HAD.....	HIV-associated dementia
cART.....	combination antiretroviral therapy
SD.....	standard deviation
ANI.....	Asymptomatic Neurocognitive Impairment
MND.....	Mild Neurocognitive Disorder
fMRI.....	λειτουργική μαγνητική τομογραφία
BOLD.....	Blood-oxygen-level dependent
Spt.....	Sylvian parietal-temporal
MMSE.....	Mini Mental Status Examination

HADS.....Hospital Anxiety and Depression Scale  
RAVLT.....Rey Auditory Verbal Learning Test  
SDMT.....Symbol Digit Modalities Test  
LOT.....Line Orientation Test  
TMT-A.....Trail making test part A  
TMT-B.....Trail making test part B  
SNST.....Stroop neuropsychological screening test  
SRT.....Sentence Repetition Test

## Εισαγωγή

Πριν από περίπου τρεις δεκαετίες, ο κόσμος γνώρισε για πρώτη φορά το Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (ευρέως γνωστή ως AIDS), μια ασθένεια η οποία σε λίγο χρόνο θα έφτανε τα πρότυπα πανδημίας (World Health Organization, 2014). Από τότε, η επιστημονική κοινότητα σε όλο τον κόσμο έχει μελετήσει αυτό το κλινικό σύνδρομο, τις εκδηλώσεις του στον άνθρωπο και τις δυνατότητες θεραπείας. Προκαλείται από τον ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας συνήθως τύπου 1 (HIV-1), ένας ρετροϊός που προσβάλλει τα λευκά αιμοσφαίρια, τον εγκέφαλο, το δέρμα, και άλλους ιστούς σε παιδιά και ενήλικες (McNeilly, 2005). Ο τρόπος μετάδοσης του ιού περιλαμβάνει την έκθεση σε σωματικά υγρά ενός μολυσμένου ατόμου μέσω της χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών, σεξουαλική επαφή χωρίς προφύλαξη, ή τυχαία ή ιατρογενή έκθεση (π.χ., παροχή μολυσμένου αίματος ή τραυματισμός από τρύπημα μολυσμένης βελόνας) και η διάγνωσή του επιβεβαιώνεται με καθιερωμένες εργαστηριακές μεθόδους (American Psychiatric Association, 2013; Brandt et al., 2017). Είναι γνωστό ότι το κεντρικό νευρικό σύστημα και το ανοσοποιητικό σύστημα είναι οι κύριοι στόχοι της μόλυνσης του ιού HIV (Araújo et al., 2012). Με τον καιρό, η λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή εξάντληση των «Τ-βοηθητικών» (CD4+) λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα τη σοβαρή ανοσοκαταστολή, που συχνά οδηγεί σε ευκαιριακές λοιμώξεις και νεοπλάσματα. Αυτή η προηγμένη μορφή της λοίμωξης HIV ονομάζεται σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) (APA, 2013) και αποτελεί την πιο σοβαρή εκδήλωση του ιού (Simonds & Rogers, 1992).

Οι εκτιμήσεις δείχνουν ότι 35 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως έχουν μολυνθεί από τον ιό HIV και κατά το τελευταίο έτος έχουν πεθάνει περίπου 1,5 εκατομμύριο άνθρωποι (WHO, 2014). Παρόλο που στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Η.Π.Α.) ο HIV και το AIDS προσέβαλλε κατά κύριο λόγο λευκούς, ομοφυλόφιλους και αμφιφυλόφιλους άνδρες (Kelly & Murphy, 1992), είναι γεγονός ότι εμφανίζεται πλέον ολοένα και συχνότερα μεταξύ των ετεροφυλόφιλων ανδρών και γυναικών, παιδιών και έγχρωμων ανθρώπων (CDC, 2013). Παρόλο που ο αριθμός των περιπτώσεων που έχουν διαγνωσθεί με AIDS παρέμεινε σταθερός από το 2002 έως το 2006 (περίπου 37.000 ετησίως), ο αριθμός των θανάτων λόγω του AIDS μειώθηκε από 16.500 θανάτους ετησίως από το 2002 έως το 2005 σε περίπου 14.000 θανάτους το 2006 (CDC, 2013). Έτσι, υπήρξε μετατροπή στη διαχείριση του HIV/AIDS ως χρόνιας ασθένειας στις Η.Π.Α. και σε άλλες ανεπτυγμένες χώρες (Siegel & Lekas, 2002).

Ο συνολικός αριθμός των οροθετικών ατόμων (συμπεριλαμβανομένων των

περιπτώσεων AIDS) στην Ελλάδα, όπως δηλώθηκαν στο Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.) μέχρι την 31<sup>η</sup> Δεκεμβρίου του 2016, ανέρχεται σε 15.966. Από τα περιστατικά αυτά, 13.213 (82,76%) ήταν άνδρες, 2.706 (16,95 %) ήταν γυναίκες, 5 (0,03%) ήταν διεμφυλικά άτομα, ενώ για ένα μικρό ποσοστό (42 άτομα - 0,26 %) το φύλο δεν δηλώθηκε. Η επιδημία του HIV στην Ελλάδα παρουσίασε αυξητικές τάσεις τα έτη 2011 και 2012, με επίκεντρο την ομάδα ατόμων που μολύνθηκαν μέσω ενέσιμης χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών (XEN). Μείωση του ετήσιου αριθμού διαγνώσεων καταγράφεται από το 2013 (βλέπε παράρτημα διάγραμμα 1). Το 2014 άρχισε η πτωτική πορεία της επιδημίας στους XEN, ενώ οι περισσότερες δηλώσεις ατόμων που μολύνθηκαν από τον ιό του HIV αφορούσαν την απροφύλακτη σεξουαλική επαφή μεταξύ ανδρών. Ο τελικός αριθμός των διαγνώσεων το 2016 κυμάνθηκε κοντά στις 750, δηλαδή στα ίδια επίπεδα με το 2015 (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., 2016).

Η πρόοδος στη θεραπεία της HIV λοίμωξης με την χρήση της συνδυαστικής αντιρετροϊκής θεραπείας έχει μειώσει τα ποσοστά θνησιμότητας και μετέτρεψε την νόσο σε μία χρόνια κατάσταση, η οποία συχνά χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη νευρογνωστικών διαταραχών (Antinori et al., 2007; Treisman & Kaplin, 2002). Οι νευρογνωστικές διαταραχές μπορούν να ταξινομηθούν με βάση τα κριτήρια Frascati σε τρεις κατηγορίες, ανάλογα με την βαρύτητα της γνωστικής έκπτωσης και την επίδραση στην καθημερινή λειτουργικότητα των ασθενών (Antinori et al., 2007). Οι κατηγορίες αυτές είναι η Ασυμπτωματική νευρογνωστική έκπτωση, η Ήπια νευρογνωστική διαταραχή και η Άνοια σχετιζόμενη με τον ιό HIV. Σύμφωνα με το DSM-V εκτιμάται ότι το 25% των ατόμων με HIV θα έχουν συμπτώματα που πληρούν τα κριτήρια για ήπια νευρογνωστική διαταραχή, ενώ μόλις το 5% θα πληρούν τα κριτήρια για σοβαρή νευρογνωστική διαταραχή.

Η πλειοψηφία των ερευνών έχει επικεντρωθεί στα τελευταία στάδια της ασθένειας ( $CD4^+ < 200$  cells/ $\mu$ L), καθώς οι πιο επιθετικές και σοβαρές νευρολογικές παθολογίες συνδέονται με μεταγενέστερα στάδια. Ωστόσο, ο ιός HIV μπορεί να συνδέεται με σημαντικές νευρογνωστικές διαταραχές από τα αρχικά στάδια της μόλυνσης ( $CD4^+ > 200$  cells/ $\mu$ L), ακόμα και στους ασυμπτωματικούς (Treisman & Kaplin, 2002; Lopez et al., 1998). Οι νευροαπεικονιστικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η λευκή ουσία, η εν τω βάθει φαιά ουσία (βασικά γάγγλια και θάλαμος) και οι μεσαίες κροταφικές περιοχές είναι ευάλωτες στις επιπτώσεις της HIV λοίμωξης (Larsen, 1996). Έτσι ο ιός HIV συχνά καταστρέφει υποφλοιϊκές περιοχές που σχετίζονται με τις εκτελεστικές λειτουργίες, την προσοχή, τη μάθηση, τη μνήμη και την επεξεργασία πληροφοριών (Kallail et al., 2015;

Mathew & Bhat, 2008; Reger et al., 2002).

Η μόλυνση από τον ιό HIV μπορεί να προκαλέσει βλάβη τόσο στο ΚΝΣ όσο και στο ΠΝΣ (Anthony & Bell, 2008; Mathew & Bhat, 2007) και εξαιτίας της ευαισθησίας σε άλλες ευκαιριακές και λοιμώδεις ασθένειες, τα άτομα που ζουν με τον ιό HIV παρουσιάζουν συχνά παθολογίες σχετιζόμενες με τις διαταραχές επικοινωνίας. Μία ποικιλία προβλημάτων επικοινωνίας στους ασθενείς με AIDS παρουσιάζονται από τους McCabe, Sheard και Code (2002), οι οποίοι αναφέρουν τραυλισμό, δυσαρθρία, επιβράδυνση της λεκτικής ευχέρειας, προβλήματα στην ανάκτηση της λέξης, λάθη κατονομασίας και διαταραγμένη πραγματολογία. Επιπροσθέτως, ένα συνοδό νόσημα των οροθετικών ενηλίκων το οποίο μπορεί να επηρεάσει την επικοινωνία είναι η απώλεια ακοής, με συχνό φαινόμενο τη διαταραχή του κεντρικού ακουστικού συστήματος (Kallail et al., 2014; Lalwani & Sooy, 1992).

Έχει παρατηρηθεί ότι η αιτιολογία των διαταραχών επικοινωνίας μπορεί να είναι η μόλυνση από τον ιό του HIV αλλά οι βάσεις των διαταραχών να είναι οι δευτερεύουσες εκδηλώσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (Flower & Sooy, 1987). Ασθενείς με AIDS επιδεικνύουν δυσκολίες επικοινωνίας που συνήθως σχετίζονται με μειωμένη προσοχή και λεκτική μνήμη και όχι με γνήσια γλωσσική απώλεια. Αυτές περιλαμβάνουν προβλήματα στην παρακολούθηση και στην κατανόηση της συζήτησης, καθώς και δυσκολίες στην εύρεση λέξεων (McCabe et al., 2002; Lopez et al., 1998; Moore et al., 1997; Marou et al., 1993). Επομένως, θα ήταν εύλογο το ερώτημα αν οι γλωσσικές διαταραχές που παρουσιάζονται σε αυτόν τον πληθυσμό οφείλονται σε αμιγώς γλωσσικά ελλείμματα ή εάν προκύπτουν δευτερογενώς από τις νευρογνωστικές διαταραχές.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η λεπτομερής εξέταση μιας σειράς γνωστικών και γλωσσικών λειτουργιών σε ένα δείγμα οροθετικών Ελλήνων ασθενών, ώστε να εντοπιστούν τα δυνητικά ελλείμματα που παρουσιάζονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Αν και η ερευνητική δραστηριότητα στις γλωσσικές διαταραχές σε ενήλικες ασθενείς με τον ιό του HIV είναι σχετικά σπάνιες (Kallail, Downs, & Schertz, 2008; McCabe, Sheard & Code, 2008), ο γλωσσικός τομέας που έχει αξιολογηθεί περισσότερο στην πάροδο του χρόνου και συμπεριλάβαμε στην παρούσα έρευνα αφορά τη λεκτική ευχέρεια (πχ. Iudicello et al. 2007; Kallail et al., 2015; Tombaugh, Kozak & Rees, 1999). Ωστόσο, στην παρούσα έρευνα αξιολογήθηκε και η επανάληψη, ένας τομέας που δεν έχει αξιολογηθεί σχεδόν καθόλου στη διεθνή βιβλιογραφία, με εξαίρεση τους Mathew & Bhat (2008). Επιπλέον, θεωρήθηκε απαραίτητο να μελετηθεί η βαρύτητα των πιθανών γλωσσικών και γνωστικών ελλειμμάτων στα διάφορα στάδια της HIV λοίμωξης σε

ασθενείς που λαμβάνουν cART. Τέλος, έγινε προσπάθεια για την ανεύρεση τυχόν επιδράσεων των γνωστικών διαταραχών στις γλωσσικές δεξιότητες, μία άποψη η οποία έχει τεθεί επαλειμμένα στη διεθνή βιβλιογραφία χωρίς ωστόσο να έχει ερευνηθεί εκτενώς.

Ωστόσο, προτού γίνει η αναφορά των αποτελεσμάτων της παρούσας έρευνας, θα ήταν σκόπιμο να γίνει μία ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας για να κατανοήσουμε την νευροβιολογία του ιού HIV, τα επηρεασμένα εγκεφαλικά συστήματα, τις διαγνωστικές μεθόδους των νευρογνωστικών διαταραχών που σχετίζονται με τον ιό HIV, καθώς και το νευροψυχολογικό και επικοινωνιακό-γλωσσικό προφίλ των ενηλίκων οροθετικών ασθενών.



## 1. Νευροβιολογία του ιού HIV

Λίγο μετά την ορομετατροπή, ο HIV στοχεύει στην αποδυνάμωση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Blood brain barrier-BBB) και εν τέλει στην διείσδυση στο ΚΝΣ μέσω της μεθόδου που ονομάζεται «Δούρειος Ίππος» (Cody & Vance, 2016; González-Scarano & Martín-García, 2005; McArthur, Brew & Nath, 2005). Η λοίμωξη από τον ιό HIV διαταράσσει τις στενές συνδέσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων, αποδυναμώνοντας τον BBB και επιτρέποντας τη διείσδυση λευκών αιμοσφαιρίων (δηλ. μονοκυττάρων και μακροφάγων μολυσμένα με τον ιό HIV) και άλλων νευροτοξικών ουσιών στον εγκέφαλο (Cody & Vance, 2016). Όταν τα μονοκύτταρα που έχουν μολυνθεί από τον HIV διασχίζουν τον BBB, ο HIV αναπαράγεται στο ΚΝΣ χωρίς να περιορίζεται από την δράση των αντιρετροϊκών φαρμάκων, καθώς ο BBB λόγω της λειτουργίας του επιτρέπει τη διέλευση μόνο των θρεπτικών ουσιών στον εγκέφαλο (McArthur et al., 2010). Επιπλέον, τα περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι η νευροπαθογένεια του HIV συμβαίνει εμμέσως, στοχεύοντας αρχικά τα μικρογλοιακά κύτταρα αντί για τους νευρώνες, οι οποίοι, σε αντίθεση με τα μικρογλοιακά κύτταρα, έχουν έλλειψη ενός σχετικού υποδοχέα για τη διαμεσολάβηση της μόλυνσης από τον ιό HIV (McArthur, 1994). Με την μόλυνση των μικρογλοιακών κυττάρων: α) αναστέλλεται η φαγοκυττάρωση (Strazza et al., 2011), β) εκκρίνονται οι ιογενείς πρωτεΐνες Tat και gp120 (Kovalevich & Langford, 2012) και γ) απελευθερώνονται νευροδιαβιβαστές (Potter et al., 2013).

Οι ιογενείς πρωτεΐνες Tat και gp120 ενισχύουν τις νευροτοξικές επιδράσεις ενεργοποιώντας έτσι νευροφλεγμονώδη φαινόμενα που μπορούν να οδηγήσουν σε κακή γνωστική λειτουργία (Kovalevich & Langford, 2012). Συγκεκριμένα, η Tat οδηγεί σε νευρωνικό θάνατο (Cohen et al., 2010; Giunta et al., 2011) και εξασθενίζει περαιτέρω τον BBB, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνεται η νευρωνική βλάβη που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη των νευρογνωστικών διαταραχών που σχετίζονται με τον HIV (HIV associated neurocognitive disorders-HAND) (Strazza et al., 2011). Παράλληλα, η gp120, παρόμοια με την Tat, προωθεί τον νευρωνικό θάνατο, συμβάλλει σε ελλείμματα στη μνήμη, τη γλώσσα και την εκτελεστική λειτουργία (Vance et al., 2014), επηρεάζει την νευρογένεση και τις συναπτοδεντρικές συνδέσεις στον ιππόκαμπο (Lee et al., 2013) και βοηθάει τον ιό να δεσμεύεται με τους υποδοχείς CCR5 και CXCR4 οι οποίοι βρίσκονται σε περιφερικά μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα αντίστοιχα, διευκολύνοντας την είσοδο του HIV στο ΚΝΣ (Arrildt et al., 2012).

Οι ισορροπίες στις συγκεντρώσεις των νευροδιαβιβαστών (οι οποίοι διαχωρίζονται

σε ανασταλτικούς και διεγερτικούς) διαταράσσονται και αυτές με την εισχώρηση του ιού του HIV στον εγκέφαλο, προκαλώντας νευροτοξικές επιδράσεις στον εγκέφαλο. Τέτοιες ανισορροπίες παρατηρούνται με το γλουταμικό, την ντοπαμίνη και τη σεροτονίνη (Harris et al., 2014). Το γλουταμινικό είναι ένας διεγερτικός νευροδιαβιβαστής που είναι απαραίτητος για τις γνωστικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της μνήμης και της μάθησης, και συμμετέχει σε μεγάλο βαθμό στην ομοιόσταση της κυτταρικής ανάπτυξης. Ωστόσο, η υπερβολική ή ανεπαρκής ποσότητα γλουταμινικού μπορεί να είναι νευροτοξική και να προκαλεί νευρωνικό θάνατο (Ernst et al., 2010) και κατά συνέπεια μειωμένη γνωστική λειτουργία και ανάπτυξη των HAND (Potter et al., 2013). Παρομοίως, οι μειώσεις του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή της ντοπαμίνης σε μια υποφλοιική περιοχή των βασικών γαγγλίων που ονομάζεται «substantia nigra» (Obermann et al., 2009), σχετίζεται με χαμηλότερη γνωστική λειτουργία στους ακόλουθους τομείς: ταχύτητα επεξεργασίας, μνήμη, μάθηση και λεκτική ευχέρεια (Kumar et al., 2011). Τέλος, η ανισορροπία της σεροτονίνης, ενός άλλου ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή, μπορεί να προκαλέσει διαταραχές της διάθεσης. Ο HIV μπορεί να μην επηρεάζει άμεσα τη σεροτονίνη, ωστόσο, μελέτες δείχνουν ότι η ανεπάρκεια της σεροτονίνης σε αυτόν τον πληθυσμό συσχετίζεται με την παθοφυσιολογία των ψυχιατρικών διαταραχών όπως η κατάθλιψη, το άγχος, η σχιζοφρένεια και η εξάρτηση από ουσίες (Ances et al., 2008; Letendre et al., 2007).

Στους ενήλικες με HIV, η βλάβη στον BBB, οι βλάβες που προκαλούνται από τις ιογενείς πρωτεΐνες Tat και gp120, οι νευροτοξικές επιδράσεις των μολυσμένων μικρογλοιακών κυττάρων και η ανισορροπία των νευροδιαβιβαστών μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στις φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου (π.χ. βασικά γάγγλια) και μειώσεις του όγκου της φαιάς και λευκής ουσίας, οι οποίες με την πάροδο του χρόνου σχετίζονται με γνωστικά ελλείμματα (Kuper et al., 2011; Strazza et al., 2011). Οι Becker et al. (2011) διαπίστωσαν ότι οι ενήλικες με HIV με την πάροδο του χρόνου παρουσίαζαν σημαντικά περισσότερη ατροφία στον κερκοφόρο πυρήνα και στο κέλυφος και μείωση του όγκου στα βασικά γάγγλια, παρά το γεγονός ότι λάμβαναν cART. Σε εκτεταμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση, οι Paul et al. (2002) διαπίστωσαν ότι η ατροφία του κερκοφόρου πυρήνα ήταν η περιοχή του εγκεφάλου που σχετίζεται περισσότερο με τη νευροψυχολογική δυσλειτουργία στον HIV και ότι τα βασικά γάγγλια μειώνονται ειδικά μεταξύ των οροθετικών ατόμων με γνωστική δυσλειτουργία (Paul et al., 2007). Ομοίως, οι Ances et al. (2010) διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με HIV με μειωμένη νοητική ικανότητα είχαν μικρότερους όγκους του κερκοφόρου πυρήνα και μικρότερη ροή

αίματος στον κερκοφόρο πυρήνα από μια ομάδα ελέγχου, και αυτές οι ανωμαλίες συμπίπτουν με την κακή γνωστική λειτουργία (Woods et al., 2009).

Άλλες έρευνες έχουν διαπιστώσει ότι η νευροψυχολογική διαταραχή συσχετίζεται με τον μειωμένο όγκο της φαιάς ουσίας στον ιστό που συνορεύει με τα βασικά γάγγλια και τις πλευρικές κοιλίες, καθώς και με τη φαιά και λευκή ουσία στους μετωπικούς λοβούς (Chang et al., 2002; Cloak, Chang & Ernst, 2004; Patel et al., 2002). Για παράδειγμα, οι Kuper et al. (2011) διαπίστωσαν ότι οι μειώσεις όγκου της φαιάς ουσίας (δενδρίτες και συνάψεις) κατά μήκος των προμετωπιαίων φλοιών συσχετίστηκαν με μικρότερο αριθμό CD4+ T-λεμφοκυττάρων, μεγαλύτερη διάρκεια νόσου και φτωχότερη γνωστική λειτουργία. Επιπλέον, ο εκφυλισμός της λευκής ουσίας, παρά τη λήψη αντιρετροϊκής θεραπείας (McArthur et al., 2010), είναι κοινός στον ιό HIV (Kuper et al., 2011; Nir et al., 2014), συχνά περιλαμβάνει τα κυκλώματα μεταξύ των μετωπιαίων περιοχών και βασικών γαγγλίων και συμπίπτει με την γνωστική έκπτωση (Archibald et al., 2004). Αυτός ο εκφυλισμός μειώνει τις ατράκτους της λευκής ουσίας, συμπεριλαμβανομένου της έσω κάψας (internal capsule), του μεσολοβίου (corpus callosum) και της ανώτερης επιμήκης δεσμίδας (superior longitudinal fasciculus), και γίνεται πιο έντονος συνήθως στα άτομα που έχουν προχωρήσει στο στάδιο του AIDS (Gongvatana et al., 2009). Οι μεταβολές της φαιάς και λευκής ουσίας μπορεί να συμβούν σύντομα μετά τη διάγνωση του HIV, όταν οι νευροτοξικές πρωτεΐνες του ιού, ιδιαίτερα η Tat, διακόπτουν τις συναπτοδενδρικές συνδέσεις μεταξύ των νευρώνων στα βασικά γάγγλια και προκαλούν βλάβη στο κύκλωμα μετωπιαίου λοβού-ραβδωτού σώματος-θαλάμου, μια περιοχή που είναι γνωστό ότι υφίσταται βλάβη πριν από την ανάπτυξη των HAND (Plessis et al., 2014; Scheff et al., 2007; Woods et al., 2009).

## **2. Σταδιοποίηση των ασθενών με λοίμωξη του ιού HIV**

Οι ορισμοί των περιστατικών παρακολούθησης για τη μόλυνση από τον ιό HIV (την αιτία του AIDS) και για το AIDS υποβλήθηκαν σε αρκετές αναθεωρήσεις για να ανταποκριθούν στις διαγνωστικές προόδους (CDC 1985, 1987, 1993, 1994, 2008). Τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) και το Συμβούλιο Επικρατείας και Εδαφικών Επιδημιολόγων (Council of State and Territorial Epidemiologists) (2014) αναθεώρησαν τους ορισμούς παρακολούθησης των περιστατικών που δημοσιεύθηκαν το 2008 και συνιστούν σε όλα τα κράτη να διεξάγουν την παρακολούθηση των περιστατικών με λοίμωξη από τον ιό HIV χρησιμοποιώντας τα

τελευταία αναθεωρημένα κριτήρια ταξινόμησης σε στάδια. Οι αλλαγές που έλαβαν χώρα περιελάμβαναν ζητήματα όπως: 1) την αναγνώριση της πρόωρης λοίμωξης από τον ιό HIV, 2) τη διαφοροποίηση μεταξύ λοιμώξεων HIV-1 και HIV-2, 3) την ομαδοποίηση της σταδιοποίησης ενηλίκων/εφήβων και παιδιών (δηλαδή ενήλικες και έφηβοι ηλικίας  $\geq 13$  ετών και παιδιά ηλικίας  $< 13$  ετών), 4) την απλοποίηση των κριτηρίων για ευκαιριακές νόσους ενδεικτικές του AIDS και 5) την αναθεώρηση των κριτηρίων για την αναφορά των διαγνώσεων χωρίς εργαστηριακά στοιχεία.

Ένα άτομο που πληροί τα κριτήρια διάγνωσης της λοίμωξης από τον ιό του HIV μπορεί να ταξινομηθεί σε ένα από τα πέντε στάδια 0, 1, 2, 3 ή άγνωστο, τα οποία παραθέτονται στον πίνακα 2.1 (αναλυτικά τα κριτήρια βλέπε CDC, 2014). Το στάδιο 0 υποδηλώνει πρόωμη μόλυνση από τον ιό HIV, που συμπεραίνεται από το αρνητικό ή απροσδιόριστο αποτέλεσμα της εξέτασης για τον ιό του HIV εντός 6 μηνών μετά από ένα επιβεβαιωμένο θετικό αποτέλεσμα και τα κριτήρια αυτά αντικαθιστούν και είναι ανεξάρτητα από τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τα μεταγενέστερα στάδια. Τα στάδια 1, 2 και 3, ασυμπτωματικό, συμπτωματικό και AIDS αντίστοιχα, βασίζονται στον αριθμό των CD4+ T-λεμφοκυττάρων. Εάν η μέτρηση των CD4+ κυττάρων λείπει ή είναι άγνωστη, το ποσοστό CD4+ T-λεμφοκυττάρων από τα συνολικά λεμφοκύτταρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του σταδίου. Οι περιπτώσεις που δεν περιέχουν πληροφορίες για τον αριθμό ή το ποσοστό των CD4+ T-λεμφοκυττάρων ταξινομούνται ως άγνωστες. Εάν έχει διαγνωσθεί μια ευκαιριακή ασθένεια που ορίζει το στάδιο 3 (βλέπε παράρτημα πίνακα 2.2), τότε το στάδιο είναι το 3 ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα των CD4+ T-λεμφοκυττάρων, εκτός εάν πληρούνται τα κριτήρια για το στάδιο 0 (CDC, 2014).

Το στάδιο χαρακτηρίζει την κατάσταση της νόσου του HIV σε συγκεκριμένο χρονικό σημείο. Επομένως, οι επακόλουθες μετρήσεις ή τα ποσοστά των CD4+ T-λεμφοκυττάρων συμβάλλουν στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και αν το άτομο λαμβάνει συνεχή φροντίδα. Το πρωταρχικό ενδιαφέρον για την παρακολούθηση είναι το στάδιο της αρχικής διάγνωσης, αλλά το στάδιο μπορεί να αλλάξει προς οποιαδήποτε κατεύθυνση μετά τη διάγνωση και μπορεί να οριστεί σύμφωνα με τις ημερομηνίες ενδιαφέροντος, όπως το πιο προηγμένο στάδιο που καταγράφηκε σε μια συγκεκριμένη ημερομηνία (CDC, 2014).

**Πίνακας 2.1:** Στάδιο\* HIV λοίμωξης με βάση τον αριθμό των CD4+ T-λεμφοκυττάρων που εξαρτώνται από την ηλικία ή το ποσοστό των CD4+ T-λεμφοκυττάρων από τα συνολικά λεμφοκύτταρα (CDC, 2014)

Στάδιο	Ηλικία κατά την ημερομηνία της εξέτασης των CD4+ T-λεμφοκυττάρων					
	<1έτος		1–5 έτη		≥6 έτη	
	Cells/ $\mu$ L	%	Cells/ $\mu$ L	%	Cells/ $\mu$ L	%
1 (Ασυμπτωματικό)	≥1.500	≥34	≥1.000	≥30	≥500	≥26
2 (Συμπτωματικό)	750–1.499	26–33	500–999	22–29	200–499	14–25
3 (Στάδιο AIDS)	<750	<26	<500	<22	<200	<14

\* Το στάδιο βασίζεται κυρίως στον αριθμό των CD4+ T-λεμφοκυττάρων. Ο αριθμός των CD4+ T-λεμφοκυττάρων υπερσχύει έναντι του ποσοστού των CD4+ T-λεμφοκυττάρων και το ποσοστό λαμβάνεται υπόψη μόνο αν η μέτρηση λείπει. Υπάρχουν τρεις περιπτώσεις στις οποίες το στάδιο δεν βασίζεται σε αυτόν τον πίνακα: 1) εάν πληρούνται τα κριτήρια για το στάδιο 0, το στάδιο είναι 0 ανεξάρτητα από τα κριτήρια για άλλα στάδια (αποτελέσματα των CD4+ T-λεμφοκυττάρων και διάγνωση ευκαιριακών ασθενειών), 2) εάν δεν έχουν επιτευχθεί τα κριτήρια για το στάδιο 0 και έχει διαγνωσθεί μια ευκαιριακή ασθένεια που ορίζει το στάδιο 3 (Παράρτημα), τότε το στάδιο είναι το 3 ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα των CD4+ T-λεμφοκυττάρων, ή 3) αν δεν πληρούνται τα κριτήρια για το στάδιο 0 και αν λείπουν πληροφορίες για τα παραπάνω κριτήρια για άλλα στάδια, τότε το στάδιο είναι ταξινομημένο ως άγνωστο.

### 3. Διαγνωστικά χαρακτηριστικά των HAND

#### 3.1 Διαγνωστική ονοματολογία των HAND

Η κλινική νευροψυχολογία μπορεί να οριστεί ως μία εφαρμοσμένη περιοχή της νευροεπιστήμης, η οποία επικεντρώνεται στη μελέτη σχέσεων εγκεφάλου-συμπεριφοράς που μπορεί να επηρεαστούν από τραυματισμό ή ασθένεια του εγκεφάλου (McArthur, 1994; Mattson et al. 2005). Ο κλάδος αυτός ονομάζεται γνωστική νευροψυχολογία και περιλαμβάνει τόσο τις νευρογνωστικές (πχ. ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, μάθηση και προσοχή) όσο και τις νευροσυμπεριφορικές διεργασίες (πχ. διάθεση, προσωπικότητα και ιδιοσυγκρασία). Έχει επισημανθεί ότι η μείωση της νευρογνωστικής κατάστασης είναι ένας από τους πιο ευαίσθητους δείκτες της υποκείμενης εγκεφαλικής παθολογίας, ενώ οι αλλαγές που αφορούν τη διάθεση ή την ιδιοσυγκρασία μπορούν να συμβούν για πολλούς μη νευροπαθολογικούς λόγους (Rausch & Stover, 2001; Grant, Sacktor & McArthur, 2005). Οι πρώτες επιστημονικές αποδείξεις για τα αντικειμενικά νευροψυχολογικά ελλείμματα σε άτομα που ζουν με HIV λοίμωξη δημοσιεύτηκαν το 1987 από τους Grant et al. Μετά από αυτή την τεκμηριωμένη μελέτη, υπήρξε αφθονία κλινικής έρευνας που εφάρμοσαν την γνωστική νευροψυχολογική προσέγγιση για να προσδιορίσουν τον αντίκτυπο της λοίμωξης από τον ιό του HIV στον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένης της νευροεπιδημιολογίας (π.χ. επίπτωση και επικράτηση), των

νευρικών και γνωστικών μηχανισμών και των επιπτώσεων στα αποτελέσματα του πραγματικού κόσμου.

Οι HAND εμφανίζονται περίπου στο 30-50% των ατόμων με HIV (Heaton, et al., 2010). Τα ετήσια ποσοστά επίπτωσης των HAND κυμαίνονται από περίπου 10 έως 25% (Robertson et al., 2007). Οι καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου για τις HAND περιλαμβάνουν μεγαλύτερη ηλικία (π.χ. Valcour et al., 2004), χαμηλότερο γνωστικό απόθεμα (Morgan et al., 2012), ιστορικό ανοσοκαταστολής (Ellis et al., 2011), και μια πληθώρα συννοσηροτήτων, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών χρήσης ουσιών (Rippeth et al., 2004) και την επιπλέον μόλυνση με ηπατίτιδα C (Cherner, et al., 2005). Το 1991 η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογία (American Academy of Neurology-AAN) συγκλήθηκε για να περιγράψει τις διαγνωστικές οδηγίες για την ταξινόμηση των νευρολογικών επιπλοκών της μόλυνσης από τον ιό του HIV. Εκείνη την εποχή προτάθηκαν δύο επίπεδα διαταραχής: 1) η HAD με κινητικά, συμπεριφορικά/ψυχοκοινωνικά ή συνδυαστικά χαρακτηριστικά και 2) η ήπια γνωστική κινητική διαταραχή (minor cognitive motor disorder-MCMD). Στη συνέχεια, οι Grant και Atkinson (1995) επέκτειναν το σύστημα AAN προσθέτοντας μια διάγνωση «υποσυνδρομικής νευρογνωστικής διαταραχής» για να χαρακτηρίσει ασθενείς που εμφάνιζαν ήπια νευρογνωστικά ελλείμματα που δεν επηρεάζουν αισθητά την καθημερινή λειτουργικότητα. Ενώ τα τροποποιημένα κριτήρια AAN (Grant & Atkinson, 1995) ήταν ακριβή στην πρόβλεψη της παρουσίας νευροπαθολογιών που σχετίζονται με τον ιό του HIV (π.χ. Cherner et al., 2002), οι ερευνητές και κλινικοί επιστήμονες αναγνώρισαν από τότε την ανάγκη αναβάθμισης των διαγνωστικών κριτηρίων για τις HAND. Η αναθεωρημένη ερευνητική νοσολογία για τις HAND καθορίστηκε το 2007 από τους Antinori et al. λαμβάνοντας υπόψη τις πολλές κλινικές και επιστημονικές εξελίξεις στη θεραπεία [δηλαδή την εισαγωγή συνδυαστικής αντιρετροϊκής θεραπείας (combination antiretroviral therapy-cART) στα μέσα της δεκαετίας του 1990; Weber, Blackstone & Woods, 2013], τη νευροψυχολογική αξιολόγηση (π.χ. νέες δοκιμασίες και βελτιωμένα κανονιστικά δεδομένα) της λοίμωξης από τον ιό HIV, καθώς και την αναδύομενη εκτίμηση της σημαντικής συννοσηρότητας (π.χ. επιπλέον μόλυνση από την ηπατίτιδα C). Για να αντιμετωπίσει αυτά τα σημεία ανησυχίας, το Κέντρο Νευροσυμπεριφορικής Έρευνας του HIV (HIV Neurobehavioral Research Center-HNRC) στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνιας του Σαν Ντιέγκο πρότεινε νέες οδηγίες για την ταξινόμηση των νευρογνωστικών επιπλοκών σχετιζόμενων με τον HIV που έχουν υιοθετηθεί ευρέως. Αυτή η ταξινόμηση, συχνά αναφερόμενη ως «κριτήρια Frascati», διακρίνει τρεις καταστάσεις των HAND: ασυμπτωματική νευρογνωστική διαταραχή



(Asymptomatic Neurocognitive Impairment-ANI), ήπια νευρογνωστική διαταραχή (Mild Neurocognitive Disorder-MND) και άνοια σχετιζόμενη με τον ιό HIV (HAD) (βλέπε παράρτημα Εικόνα 3.1).

Η ANI απαιτεί ήπια διαταραχή ( $>1$  τυπική απόκλιση (standard deviation-SD) κάτω από το μέσο όρο των δημογραφικά προσαρμοσμένων κανονιστικών βαθμολογιών) χωρίς παρεμβολή στην καθημερινή λειτουργικότητα (Antinori et al., 2007). Εκτιμάται ότι αντιπροσωπεύει την πλειονότητα των περιπτώσεων των HAND (δηλαδή, πάνω από το 50% των διαγνωσμένων περιπτώσεων) και 21-30% των ασυμπτωματικών ατόμων με HIV λοίμωξη (Grant, et al., 2005; Robertson et al. 2007). Η κατηγορία αυτή υπήρξε η πιο αμφιλεγόμενη προσθήκη στη HAND νοσολογία (Gisslen, Price & Nilsson, 2011), καθώς δεν απαιτεί την παρουσία της λειτουργικής έκπτωσης. Ωστόσο, οι Blackstone και συνεργάτες (2012) κατέδειξαν πρόσφατα ότι πολλά από αυτά τα «ασυμπτωματικά» άτομα μπορεί να αποδείξουν λειτουργική διαταραχή όταν εξετάζονται με πιο ευαίσθητα εργαλεία αξιολόγησης (π.χ. δοκιμασίες που βασίζονται στην απόδοση της καθημερινής λειτουργικότητας). Επομένως, οι διαγνώσεις ANI μπορεί να είναι χρήσιμες στην επισημάνση ατόμων που μπορεί να αγνοούν τη λειτουργική τους έκπτωση (π.χ. λόγω περιορισμένης επίγνωσης) ή να διατρέχουν κίνδυνο για λειτουργική έκπτωση (Heaton, et al., 2012) και συνεπώς να μπορούν να επωφεληθούν από την έγκαιρη γνωστική αποκατάσταση.

Η MND απαιτεί ήπια έως μέτρια νευρογνωστική δυσλειτουργία ( $>1$  SD κάτω από το μέσο όρο των δημογραφικά προσαρμοσμένων κανονιστικών βαθμολογιών) με ήπια παρεμβολή στην καθημερινή λειτουργικότητα (Antinori et al., 2007). Εκτιμάται ότι το 20-40% των διαγνώσεων HAND είναι MND, η οποία περιλαμβάνει 5-20% του πληθυσμού με τον ιό HIV συνολικά (Woods et al., 2009). Η ήπια λειτουργική διαταραχή μπορεί να χαρακτηριστεί εφόσον πληροί τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: αυτό-αναφορά ή αναφορά από τους οικείους για μειωμένη ψυχική οξύτητα, αναποτελεσματικότητα στην εργασία, στην οικιακή εργασία ή στην κοινωνική λειτουργικότητα (Antinori et al., 2007). Οι αυτό-αναφορές θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μόνο όταν τα άτομα που έχουν προσβληθεί από τον ιό του HIV δεν παρουσιάζουν τρέχουσα κατάθλιψη, η οποία μπορεί να αυξήσει τις ψευδώς-λανθασμένες θετικές αυτό-αναφορές των παραπόνων (Weber et al., 2013; Woods et al., 2009).

Η πιο σοβαρή μορφή των HAND, η HAD, αποτελεί το 1-2% των ενηλίκων που έχουν μολυνθεί από το HIV αντίστοιχα (Grant, Sacktor & McArthur, 2005; Woods et al., 2009) και απαιτεί μέτρια έως σοβαρή γνωστική διαταραχή ( $\geq 2$  SD παρακάτω από τους

δημογραφικά προσαρμοσμένους κανονιστικούς μέσους όρους) συνοδευόμενη από έντονες παρεμβάσεις στην καθημερινή λειτουργικότητα (Antinori et al., 2007). Η σοβαρή λειτουργική διαταραχή σχετίζεται με την αυτό-αναφορά ή αναφορά από τους οικείους για μειωμένη ψυχική οξύτητα, αναποτελεσματικότητα στην εργασία, στην οικιακή εργασία ή στην κοινωνική λειτουργικότητα (Antinori et al., 2007). Όπως στη MND έτσι και στην HAD, οι αυτό-αναφορές θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μόνο όταν τα άτομα που έχουν προσβληθεί από τον ιό του HIV δεν παρουσιάζουν τρέχουσα κατάθλιψη (Weber et al., 2013; Woods et al., 2009).

Η γνωστική διαταραχή και στις τρεις μορφές των HAND πρέπει να υπάρχει σε τουλάχιστον δύο γνωστικούς τομείς και δεν μπορεί να εξηγηθεί από παραλήρημα ή άλλες συννοσηρότητες. Επιπλέον, η ταξινόμηση των HAND πρέπει να προσδιοριστεί με την αξιολόγηση τουλάχιστον πέντε γνωστικών πεδίων που είναι γνωστό ότι επηρεάζονται από τον HIV (π.χ. επιτελικές λειτουργίες, προσοχή/μνήμη εργασίας, γλώσσα, ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, κινητική λειτουργικότητα, μνήμη- συμπεριλαμβανομένης της μάθησης και ανάκλησης) (Antinori et al., 2007). Αυτοί οι γνωστικοί τομείς θα πρέπει, επίσης, να αξιολογούνται χρησιμοποιώντας νευροψυχολογικές δοκιμασίες που ερμηνεύονται με δημοσιευμένες νόρμες που προσαρμόζονται δημογραφικά (για την ηλικία, την εκπαίδευση και το φύλλο) (Antinori et al., 2013). Ωστόσο, εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες νευροψυχολογικές δοκιμασίες, τα κριτήρια επιτρέπουν τη χρήση σταθμισμένων εξετάσεων της νοητικής κατάστασης, όπως την κλίμακα της άνοιας που σχετίζεται με τον ιό του HIV (Morgan et al., 2008).

### **3.2 Νευροψυχολογική αξιολόγηση**

Η νευρογνωστική λειτουργία είναι σκόπιμο να εκτιμηθεί σε όλους τους ασθενείς με HIV, επειδή το ΚΝΣ είναι συχνά ένας από τους πρώτους στόχους της λοίμωξης από τον ιό HIV (Antinori et al., 2013). Η ορθή πρακτική υποδηλώνει ότι το νευρογνωστικό προφίλ ενός ασθενούς θα πρέπει να αξιολογηθεί εντός 6 μηνών μετά από τη διάγνωση, με τη χρήση ενός εργαλείου ανίχνευσης (Valcour et al., 2011), όπως το Mini Mental State Examination (MMSE; Fountoulakis et al., 2000), το Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Konstantopoulos, Vogazianos & Doskas, 2016) και το HIV Dementia Scale (HDS; Power et al., 1995). Επιπλέον, εάν είναι δυνατόν, ο έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιηθεί πριν από την έναρξη την cART, καθώς αυτό θα μας επιτρέψει την ακριβέστερη αξιολόγηση των μεταγενέστερων αλλαγών. Παρόλο που δεν υπάρχουν



επαρκή στοιχεία για τον καθορισμό του καλύτερου χρόνου για τις επαναξιολογήσεις (Heaton et al., 2004), επικρατεί η άποψη ότι ο έλεγχος για τις HAND πρέπει να γίνεται κάθε 6-12 μήνες σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο ή κάθε 12-24 μήνες σε ασθενείς με χαμηλότερο κίνδυνο.

Τα εργαλεία ελέγχου της νευρογνωστικής λειτουργίας δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μεμονωμένα από τις κλινικές πληροφορίες (π.χ. από ένα σύντομο ερωτηματολόγιο; Simioni et al., 2004) και το προφίλ παραγόντων κινδύνου, καθώς μπορούν να βοηθήσουν στην ανίχνευση των HAND λόγω της μη ευαισθησίας των εργαλείων ελέγχου στις ανεπαίσθητες εκπτώσεις (Folstein, Folstein, McHugh, 1975; Konstantopoulos, Vogazianos & Doskas, 2016). Η κατηγορία των ασθενών που θα προχωρήσουν στη συνέχεια σε πλήρη νευροψυχολογική αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνουν σύμφωνα με τους Antinori et al. (2007) χαρακτηριστικά όπως: νευρογνωστική δυσλειτουργία στον νευρογνωστικό έλεγχο, αμφιβολία για τη διαφοροδιάγνωση των HAND, όταν η διάγνωση HAND είναι αβέβαιη, ενδείξεις εξασθένησης της καθημερινής λειτουργικότητας, απόδειξη κλινικής εξέλιξης των HAND ή αυξημένων νευρογνωστικών παραπόνων (που δεν σχετίζονται με την κατάθλιψη), και αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη HAND με βάση τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για HAD (π.χ., μετρήσεις των nadir CD4 + T-λεμφοκυττάρων κάτω περίπου από 200 κύτταρα/μL), ιδιαίτερα εάν είναι εμφανείς οι νευρογνωστικές δυσκολίες (Cysique et al., 2010).

Η πλήρης νευροψυχολογική αξιολόγηση για την ανίχνευση των HAND πρέπει να περιλαμβάνει σταθμισμένες και έγκυρες δοκιμασίες από τουλάχιστον 5 νευρογνωστικά πεδία (πχ. λεκτική ροή/γλώσσα, προσοχή/μνήμη εργασίας, αφαιρετική ικανότητα/εκτελεστική λειτουργία, μάθηση/ανάκληση, ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και κινητικές δεξιότητες) (Antinori et al., 2007). Επιπλέον, είναι σημαντικό οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες να χορηγούνται και να ερμηνεύονται μόνο από κατάλληλα καταρτισμένους επαγγελματίες για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων (Lezak, Howieson & Loring, 2004). Η χρήση κατάλληλων κανονιστικών δεδομένων από έναν υγιή πληθυσμό συνιστάται για την ορθή ερμηνεία των σταθμισμένων δοκιμασιών της νευροψυχολογικής αξιολόγησης με ποσοτικά αποτελέσματα (Lezak et al., 2004; Strauss, Sherman & Spreen, 2006). Επιπλέον, στην επαναξιολόγηση, συνιστάται η χρήση κανονιστικών διαχρονικών δεδομένων ώστε να μην επηρεάζεται η ευαισθησία των δοκιμασιών από την επίδραση της επανάληψης των δοκιμασιών (η επίδραση της εκμάθησης ή της πρακτικής) (Heaton et al., 2001; Salthouse & Tucker-Drob, 2008).

Είναι γνωστό ότι στη νευροψυχολογική επίδοση των ασθενών επιδρούν παράγοντες, εκτός από την ανοσολογική και ιολογική κατάσταση των οροθετικών ατόμων, όπως ιατρικές παθήσεις (επιπρόσθετες φλεγμονές, όπως ο ιός της ηπατίτιδας C), ψυχιατρικές διαταραχές, κατάχρηση ουσιών και δημογραφικοί παράγοντες (Antinori et al., 2013; Byrd et al., 2011; Cross et al., 2013; Fellows, Byrd & Morgello, 2013; Gamaldo et al., 2013; Hinkin et al., 2008; Mapstone et al., 2013; Tedaldi, Minniti & Fischer, 2015). Η κατάθλιψη είναι συνηθισμένη σε άτομα που ζουν με χρόνια πάθηση συμπεριλαμβανομένου του HIV και σχετίζεται με πολλά αρνητικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένου της μη τήρησης της φαρμακευτικής αγωγής, της μειωμένης λειτουργικότητας, της νευρογνωστικής διαταραχής και της θνησιμότητας (Atkinson et al., 2008; Cross et al., 2013; Thames et al., 2012). Άλλες ψυχιατρικές διαταραχές όπως η σχιζοφρένεια ή η διπολική νόσος εμφανίζονται συχνά σε ένα υποσύνολο οροθετικών ατόμων που κάνουν κατάχρηση ουσιών και έχουν περιορισμένη κοινωνική και οικονομική στήριξη. Αυτοί βρίσκονται σε εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο για μη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή και σε συνδυασμό με τους ποικίλους παράγοντες κινδύνου μπορεί να οδηγηθούν σε νευρογνωστικές διαταραχές (Brew & Chan, 2014; Durvasula & Hinkin, 2006).

Η επίδραση των δημογραφικών μεταβλητών όπως η εκπαίδευση, η εθνικότητα, η ηλικία και το φύλο στα αποτελέσματα των νευροψυχολογικών εξετάσεων έχει παρατηρηθεί ευρέως και η επιρροή τους σχετίζεται σημαντικά με τους περισσότερους γνωστικούς τομείς σε διάφορους βαθμούς (Jefferson et al., 2011). Παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες λαμβάνουν υπόψη τα έτη εκπαίδευσης ως προγνωστικό παράγοντα για τις γνωστικές επιδόσεις, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η ικανότητα ανάγνωσης αποτελεί έναν καλύτερο προγνωστικό παράγοντα για τα άτομα με μειονεκτική κοινωνικοοικονομική προέλευση (Dotson et al., 2009, 2009). Η χειρότερη νευροψυχολογική απόδοση παρατηρείται σε άτομα με υψηλότερες αποκλίσεις μεταξύ αναγνωστικής ικανότητας και εκπαιδευτικού επιπέδου (Ryan et al., 2005). Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι με την πρόωμη λήψη της αντιρετροϊκής θεραπείας οι οροθετικοί ασθενείς παρουσιάζουν προσδόκιμο επιβίωσης συγκρίσιμο με τους υγιείς ενήλικες (Wada et al., 2013). Καθώς, λοιπόν, η μακροζωία με τη λοίμωξη από τον ιό HIV βελτιώνεται, το φορτίο της νευρογνωστικής διαταραχής όχι μόνο θα αυξηθεί αλλά μπορεί και να εξελιχθεί διαφορετικά με μεγαλύτερη διάρκεια ανοσοποιητικής ενεργοποίησης (High et al., 2008; Valcour et al., 2004; Valcour, Shikuma, Watters & Sacktor, 2004).

Κατά συνέπεια, αν δεν συμπεριληφθούν οι παραπάνω παράγοντες υπόψη σε

μελέτες διερεύνησης των γνωστικών λειτουργιών σε οροθετικούς ασθενείς, είναι πολύ πιθανό να οδηγηθούμε σε ακατάλληλη διάγνωση των HAND, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει σε ακατάλληλη ιατρική παρέμβαση, μειωμένη αυτοεκτίμηση, αρνητικές οικονομικές επιπτώσεις, μειωμένη λειτουργική ανεξαρτησία και εσφαλμένη κατεύθυνση του μελλοντικού σχεδιασμού (Tedaldi, Minniti & Fischer, 2015).

#### **4. Το Νευρογνωστικό Πρότυπο των HAND**

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει στην ενότητα της νευροβιολογίας του HIV, νευροψυχολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο ιός HIV επηρεάζει πρωτίστως τόσο τη δομή (π.χ. υπερευαισθησία της λευκής ουσίας) όσο και τη λειτουργία (π.χ. μη φυσιολογική αιμάτωση του εγκεφάλου) του μετωπιαίου-ραβδωτού-θαλαμικού-φλοιϊκού κυκλώματος (Ellis, Calero & Stockin, 2009; Ellis, Langford & Masliah, 2007; Grant, 2008). Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να επιβεβαιώνονται από μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 17 μελετών που περιγράφει την επίδραση της μόλυνσης από τον ιό HIV στη λειτουργία του εγκεφάλου όπως μετράται με την απεικόνιση της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) εξαρτώμενη από το οξυγόνο του αίματος (Blood-oxygen-level dependent-BOLD) (Hakkers et al., 2017). Συγκεκριμένα, οι Hakkers et al. (2017) επιβεβαιώνουν αυτές τις παρατηρήσεις της νευροψυχολογικής εξέτασης δείχνοντας ότι η διαταραχή του συστήματος μετωπιαίου λοβού και ραβδωτού σώματος ήταν πιο έντονη στους οροθετικούς έναντι των οροαρνητικών ασθενών. Αυτό συμβαδίζει και με προηγούμενη βιβλιογραφία (Plessis et al., 2014). Είναι σημαντικό να σημειωθεί, επίσης, ότι οι μελέτες στην ανασκόπηση των Hakkers et al. (2017) υποδηλώνουν ότι, ακόμη και χωρίς κλινικά συμπτώματα ή νευροψυχολογικές ανωμαλίες, υπάρχει λειτουργική βλάβη στους εγκεφάλους των ασθενών με HIV. Μια εξήγηση γι 'αυτό το φαινόμενο είναι η λεγόμενη θεωρία αποθέματος του εγκεφάλου (ή αλλιώς γνωστικού αποθέματος), όπου οι ασθενείς χρησιμοποιούν μία υπερδραστηριοποίηση ή ενεργοποίηση γειτονικών δομών, και επομένως περισσότερο νευρωνική προσπάθεια για την επίτευξη των ίδιων συμπεριφορικών αποτελεσμάτων (Holt, Kraft-Terry & Chang, 2012). Ωστόσο, αυτή η υπερενεργοποίηση φαίνεται να είναι αναποτελεσματική κατά τη διάρκεια εκτέλεσης πιο δύσκολων δοκιμασιών, πιθανώς λόγω παρεμβολών που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV (πχ. λόγω της cART).

Σε συνάρτηση με αυτές τις επιπτώσεις του HIV κυρίως στο νευρικό κύκλωμα

μετωπιαίοι λοβοί-βασικά γάγγλια, το νευρογνωστικό πρότυπο των HAND χαρακτηρίζεται συχνά από βλάβες στους τομείς των εκτελεστικών λειτουργιών, επεισοδιακής μνήμης, μάθησης, ψυχοκινητικής ταχύτητας και μνήμης εργασίας, ενώ τα ελλείμματα απλής προσοχής, αισθητηριακής αντίληψης, γλώσσας και οπτικοαντιληπτικών λειτουργιών είναι λιγότερο συνηθισμένα (APA, 2013; Grant, 2008; Plessis et al., 2014; Watkins & Treisman, 2015; Weber, Blackstone & Woods, 2013). Η εκτελεστική δυσλειτουργία συγκαταλέγεται στα πιο ευρέως μελετημένα και καλά τεκμηριωμένα νευρογνωστικά ελλείμματα στον ιό HIV, ιδιαίτερα στην εποχή της cART (Heaton et al., 2011; Reger et al., 2002). Υπάρχουν πολλά παραδείγματα μελετών που έχουν χρησιμοποιήσει νευρογνωστικές μετρήσεις για την αξιολόγηση των εκτελεστικών λειτουργιών μεταξύ των οροθετικών ατόμων. Μερικά από τα ελλείμματα που επιδεικνύουν τα άτομα με HIV βρίσκονται στους τομείς της αφαιρετικής ικανότητας και επίλυσης νέων προβλημάτων (π.χ. Heaton, et al., 1995), γνωστικής ευελιξίας (π.χ. Reger et al., 2002), αναστολής της απάντησης (π.χ. Martin et al., 2004), προγραμματισμού (π.χ. Benedict et al. 2000; Cattie et al., 2012) και της επιρρέπειας στην ριψοκίνδυνη λήψη αποφάσεων (Hardy et al., 2006; Martin, et al., 2004).

Η κατάσταση της νόσου αντιστοιχεί στη σοβαρότητα της γνωστικής δυσλειτουργίας. Παρά την εμφάνιση της αντιρετροϊκής θεραπείας, ο επιπολασμός της γνωστικής διαταραχής κυμαίνεται μεταξύ 15-50% των ασθενών με HIV (McArthur et al., 2010). Μεταξύ αυτών των ατόμων πάνω από το 50% εμφανίζουν ANI, το 20-40% εμφανίζουν MND και 1-7% εμφανίζουν HAD (Woods et al., 2009). Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς εμφανίζουν ήπια δυσλειτουργία στις νευροψυχολογικές εξετάσεις, τα συμπτωματικά άτομα παρουσιάζουν μέτρια (Cysique, Waters & Brew, 2011; Reger et al., 2002), ενώ τα ελλείμματα γίνονται πιο σοβαρά και γενικεύονται καθώς οι ασθενείς προχωρούν σε HAD (McArthur et al., 2010).

Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς που εμφανίζουν ANI μπορεί να εκδηλώνουν ήπια προβλήματα στη μνήμη, στην προσοχή, στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και στις κινητικές δεξιότητες, αλλά, συνολικά, οι μειώσεις αυτές είναι ανεπαίσθητες. Πιο σοβαρή νοητική δυσλειτουργία συμβαίνει καθώς οι ασθενείς γίνονται συμπτωματικοί. Τα πιο συνηθισμένα ελλείμματα που παρατηρούνται σε συμπτωματικούς ασθενείς που παρουσιάζουν MND περιλαμβάνουν τη λεκτική ευχέρεια, μνήμη εργασίας, ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, λεκτική μάθηση, οπτική χωρική αντίληψη και συντονισμό. Αυτά τα προβλήματα είναι πιο σοβαρά από ότι στην περίπτωση της ANI (Norman & Basso, 2015). Καθώς η μόλυνση εξελίσσεται, τα ελλείμματα αποκτούν μεγαλύτερη βαρύτητα. Τα άτομα που διαγνώστηκαν με AIDS είναι επιρρεπείς στην εκδήλωση της

HAD (Grant et al., 2005) και παρατηρούνται μέτρια έως σοβαρά ελλείμματα σε όλους τους γνωστικούς τομείς. Η πιο κοινή μορφή έλλειψης περιλαμβάνει την επιβράδυνση της κινητικότητας και της ταχύτητας επεξεργασίας των πληροφοριών (Norman & Basso, 2015; Woods et al., 2009). Άλλοι τομείς που επηρεάζονται είναι η εκτελεστική λειτουργία, η αφηρημένη σκέψη, ο προγραμματισμός, η νοητική ευελιξία, η μνήμη εργασίας, η μάθηση νέων πληροφοριών και ο συντονισμός. Ειδικότερα, οι δυσκολίες μνήμης στον HIV φαίνεται να συνεπάγονται με την ανάκτηση (Reger et al., 2002) καθώς και με την απόκτηση νέων μνημών (Murji et al., 2003). Αυτό το πρότυπο επίδοσης καταδεικνύει, στους οροθετικούς ασθενείς που ανήκουν στα τελευταία στάδια της νόσου, ένα νευρογνωστικό προφίλ των HAND που είναι πιο συνεπή με εκείνο των άλλων «υποφλοιωδών» διαταραχών, όπως με χορεία Huntington (Reger et al., 2002; Woods et al., 2009).

## **5. Η επίδραση της cART στις HAND**

Το τοπίο της θεραπείας για τα άτομα που φέρουν τον ιό του HIV άλλαξε δραματικά με την εισαγωγή της cART στα μέσα της δεκαετίας του 1990 (Weber, Blackstone & Woods, 2013). Οι σχετιζόμενες με τον ιό HIV νοσηρότητες (π.χ. ευκαιριακές λοιμώξεις) και η θνησιμότητα μειώθηκαν σε μεγάλο βαθμό (Centers for Disease Control, 2010), εξαιτίας της αποτελεσματικότητας της cART στην καταστολή του HIV RNA στο πλάσμα και στην αποκατάσταση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος (Weber, Blackstone & Woods, 2013). Χαρακτηριστικά στην Ευρώπη εντός 2 ετών μετά την διαθεσιμότητα στην cART ο αριθμός των θανάτων που σχετίζονται με τον ιό HIV ήταν μικρότερος από το ένα πέμπτο των ατόμων πριν από την εισαγωγή της αντιρετροϊκής θεραπείας (Mocroft et al., 2003; Kirk et al., 1998). Ωστόσο, παρά την πρόοδο στη θεραπεία του ιού HIV (Powderly, 2002), το ΚΝΣ εξακολουθεί να επηρεάζεται συχνά από αυτή την ασθένεια, προκαλώντας νευρογνωστική διαταραχή (Antinori et al., 2007). Οι εκτιμήσεις της επικράτησης της γνωστικής διαταραχής στην περίοδο cART κυμαίνονται από 18 έως 69% μεταξύ των οροθετικών ασθενών (Cysique & Brew, 2011; Heaton et al., 2010; Tozzi et al., 2007; Simioni et al., 2010; Winston et al., 2013). Παρόλο που η συχνότητα της HAD -της σοβαρότερης μορφής των HAND- μειώθηκε στην περίοδο της cART (Heaton et al., 2010; Robertson, Robertson, et al. 2004; Sacktor et al., 2001), η επίπτωση και ο επιπολασμός των ήπιων μορφών HAND (ANI και MND) σε ιολογικά

σταθερούς ασθενείς με HIV παρέμειναν σταθερές ή ίσως ακόμη και αυξημένες (Heaton et al., 2011; Heaton et al., 2010; McArthur, 2004; Sacktor et al., 2001; Tozzi et al., 2007).

Τα πρότυπα της τρέχουσας πρακτικής τονίζουν την αξία της πρώιμης θεραπείας με cART, με τους ιατρούς να την χορηγούν μετά τη διάγνωση του HIV προτού ο ασθενής πέσει κάτω από πολύ χαμηλά ανοσολογικά όρια (π.χ.  $< 200$  CD4+ T-λεμφοκύτταρα) (Weber, Blackstone & Woods, 2013). Μία πρόσφατη δημοσιευμένη μελέτη των Sharma et al. (2015) προτείνει την έναρξη της cART ακόμη και σε ασθενείς με αριθμό άνω των 500 CD4+ T-λεμφοκυττάρων ανά κυβικό χιλιοστό (Hakkers et al., 2017). Ο σκοπός αυτής της πρώιμης χορήγησης της cART είναι να αποφευχθούν οι νευροφλεγμονές που συνδέονται με την κακή ανοσολογική λειτουργία (Weber, Blackstone & Woods, 2013) και ίσως μια προφύλαξη για τις HAND. Στην πραγματικότητα, η έναρξη της cART έχει συσχετιστεί με βελτιώσεις σε όσους παρουσιάζουν χαμηλό αριθμό CD4 κυττάρων (Weber, Blackstone & Woods, 2013), στην ακεραιότητα της λευκής ουσίας (π.χ. Wright et al., 2012) και στη νευρογνωστική διαταραχή (π.χ. Joska et al., 2010), ιδιαίτερα σε άτομα που δεν έχουν λάβει προηγουμένως ART (Al-Khindi, Zakzanis & van Gorp, 2011). Ωστόσο, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση υποδηλώνει ότι τα οφέλη των επιδράσεων της cART στις HAND μπορεί να είναι αρκετά μέτρια, ιδιαίτερα μεταξύ των ηλικιωμένων ενηλίκων (Al-Khindi et al., 2011).

Η μεταβλητότητα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της cART στην αποκατάσταση της νευρογνωστικής λειτουργίας στον HIV οφείλεται στην ικανότητα διείσδυσης των φαρμάκων στο ΚΝΣ (Letendre, et al., 2008). Τα αντιρετροϊκά φάρμακα ποικίλουν ως προς την ικανότητά τους να διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να δρουν επί της ιικής δεξαμενής του ΚΝΣ, η οποία παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανέγγιχτη (Iglesias-Ussel & Romero, 2011). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ο ιός του HIV να αναπαράγεται στο ΚΝΣ χωρίς να περιορίζεται ιδιαίτερα από τη δράση των αντιρετροϊκών φαρμάκων (McArthur et al., 2010), προκαλώντας αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία (πχ. HAND) οι οποίες σχετίζονται με το ανιχνεύσιμο RNA του HIV στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) (Ellis, et al., 2002). Ωστόσο, ακόμη κι αν επιτευχθεί η διείσδυση στο ΚΝΣ ρυθμίζοντας κατάλληλα, σύμφωνα με τους Letendre et al. (2008), τις δοσολογίες cART, η αποτελεσματική αντιμετώπιση των HAND δεν είναι δεδομένη. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τους Cysique, Waters και Brew (2011) για την αποτελεσματικότητα της διείσδυσης στο ΚΝΣ έδειξε γενικά μεσαίες επιδράσεις μεταξύ της διείσδυσης και των νευρογνωστικών αποτελεσμάτων σε μελέτες με αυστηρές μεθοδολογίες, ενώ επιπλέον δεν κατέληξαν σε στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η μεγαλύτερη διείσδυση στο ΚΝΣ προκαλεί αρνητικές επιδράσεις στη γνωστική λειτουργία.



Παρ' όλα αυτά, δεν είναι λίγοι αυτοί που υποστηρίζουν ότι τα αντιρετροϊκά φάρμακα είναι μια πιθανή σημαντική αιτία για τις γνωστικές διαταραχές σε οροθετικούς ασθενείς. Απεικονιστικές μελέτες με την χρήση ενός σχετικά νέου ερευνητικού εργαλείου, της BOLD fMRI, έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με cART χρησιμοποιούν περισσότερο γνωστικό απόθεμα και ο τύπος cART επηρεάζει την ανταπόκριση του οξυγόνου του αίματος (Hakkers et al., 2017). Αυτό υποδηλώνει πιθανή επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής και του τύπου της φαρμακευτικής αγωγής στη γνωστική λειτουργία σε ασθενείς με HIV (Hakkers et al., 2017). Για παράδειγμα, οι Robertson et al. (2010) απέδειξαν βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας μετά τη διακοπή της αντιρετροϊκής θεραπείας, όπως μετρήθηκε έπειτα από τη νευροψυχολογική αξιολόγηση, με τη βελτίωση να είναι μεγαλύτερη μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής που περιελάμβανε το «Efavirenz» σε σύγκριση με τη διακοπή διαφορετικών αγωγών cART. Πράγματι, η επίδραση της cART στην γνωστική απόδοση έχει περιγραφεί και σε προηγούμενες μελέτες, με το «Efavirenz» ως το σημαντικότερο παράδειγμα (Clifford et al., 2005). Ωστόσο, εξαιτίας των περιορισμένων μελετών που διερευνούν τις επιδράσεις της χρόνιας cART στο ΚΝΣ, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για να επιβεβαιωθεί αν η cART επηρεάζει θετικά ή αρνητικά τις γνωστικές λειτουργίες των οροθετικών ατόμων (Norman & Basso, 2015).

## **6. Η πορεία των HAND**

Σε αντίθεση με άλλες νευροεκφυλιστικές διαταραχές, όπως η νόσος Αλτσχάιμερ και η νόσος Huntington, η πορεία των HAND δεν είναι πάντα προοδευτική και υπάρχει τεράστια ετερογένεια (APA, 2013; Weber et al., 2013; Woods et al., 2009). Τα άτομα μπορεί να εμφανίζουν σημαντική ανάκαμψη των γνωστικών λειτουργιών (Robertson et al., 2007) (π.χ. με την αποτελεσματική cART), περιστασιακή επιδείνωση των νευρογνωστικών διαταραχών (π.χ. με την πρόοδο της νόσου; Robertson et al., 2007), σταθερότητα στη νευρογνωστική διαταραχή με την πάροδο του χρόνου (Cole et al. 2007; Cysique, Franklin et al., 2011), ή μία κυμαινόμενη πορεία (APA, 2013). Τα περισσότερα άτομα με περιστασιακή HAND αρχικά ταξινομούνται στην ήπια διαταραχή, καθώς είναι σπάνιο για τα άτομα στη σημερινή εποχή της cART να μεταπηδήσουν από τον μη-διαταραγμένο βαθμό σε μέτρια ή σοβαρή διαταραχή μέσα σε ένα χρόνο (McArthur, 2004). Μια διαπίστωση που γίνεται όλο και πιο εμφανής σε σχέση με την πορεία των HAND είναι ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ατόμων θα βελτιωθεί νευρογνωστικά. Η πιθανότητα

μετάβασης από την ηπιότερη νευρογνωστική διαταραχή στην ανεπηρέαστη φαίνεται να είναι τόσο πιθανό όσο και η μετάβαση από το μη-διαταραγμένο στάδιο στην ήπια νευρογνωστική διαταραχή (21% και 23% αντίστοιχα) (McArthur, 2004; Robertson et al., 2007). Αυτό συμβαίνει λόγω της ανταπόκρισης των HAND στην γνωστική αποκατάσταση, ιδιαίτερα σε ένα σχετικά νεαρό πληθυσμό με μια διαχειρίσιμη χρόνια ασθένεια (πχ. με σταθερό ιολογικό φορτίο) (Weber et al., 2013). Επομένως, η έγκαιρη γνωστική αποκατάσταση είναι καίριας σημασίας για τον πληθυσμό των οροθετικών ατόμων, ιδιαίτερα στην εποχή της cART όπου τα άτομα ζουν σήμερα με τη λοίμωξη από τον HIV μέχρι τα 60 και 70 χρόνια (CDC, 2010).

## **7. Ο αντίκτυπος των HAND στην καθημερινή λειτουργικότητα**

Αν και η γνωστική έκπτωση μεταξύ των ατόμων με HIV έχει καταδειχθεί σε πολλούς διαφορετικούς γνωστικούς τομείς, ωστόσο, τα ελλείμματα στην ταχύτητα της επεξεργασίας των πληροφοριών, της προσοχής, της μνήμης, ιδίως της εκμάθησης και της ανάκτησης πληροφοριών, και της εκτελεστικής λειτουργίας, είναι τα πιο σημαντικά (Heaton et al., 2011; Schouten et al., 2011; Woods et al. 2009). Αυτά τα νευρογνωστικά ελλείμματα ακόμα και στην ήπια μορφή τους προκαλούν μια ποικιλία δυσμενών αποτελεσμάτων της καθημερινής λειτουργικότητας (Heaton et al., 2004).

Οι νευρογνωστικές δυσλειτουργίες που σχετίζονται με τον ιό του HIV μπορεί να συνδέονται με δυσκολίες στην εργασία (Heaton et al., 2004; Tozzi et al., 2007), όπως μεγαλύτερη πιθανότητα ανεργίας (Woods et al., 2011). Ο δείκτης νοημοσύνης, η εκτελεστική λειτουργία και η νέα μάθηση είναι οι παράγοντες που προβλέπουν την ανεργία με τον πιο ισχυρό τρόπο (Kalechstein et al., 2003). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί μείωση των ικανοτήτων για την εκτέλεση πιο σύνθετων καθημερινών καθηκόντων (Berger & Brew, 2005; Farinpour et al., 2003; Garvey, Yerrakalva & Winston, 2008, 2009), όπως οι δυσκολίες στην οδήγηση και την οικονομική διαχείριση (Norman & Basso, 2015). Η διαταραχή της εκτελεστικής λειτουργίας, της μνήμης εργασίας, της μάθησης νέων πληροφοριών και της ψυχοκινητικής ταχύτητας προβλέπουν την κακή οικονομική διαχείριση και τις μειωμένες ικανότητες στην οδήγηση (Gorman et al., 2009), με συχνό το φαινόμενο των τροχαίων ατυχημάτων (Marcotte, et al., 1999; Marcotte et al., 2006; Marcotte et al., 2004). Η γνωστική δυσλειτουργία προβλέπει, επίσης, την χαμηλότερη τήρηση της αντιρετροϊκής φαρμακευτικής αγωγής ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της



νόσου HIV (Albert et al., 1999), με την εκτελεστική δυσλειτουργία, και τις διαταραχές στη μνήμη εργασίας και στη μάθηση νέων πληροφοριών να αποτελούν τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες (Gorman et al., 2009; Hinkin et al., 2002; Lovejoy & Suhr, 2009; Woods et al., 2009). Τέλος, τα οροθετικά άτομα, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νευρογνωστικής διαταραχής τους, παρουσιάζουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (Doyle et al., 2012; Tozzi et al., 2004, 2007) και μικρότερη επιβίωση (Ellis et al., 1997; Tozzi et al., 2007; Wilkie et al., 1998).

## **8. HIV και Επικοινωνία**

Η ανθρώπινη επικοινωνία διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στην καθημερινή τους λειτουργικότητα μέσω της ανταλλαγής πληροφοριών και αποτελείται από τις βασικές συνιστώσες της γλώσσας (επίγνωση ήχων και γραμματικοσυντακτικών κανόνων) και της ομιλίας (φωνή, άρθρωση, ευχέρεια) (Mathew & Bhat, 2008). Η διεκπεραίωση της αποτελεσματικής επικοινωνίας εξαρτάται από έναν περίπλοκο νευροφυσιολογικό μηχανισμό στον άνθρωπο, η οποία μπορεί να επηρεαστεί από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), μολύνοντας τόσο το κεντρικό όσο και το περιφερειακό νευρικό σύστημα (Mathew & Bhat, 2008). Πρόσφατες μελέτες νευροαπεικόνισης έδειξαν ότι η επεξεργασία της γλώσσας υποστηρίζεται από δίκτυα που συνδέουν περιοχές σημαντικές για τη γλώσσα που βρίσκονται στον κροταφικό και κάτω μετωπιαίο φλοιό, συμπεριλαμβανομένων των περιοχών Wernicke και Broca, αντίστοιχα (Buchsbaum et al., 2011). Όλο και περισσότερες αποδείξεις πρόσφατων ερευνητικών μελετών συγκλίνουν στο μοντέλο διπλής ροής, το οποίο αποτελείται από ένα κοιλιακό και ένα ραχιαίο δίκτυο (Hickok & Poeppel, 2007). Το κοιλιακό δίκτυο είναι οργανωμένο αμφοτερόπλευρα και αποτελείται από την ανώτερη και μέση κροταφική έλικα, οι οποίες επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω της κατώτερης μετωπο-νιακής δεσμίδας (IFOF), της κατώτερης επιμήκης δεσμίδας (ILF) και της αγκιστρωτής δεσμίδας (UF), ενώ σχετίζονται με την ακουστική/φωνολογική επεξεργασία και κατανόηση του λόγου. Το ραχιαίο δίκτυο περιλαμβάνει την περιοχή της Spt (Sylvian parietal-temporal) -δομές στην βρεγματοκροταφική συμβολή- και του οπίσθιου μετωπιαίου λοβού, οι οποίες συνδέονται μέσω της ανώτερης επιμήκης δεσμίδας (SLF) και της τοξοειδούς δεσμίδας (AF). Είναι αριστερά επικρατητικό και συνδέει ακουστικές-φωνολογικές πληροφορίες με το κινητικό σύστημα και ως εκ τούτου υποστηρίζει τις αισθητικοκινητικές λειτουργίες ολοκλήρωσης, όπως

πτυχές της παραγωγής της ομιλίας και της φωνολογικής βραχυπρόθεσμης μνήμης (Buchsbbaum et al., 2011; Hickok & Poeppel, 2000, 2004, 2007).

Ο ιός HIV μπορεί να συνδέεται με κλινικά σημαντικές νευρολογικές διαταραχές από τα αρχικά στάδια της μόλυνσης, αποδεικνύοντας την ύπαρξη των επικοινωνιακών προβλημάτων σε όλα τα διαφορετικά στάδια της νόσου (Mehta & Kaula, 1992). Παρ' όλα αυτά, επειδή δεν υπάρχουν ολοκληρωμένες μελέτες του επιπολασμού των επικοινωνιακών διαταραχών σε ενήλικες ασθενείς με HIV/AIDS (Kallail et al., 2015), ως εκ τούτου η ανασκόπηση αυτή βασίζεται κυρίως στις σχετικά λίγες μελέτες περίπτωσης στη βιβλιογραφία. Οι επικοινωνιακές διαταραχές στους ενήλικες με τον ιό του HIV δεν εμφανίζονται με ένα συγκεκριμένο μοτίβο, με αποτέλεσμα να χαρακτηρίζονται ως ετερογενείς (Mathew & Bhat, 2008). Σε αρκετές μελέτες (πχ. McCabe, Code & Sheard, 1999), οι ενήλικες με AIDS είχαν μια ποικιλία από προβλήματα επικοινωνίας, συμπεριλαμβανομένων του τραυλισμού, της λεκτικής ευχέρειας (εύρεση λέξεων με κοινό το αρχικό γράμμα και με κατηγορίες ουσιαστικών), της μειωμένης κατανόησης των μεμονωμένων λέξεων και των λαθών στην κατονομασία. Επιπλέον, οι Lopez et al. (1994) και McCabe, Sheard & Code (2002) βρήκαν ήπιου βαθμού αταξική δυσαρθρία (π.χ. ακανόνιστο ρυθμό των αρθρωτών), ενώ λεπτές φωνητικές ανωμαλίες μπορεί επίσης να παρατηρηθούν στον HIV (Mathew & Bhat, 2008), όπως η μείωση του όγκου της ομιλίας, η μικρότερη διάρκεια φώνησης, η βραχνή φωνητική ποιότητα και ο ήπιος φωνητικός τρόμος (Mathew & Bhat, 2007; McNeilly, 2005). Οι ακατάλληλες πραγματολογικές δεξιότητες μπορεί, επίσης, να είναι εμφανείς, όπως η υπερβολική αναθεώρηση μέσα σε εκφράσεις, ο σημαντικός πλεονασμός πληροφοριών, η μειωμένη ικανότητα διατήρησης του θέματος συζήτησης, το μειωμένο ενδιαφέρον για την ανάγκες του επικοινωνιακού συντρόφου, οι ακατάλληλες διακοπές, το φτωχό λεξιλόγιο και η μειωμένη ευχέρεια (McCabe, Sheard & Code, 2007, 2008). Πράγματι, η διαταραχή στην λεκτική ευχέρεια αποτελεί το πιο συχνό γλωσσικό έλλειμμα (περίπου 40% του πληθυσμού) (Rippeth et al., 2004), το οποίο είναι γενικά ήπιο, αλλά μπορεί να αυξηθεί σε μέτριας βαρύτητας μεταξύ των ατόμων με πιο προχωρημένη νόσο του HIV (Iudicello et al., 2007). Γενικά, η κλινική εντύπωση που επικρατεί είναι ότι οι επικοινωνιακές διαταραχές στους ασθενείς με AIDS αλλά χωρίς άνοια είναι σχετικά ήπιες, ενώ υπάρχουν σε μεγαλύτερο και σοβαρότερο βαθμό στο ανοϊκό σύνδρομο του AIDS (McCabe, Sheard & Code, 2008).

Ένα συνοδό νόσημα των οροθετικών ενηλίκων το οποίο μπορεί να επηρεάσει την επικοινωνία είναι η απώλεια ακοής, με την έρευνα σε αυτόν τον τομέα να έχει αυξηθεί τα τελευταία έτη (Luque et al., 2013; Maro et al., 2014; Torre et al., 2015; Van der Westhuizen

et al., 2013). Οι διαταραχές του ακουστικού συστήματος σε ενήλικες με HIV/AIDS μπορεί να οφείλονται στον ιό του HIV/AIDS ως την κύρια αιτία (Gurney & Murr, 2003; Madriz & Herrera, 1995), σε ευκαιριακές λοιμώξεις που σχετίζονται με τον ιό HIV/AIDS (πχ. Campanini; Mata et al., 2000; Welkoborsky & Lowitzsch, 1992), ή σε ιατρογενείς παράγοντες με την πιο κοινή ιατρογενή πηγή ακουστικών διαταραχών να είναι η χρήση των ωτοτοξικών φαρμάκων (Kohan, Rothstein & Cohen, 1988; Simdon et al., 2001; Tseng, Dolovich, & Salit, 1997), ιδιαίτερα σε άτομα 35 χρόνων και άνω (Marra et al., 1997). Είναι πιθανό τα ελλείμματα στην ακοή, όπως η αυτο-αναφερόμενη δυσκολία στην κατανόηση του λόγου μεταξύ των οροθετικών ενηλίκων, να προέρχονται είτε από την πιθανή ωτοτοξικότητα των φαρμάκων της αντιρετροϊκής θεραπείας (Maro et al., 2014), είτε από την εμπλοκή των νευρογνωστικών παρενεργειών στα ελλείμματα της επεξεργασίας της κεντρικής ακουστικής οδού, ανεξάρτητα από την λήψη ή μη της συνδυαστικής αντιρετροϊκής θεραπείας (Torre et al., 2016).

Η μόλυνση από τον HIV μπορεί να βλάψει τον κοχλία, τον όγδοο νεύρο, ή και τα δύο, προκαλώντας νευροαισθητήρια απώλεια ακοής, η οποία είναι πιο συχνή στους ενήλικες με τον ιό του HIV από ότι σε φυσιολογικούς ενήλικες και συνήθως δεν είναι δυνατόν να αντιμετωπιστεί ιατρικά (Kallail et al., 2014; Khoza & Ross, 2001). Τις περισσότερες φορές εμφανίζεται στις υψηλές συχνότητες κυρίως σε ασθενείς με πιο σοβαρές λοιμώξεις του HIV (Chandrasekhar et al., 2000), ενώ σε μικρότερο ποσοστό εμφανίζεται στις χαμηλές συχνότητες κυρίως σε ασθενείς με μεγαλύτερη επιδείνωση της ανοσολογικής κατάστασης (Khoza, K., & Ross, 2001). Επιπλέον, η λοίμωξη του HIV μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τις νευρικές οδούς και τα κέντρα στον εγκέφαλο με αποτέλεσμα την διαταραχή του κεντρικού ακουστικού συστήματος (Kallail et al., 2014; Lalwani & Sooy, 1992). Στην βιβλιογραφική ανασκόπηση των Araújo et al. (2012), τα προκλητά ακουστικά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους θεωρήθηκαν ως μία διαδικασία σημαντικής ευαισθησίας τόσο για τον προσδιορισμό των μεταβολών στην κεντρική ακουστική οδό όσο και για την παρακολούθηση της εξέλιξης της ασθένειας, ανεξάρτητα από την εμφάνιση της απώλειας ακοής των ασθενών με HIV/AIDS. Οι περισσότερες νευροωτολογικές διαταραχές σε ασθενείς που ζουν με τον ιό HIV/AIDS έχουν κεντρική προέλευση: τόσο οι διαταραχές στο κεντρικό όσο και στο περιφερικό ακουστικό σύστημα είναι πιο συχνές σε προχωρημένα στάδια του HIV/AIDS. (Heinze, Swanepoel & Hofmeyr, 2011; Hoistad & Hain, 2003). Οι διαταραχές του κεντρικού ακουστικού συστήματος μπορεί, επίσης, να είναι πιο συχνές σε ενήλικες με άνοια που σχετίζονται με την λοίμωξη από τον ιό HIV (Bankaitis et al., 1998).

Για την καλύτερη αξιολόγηση των δεξιοτήτων επικοινωνίας στους ενήλικες με HIV χρησιμοποιείται η ομιλητική ακουομετρία, της οποίας τα ερεθίσματα έχουν μεγαλύτερη ακουστική πολυπλοκότητα σε σύγκριση με την ακουομετρία καθαρού τόνου. Οι Torre et al. (2016) κατέληξαν ότι οι οροθετικοί ενήλικες είχαν ελαφρώς υψηλότερο ουδό αναγνώρισης της ομιλίας και αυτή η απώλεια ακοής μπορεί να εμφανιστεί νωρίτερα στα μέσα της ζωής τους (45-50 ετών). Επιπλέον, απέδειξαν υψηλά αποτελέσματα στην αναγνώριση των λέξεων σε ησυχία ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου, ενώ οι Luque et al. (2014) διαπίστωσαν σημαντικά φτωχότερα αποτελέσματα στην αναγνώριση των λέξεων μόνο στο δεξί αυτί στους ενήλικες με HIV που βρίσκονταν στο τελευταίο στάδιο της νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς σε πρώιμο στάδιο. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι η επίδοση της ομιλητικής ακουομετρίας στην ησυχία είναι καλή ακόμη και σε άτομα με απώλεια ακοής, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτή η διαδικασία σε ησυχία ίσως είναι απλούστερη δοκιμασία για την ακοή που κατά πάσα πιθανότητα δεν αποτελεί ένα καθημερινό ακουστικό περιβάλλον (Torre et al., 2016; Gordon-Salant, 2005).

Από τα παραπάνω γίνεται επομένως αντιληπτό, ότι το συμπέρασμα πως η γλώσσα παραμένει άθικτη στα άτομα με τον ιό του HIV μπορεί να είναι πρόωρο (McCabe, Sheard & Code, 2008), με την διαταραχή της ακοής να αποτελεί έναν παράγοντα που έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τις ικανότητες επικοινωνίας και τις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις σε αυτόν τον πληθυσμό (Kallail et al., 2014). Επιπλέον, διαφαίνεται ότι δεν υπάρχει συγκεκριμένο μοτίβο λαθών στην γλώσσα και στην ομιλία που να επιδεικνύεται από τους ενήλικες με HIV λοίμωξη, η έναρξη των οποίων μπορεί να είναι ήδη από τα πρώιμα στάδια της νόσου (Mathew & Bhat, 2008). Όσον αφορά την παρέμβαση για τους ασθενείς που ζουν με HIV, πολλές πτυχές της είναι οι ίδιες όπως η παρέμβαση για οποιοδήποτε άλλο άτομο που εμφανίζει μια διαταραχή της επικοινωνίας (McNeilly, 2005).

## **9. Μη-γλωσσική γνωστική ή αμιγώς γλωσσική διαταραχή;**

Οι νευρογνωστικές διαταραχές στους οροθετικούς ασθενείς χαρακτηρίζονται από ετερογένεια, λόγω των διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου που μπορεί να επηρεάσει ο εν λόγω ιός (APA, 2013) και μπορεί να περιλαμβάνουν ποικιλία προβλημάτων με τα πιο συχνά να αφορούν την λεκτική μνήμη, την προσοχή, την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (βραδυφρενία), την μάθηση, τις επιτελικές λειτουργίες και την επιβράδυνση της αυθόρμητης ομιλίας (Kallail et al., 2015; Kallail, Downs & Schertz, 2008; McCabe,

Sheard & Code, 2008). Τα γνωστικά ελλείμματα που αναφέρθηκαν εμφανίζονται κυρίως σε οροθετικούς ασθενείς στα τελευταία στάδια της HIV λοίμωξης, οι οποίοι παρουσιάζουν ένα υποφλοιικό μοτίβο, παρόμοιο με της νόσου του Alzheimer (Brew, 2004; Lundervold, Karlsen & Reinvag, 1994), της νόσου του Parkinson (Berger & Arendt, 2000) και της σκλήρυνσης κατά πλάκας (Peavy et al., 1994). Τέτοιου είδους γνωστικά ελλείμματα θα ήταν αναμενόμενο να επηρεάσουν τις επικοινωνιακές δεξιότητες με πολλούς τρόπους (Kallail et al., 2015; Kallail, Downs & Schertz, 2008; McCabe, Sheard & Code, 2008). Επομένως, θα ήταν εύλογο το ερώτημα αν οι γλωσσικές διαταραχές που παρουσιάζονται σε αυτόν τον πληθυσμό οφείλονται σε αμιγώς γλωσσικά ελλείμματα ή εάν προκύπτουν δευτερογενώς από τις νευρογνωστικές διαταραχές.

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι τα μοτίβα των γλωσσικών διαταραχών σε αυτόν τον πληθυσμό, και ιδιαίτερα στο ανοϊκό σύνδρομο του AIDS, συμπίπτουν με αυτά που θα περίμενε κανείς από τις διάσπαρτες νευρογνωστικές διαταραχές, με αποτέλεσμα να τίθενται υπό αμφισβήτηση αν στην πραγματικότητα τα ελλείμματα οφείλονται στην λειτουργία της γλώσσας (Marou et al., 1993; McCabe, Sheard & Code, 2002, 2008). Για παράδειγμα, στα τελευταία στάδια της νόσου του ιού HIV/AIDS, η φτωχή προσοχή μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές στην λεκτική μνήμη εργασίας, η οποία περιλαμβάνει ταυτόχρονα την παρακολούθηση, την συγκράτηση και τον χειρισμό τόσο των γλωσσικών όσο και των φωνολογικών πληροφοριών (Smith & Geva, 2000). Επομένως, μπορεί να επηρεαστούν αρνητικά η παρακολούθηση και η κατανόηση μίας συζήτησης, το ενδιαφέρον για τις ανάγκες του επικοινωνιακού συντρόφου, καθώς και η εύρεση λέξεων (Lopez et al., 1998; Marou et al., 1993; McCabe, Sheard & Code, 2002; Moore et al., 1997). Ωστόσο, ορισμένες πραγματολογικές διαταραχές μπορεί να αποτελούν απόρροια των επιτελικών δυσλειτουργιών, χαρακτηριστικό το οποίο είναι κοινό στα άτομα με το ανοϊκό σύνδρομο του AIDS (Dawes et al., 2008; Ketzler et al., 1990; Woods et al., 2004). Έχει αποδειχθεί ότι ο ρόλος του μετωπιαίου φλοιού και ιδίως της προμετωπιαίας περιοχής σχετίζεται με τη γλώσσα και την απόδοση της επικοινωνίας, καθώς περιλαμβάνει την εκτίμηση των αναγκών του ακροατή, την έναρξη και την αναστολή των απαντήσεων και την αυτορρύθμιση (Critchley, 1994; Togher, McDonald & Code, 1999; Ylvisaker, Szekeres & Feeney, 2001).

Ένα άλλο γνωστικό έλλειμμα, ίσως και το πιο συχνό (Rippreth et al., 2004), αποτελεί η διαταραχή στην λεκτική ευχέρεια (εύρεση λέξεων από το ίδιο γράμμα, από την ίδια κατηγορία, όπως για τα ζώα, και ενεργητικών ρημάτων), η οποία μπορεί να προκύψει από πολλούς διαφορετικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της βραδυφρενίας, της

διαταραγμένης σημασιολογικής μνήμης, ή/και της αναποτελεσματικότητας στην πολύπλοκη διαδικασία της εναλλαγής μεταξύ των σημασιολογικών κατηγοριών κατά τη διάρκεια ανάκλησης λέξεων (εκτελεστική λειτουργία) (Troyer, 2000; Woods et al., 2009). Έχει προταθεί ότι η φωνημική ευχέρεια μπορεί να είναι πιο εξασθενημένη σε άτομα με μετωπιαία εγκεφαλική βλάβη (Rosser & Hodges, 1994; Troyer, et al., 1998), ενώ η σημασιολογική ευχέρεια μπορεί να είναι περισσότερο εξασθενημένη σε άτομα με κροταφική εγκεφαλική βλάβη (Henry & Crawford, 2004). Αν και τα άτομα με κροταφικές βλάβες παρουσιάζουν έλλειμμα στη σημασιολογική ευχέρεια, αυτό το έλλειμμα απαντάται συχνά σε άτομα με μετωπιαίες βλάβες (Rogers et al., 2006). Στην μελέτη περίπτωσης των McCabe, Sheard και Code (2008), αναφέρθηκε ότι η χρήση φτωχού λεξιλογίου του ασθενή με ανοϊκό σύνδρομο του AIDS συνέπεσε με την διαταραχή στην φωνημική του ευχέρεια εν απουσία των σημασιολογικών διαταραχών, χαρακτηριστικά τα οποία σχετίζονται με τα ελλείμματα στην προσοχή και στην ταχύτητα επεξεργασίας (Woods et al., 2004). Ωστόσο, τρεις μελέτες (Iudicello et al., 2008; Millikin et al., 2004; Woods et al., 2004), έχουν αποδείξει ότι τα ελλείμματα ευχέρειας στα άτομα με HIV μπορεί να οφείλονται κυρίως στις δυσκολίες στην εναλλαγή μεταξύ των περιοχών αποθήκευσης της σημασιολογικής μνήμης κατά τη διάρκεια της ανάκλησης των λέξεων (όπως βραδυφρενία ή διαταραγμένη σημασιολογική μνήμη), η οποία μπορεί να πηγάζει από την εκτελεστική δυσλειτουργία του ελέγχου για την αναζήτηση και την ανάκληση, δευτερογενώς του νευροεκφυλισμού των μετωπιαίων περιοχών και του ραβδωτού σώματος.

Τα γλωσσικά ελλείμματα που αναφέρθηκαν εδώ είναι συνεπή με μία μη-γλωσσική γνωστική διαταραχή, η οποία οφείλεται σε διάφορες νευρογνωστικές διαταραχές, όπως στην επιτελική δυσλειτουργία (Togher, McDonald & Code, 1999). Αυτό διαφαίνεται και από το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς με γνωστική-επικοινωνιακή διαταραχή ανταποκρίνονται επαρκώς σε σταθμισμένες γλωσσικές δοκιμασίες (Ylvisaker, Szekeres & Feeney, 2001). Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα έρχεται και το Εθνικό Κέντρο Επιδημιολογίας για τον ιό του HIV της Αυστραλίας (National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research, 2006). Επομένως, είναι αδύνατον να εκτιμηθεί η γλωσσική λειτουργία στους ασθενείς με τον ιό του HIV χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η εκτίμηση της νευροψυχολογικής λειτουργίας (Togher, McDonald & Code, 1999), καθώς οι συμπεριφορικοί τομείς της γνώσης, της γλώσσας και της παραγωγής της ομιλίας μοιράζονται κοινούς νευρικούς μηχανισμούς (Pickett et al., 1998).



## 10. Μέθοδος

### 10.1 Δείγμα

Στην παρούσα έρευνα συμμετείχαν συνολικά εβδομήντα δυο (72) άτομα, από τα οποία οι τριάντα έξι (36) ήταν οροθετικοί ασθενείς στον ιό HIV αποτελώντας την παθολογική ομάδα και οι τριάντα έξι (36) ήταν υγιείς αποτελώντας την ομάδα ελέγχου. Οι συμμετέχοντες σε συντριπτικό ποσοστό ήταν άνδρες (94,4%) με 2 μόνο γυναίκες σε κάθε ομάδα. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 40,17 έτη (τυπική απόκλιση-Τ.Α. 9,9) και των υγιή ατόμων 41,39 (Τ.Α. 11,07). Ο μέσος όρος των χρόνων εκπαίδευσης της παθολογικής ομάδας ήταν 14,36 έτη (Τ.Α. 2,78) και της υγιούς 15,56 (Τ.Α. 3,10). Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην μελέτη προσέρχονταν στα εξωτερικά ιατρεία του τμήματος λοιμώξεων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών, «Λαϊκό». Η διάγνωση των οροθετικών ατόμων στον ιό του HIV έγινε με τη χρήση της μεθόδου ELISA και τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν με τη μέθοδο Western Blot. Η ταξινόμηση των ασθενών στα στάδια της λοίμωξης HIV (ασυμπτωματικό, συμπτωματικό και AIDS) έγινε με βάση των αριθμό και την ημερομηνία εξέτασης των CD4+ T-λεμφοκυττάρων ακολουθώντας τα κριτήρια CDC (2014). Δεκαπέντε (15) ασθενείς ανήκαν στο στάδιο 1, δέκα (10) στο στάδιο 2 και έντεκα (11) στο στάδιο 3. Επίσης, όλοι οι ασθενείς λάμβαναν αντιρετροϊκή φαρμακευτική αγωγή. Η επιλογή του δείγματος των οροθετικών βασίστηκε στα ακόλουθα κριτήρια: 1) να είναι οροθετικοί στον HIV, μετά από αξιολόγηση με τη μέθοδο ELISA και επιβεβαίωση του αποτελέσματος με τη μέθοδο Western Blot, 2) να μην είναι χρήστες παράνομων ουσιών ή στεροειδών, κατάχρησης αλκοόλ κ.λπ., 3) να μην έχουν ιστορικό μειζόνων ψυχιατρικών διαταραχών ή ψυχωσικών συμπτωμάτων (π.χ. ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες) σύμφωνα με το διαγνωστικό εγχειρίδιο DSM-V, 4) να μην έχουν ιστορικό άλλων νευρολογικών διαταραχών (π.χ. αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, επιληψίας, εγκεφαλίτιδας ή σοβαρής κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης) που θα μπορούσε να προκαλέσει γνωστική έκπτωση, 5) να μην έχουν άνοια και βαθμολογία στο MMSE  $\geq$  24, 6) να είναι φυσικοί ομιλητές της ελληνικής γλώσσας, 7) να είναι από 20–65 ετών και 8) να μην υπάρχει άλλη ιατρική νόσος ή φαρμακευτική αγωγή που θα προκαλούσε γνωστική έκπτωση. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος διαφαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 10.1.

**Πίνακας 10.1:** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος (Μ.Ο. και Τ.Α.)

<b>Μεταβλητές</b>	<b>Ομάδα οροθετικών ασθενών (N=36 άτομα)</b>	<b>Ομάδα ελέγχου (N=36 άτομα)</b>
Φύλλο, Άνδρες (%)	94,4	94,4
Ηλικία (έτη)	40,17 (9,9)	41,39 (11,07)
Έτη εκπαίδευσης	14,36 (2,78)	15,56 (3,10)
Κλίμακα MMSE	28,31 (1,72)	29,25 (0,81)
Κλίμακα HADS	11,69 (6,71)	11 (4,72)
Αντιστοίχιση ατόμων στα στάδια 1,2,3 της HIV λοίμωξης (CDC, 2014)	15, 10, 11	-
Χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας (%)	100	-
Διάρκεια διάγνωσης (έτη)	6,67 (4,75)	-
Αριθμός CD4+ T-λεμφοκυττάρων/mm <sup>3</sup>	629,69 (301,65)	-
Αναλογία CD4/CD8 T-λεμφοκυττάρων	35,11 (48,36)	-
Nadir CD4+ T-λεμφοκύτταρα	252,25 (146,39)	-

## 10.2 Διαδικασία

Απαραίτητο για την διεξαγωγή της μελέτης ήταν η έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Λαϊκού Νοσοκομείου Αθηνών. Στη συνέχεια, αξιολογήθηκαν οι φακέλοι των οροθετικών ασθενών από τους υπεύθυνους γιατρούς των δύο νοσοκομείων προκειμένου να εκτιμηθεί η καταλληλότητά τους σύμφωνα με τα κριτήρια που είχαν τεθεί, ώστε να συμμετάσχουν στην παρούσα έρευνα. Μετά την επιλογή των κατάλληλων ασθενών συγκεντρώθηκαν σε φακέλους τα δημογραφικά (φύλο, ηλικία και έτη εκπαίδευσης) και κλινικά χαρακτηριστικά (πχ. αριθμός CD4+ T-λεμφοκυττάρων, λήψη αντιρετροϊκής αγωγής και στάδιο λοίμωξης) που θα ήταν απαραίτητα προκειμένου να διεξαχθεί η μελέτη. Κατόπιν, προγραμματισμού από τους υπεύθυνους ιατρούς του Λαϊκού Νοσοκομείου Αθηνών των ημερομηνιών που θα διεξάγονταν η νευροψυχολογική αξιολόγηση των ασθενών, οι ασθενείς προσήλθαν σε έναν ειδικό χώρο του νοσοκομείου που επικρατούσε ησυχία. Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά για τον κάθε συμμετέχοντα σε μία συνεδρία διάρκειας σαράντα (40) περίπου λεπτών. Προτού λάβει



χώρα η διαδικασία της νευροψυχολογικής αξιολόγησης, οι συμμετέχοντες παρείχαν γραπτή συγκατάθεση, αφού ενημερώθηκαν αρχικά, για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Αφού ολοκληρώθηκε η αξιολόγηση των οροθετικών ασθενών, ακολούθησε η επιλογή των υγιών συμμετεχόντων που θα αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου. Η επιλογή αυτή έγινε με σκοπό να είναι όσο το δυνατόν δημογραφικά εξισωμένοι με τους αντίστοιχους οροθετικούς ασθενείς ως προς την ηλικία, το φύλο και τα έτη εκπαίδευσης. Τέλος, ακολούθησε η νευροψυχολογική αξιολόγηση της ομάδας ελέγχου και η σύγκριση των αποτελεσμάτων επίδοσης μεταξύ των δύο ομάδων. Οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν με μια περιεκτική συστοιχία νευροψυχολογικών δοκιμασιών αποτελούμενη από δοκιμασίες που έχουν προσαρμοστεί στην ελληνική γλώσσα και διαθέτουν κανονιστικά δεδομένα (νόρμες) για τον ελληνικό ενήλικο πληθυσμό. Παράλληλα, οι δοκιμασίες αυτές είναι γνωστό από την ελληνική και διεθνή βιβλιογραφία ότι είναι ευαίσθητες στα γνωστικά ελλείμματα που εμφανίζουν ασθενείς με HIV (πχ. Reger et al., 2002). Παρακάτω παρουσιάζονται αναλυτικά οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χορηγήθηκαν.

### **10.3 Δοκιμασίες**

#### *Γενική Νοητική Κατάσταση*

Για την εκτίμηση της γενικής νοητικής κατάστασης χρησιμοποιήθηκε η «Σύντομη Εξέταση Νοητικής Κατάστασης» (MMSE), ώστε να επιβεβαιωθεί ότι η νοητική κατάσταση των ασθενών δεν ήταν  $< 24$ . Η MMSE είναι μια δοκιμασία εκτίμησης της γενικής νοητικής κατάστασης η οποία συνοπτικά εκτιμά τη μνήμη και την προσοχή, τον προσανατολισμό, την οπτικο-χωρική αντιγραφή και τη γλώσσα. Η MMSE είναι χρήσιμη ως δοκιμασία ανίχνευσης, αλλά δεν είναι ευαίσθητη σε ανεπαίσθητες εκπτώσεις (Folstein, Folstein & McHugh, 1975). Μελέτη εγκυρότητας της MMSE, στον ελληνικό πληθυσμό διατίθεται στο άρθρο των Fountoulakis et al. (2000).

#### *Ψυχιατρικές μεταβλητές*

Προκειμένου να αξιολογήσουμε την βαρύτητα των συμπτωμάτων κατάθλιψης και άγχους χορηγήθηκε η κλίμακα του νοσοκομειακού άγχους και κατάθλιψης (Hospital Anxiety and Depression Scale-HADS). Είναι μια αξιόπιστη, έγκυρη και σύντομη κλίμακα αυτό-αναφοράς η οποία απευθύνεται κυρίως σε ασθενείς με σωματικά προβλήματα υγείας.

Αφορά κυρίως την συναισθηματική κατάσταση του εξεταζόμενου την τελευταία εβδομάδα, η οποία μπορεί να επηρεάσει την επίδοση στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Η κλίμακα αυτή αποτελείται από δεκατέσσερις (14) ερωτήσεις, από τις οποίες οι επτά (7) αφορούν τα συμπτώματα κατάθλιψης και υπόλοιπες επτά (7) το άγχος. Όλες οι απαντήσεις βαθμολογούνται από μηδέν (0) έως τρία (3). Η τελική βαθμολογία υπολογίζεται με το άθροισμα των απαντήσεων. Τα αποτελέσματα από την αξιολόγηση στον ελληνικό πληθυσμό βρίσκονται στο άρθρο των Michopoulos et al. (2008).

#### *Λεκτική μάθηση και μνήμη*

Η δοκιμασία ακουστικής λεκτικής μάθησης του Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test-RAVLT) χορηγήθηκε για την αξιολόγηση της λεκτικής μάθησης και μνήμης. Εκτιμά την ικανότητα του ατόμου να κωδικοποιεί, να εμπεδώνει, να αποθηκεύει και να ανακαλεί λεκτικές πληροφορίες. Στην μελέτη αυτή η χορήγηση θα πραγματοποιηθεί με την εξής διαδικασία: Αρχικά, θα παρουσιαστεί προφορικά ένας κατάλογος 15 λέξεων σε σειρά (κατάλογος Α), σε πέντε δοκιμές εκμάθησης. Μετά από την τελευταία δοκιμή εκμάθησης, θα ακολουθήσει στην συνέχεια μια δοκιμή ελεύθερης ανάκλησης με καθυστέρηση 20–30 λεπτών. Οι εξαρτημένες μεταβλητές περιλαμβάνουν τον μέσο αριθμό των λέξεων που ανακαλούνται σε κάθε δοκιμή I-V, καθώς και τον μέσο αριθμό των λέξεων της δοκιμής της καθυστερημένης ανάκλησης. Η αναλυτική περιγραφή της δοκιμασίας και αντίστοιχες ελληνικές νόρμες διατίθενται στο άρθρο των Messinis et al. (2007).

#### *Ταχύτητα επεξεργασίας και μνήμη εργασίας*

Για την αξιολόγηση της ταχύτητας επεξεργασίας και της μνήμης εργασίας χορηγήθηκε η Δοκιμασία Κωδικοποίησης Συμβόλων-Ψηφίων (Symbol Digit Modalities Test-SDMT). Στην παραπάνω δοκιμασία παρουσιάζεται μία επιγραφή με εννέα σύμβολα και οι αντίστοιχοι αριθμοί των συμβόλων στην κορυφή της σελίδας. Κάτω από την επιγραφή είναι σειρές συμβόλων χωρίς τους αντίστοιχους αριθμούς. Από τους ασθενείς ζητείται να γράψουν τον αντίστοιχο αριθμό κάτω από το σύμβολο όσο πιο γρήγορα μπορούν μέσα σε ενενήντα (90) δευτερόλεπτα και υπολογίζεται ο συνολικός αριθμός των σωστών απαντήσεων. Οι ελληνικές νόρμες διατίθενται στη μελέτη των Argirokastritou, Samanta και Messinis (2005).

### *Οπτικο-χωρική αντίληψη/οπτική επεξεργασία*

Η δοκιμασία ελέγχου προσανατολισμού των γραμμών (Line Orientation Test-LOT), η οποία αποτελεί μέρος της επαναλαμβανόμενης συστοιχίας για την εκτίμηση της νευροψυχολογικής κατάστασης (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status-RBANS), χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της ικανότητας οπτικοχωρικής αντίληψης/χωρικής επεξεργασίας. Σε αυτήν τη δοκιμασία ζητείται από τον εξεταζόμενο να εκτιμήσει τη διαφορετική κάθε φορά γωνία που σχηματίζεται μεταξύ των δύο ευθύγραμμων τμημάτων και να την αντιστοιχίσει μόνο οπτικά με την ανάλογη γωνία που σχηματίζεται από κάθε τέτοιο ζεύγος γραμμών, οι οποίες (γραμμές) παρουσιάζονται ως αριθμημένες ακτίνες που σχηματίζουν ένα ημικόκλιο. Η εξαρτημένη μεταβλητή είναι ο συνολικός αριθμός των σωστών απαντήσεων. Οι ελληνικές νόρμες διατίθενται στη μελέτη των Μεσσήνης et al. (2008).

### *Προσοχή και οπτικο-κινητική ταχύτητα*

Η δοκιμασία οπτικο-νοητικής ιχνηλάτησης μέρος A (Trail making test part A – TMT-A) χορηγήθηκε για την αξιολόγηση της οπτικοκινητικής ταχύτητας και προσοχής. Ο εξεταζόμενος καλείται να ενώσει με γραμμές, στη σωστή σειρά και το γρηγορότερο δυνατόν, 25 κύκλους αριθμημένους από το 1 μέχρι το 25 που κατανέμονται διάσπαρτα πάνω σε ένα φύλλο χαρτιού. Η εξαρτημένη μεταβλητή περιλαμβάνει τον χρόνο (σε δευτερόλεπτα) που χρειάστηκε να ολοκληρωθεί η δοκιμασία. Οι ελληνικές νόρμες διατίθενται στο άρθρο των Zalonis et al. (2008) και Vlahou και Kosmidis (2002).

### *Εκτελεστικές λειτουργίες*

#### Εναλλαγή απάντησης (set shifting)

Η δοκιμασία οπτικο-νοητικής ιχνηλάτησης μέρος B (Trail making test part B – TMT-B) χορηγήθηκε για την αξιολόγηση των εκτελεστικών λειτουργιών και συγκεκριμένα της γνωστικής ευελιξίας και της ικανότητας εναλλαγής της πορείας μια τρέχουσας δραστηριότητας. Σε αυτήν τη δοκιμασία οι συμμετέχοντες πρέπει όσο πιο γρήγορα μπορούν να συνδέσουν διαδοχικά (σε αύξουσα σειρά) 25 διάσπαρτους κύκλους που φέρουν αριθμούς από το 1-13 και γράμματα από A-M εναλλάσσοντας τους αριθμούς με τα

γράμματα (π.χ. 1-A, 2-B κ.λπ.). Η εξαρτημένη μεταβλητή περιλαμβάνει τον χρόνο (σε δευτερόλεπτα) που χρειάστηκε να ολοκληρωθεί η δοκιμασία. Οι ελληνικές νόρμες διατίθενται στο άρθρο των Zalonis et al. (2008) και Vlahou και Kosmidis (2002).

#### Αναστολή απάντησης (response inhibition)

Από τη δοκιμασία ταχέως νευροψυχολογικού διαγνωστικού ελέγχου του Stroop (Stroop neuropsychological screening test-SNST) επιλέχτηκε μόνο το μέρος B, το οποίο αποτελεί την υποδοκιμασία χρωμάτων-λέξεων (colour-word task), για την αξιολόγηση της αναστολής της απάντησης. Η δοκιμασία αποτελείται από ένα φύλλο χαρτί με γραμμένα ονόματα χρωμάτων τυπωμένα με μελάνι διαφορετικό από αυτό που δηλώνει η λέξη (π.χ. μπλε τυπωμένο με κόκκινο μελάνι). Ζητείται από τον ασθενή η όσο το δυνατόν γρηγορότερη και χωρίς λάθη αναγνώριση του χρώματος του μελανιού με το οποίο είναι τυπωμένη η κάθε λέξη, αγνοώντας το λεκτικό περιεχόμενο. Η δυσκολία έγκειται στην καταστολή μιας συνηθισμένης απάντησης (δηλαδή της ανάγνωσης των λέξεων) για χάρη μιας λιγότερο συνηθισμένης απάντησης (δηλαδή της αναφοράς του χρώματος της μελάνης με την οποία είναι τυπωμένη η κάθε λέξη) καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας. Η εξαρτημένη μεταβλητή σε αυτήν τη δοκιμασία είναι ο αριθμός των σωστών απαντήσεων σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα. Οι ελληνικές νόρμες διατίθενται στην μελέτη των Messinis et al. (2012) και στο άρθρο των Zalonis et al. (2009).

#### *Γλώσσα*

#### Λεκτική ευχέρεια

Η Δοκιμασία Λεκτικής Ευχέρειας χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της ευχέρειας του λόγου. Η δοκιμασία αυτή αποτελείται από δύο μέρη, τη σημασιολογική και φωνημική ευχέρεια. Στο σημασιολογικό μέρος, ο εξεταζόμενος καλείται να παράγει προφορικά όσο το δυνατόν περισσότερες διαφορετικές λέξεις μέσα σε εξήντα (60) δευτερόλεπτα για κάθε μία από τις τρεις προκαθορισμένες κατηγορίες (ζώα, φρούτα και αντικείμενα). Στο φωνημικό μέρος, ο εξεταζόμενος καλείται να παράγει όσο το δυνατόν περισσότερες διαφορετικές λέξεις μέσα σε 60 δευτερόλεπτα, οι οποίες θα ξεκινούν κάθε φορά από τρία προκαθορισμένα γράμματα X, Σ, Α. Αυτές οι δοκιμασίες μετρούν την ικανότητα αναζήτησης λεξικών αποθηκείσεων, ανάκτησης πληροφοριών από τη σημασιολογική μνήμη και εναλλαγής γνωστικών συνόλων (Henry & Crawford, 2004; Kavé, 2005; Kavé et

al., 2007; Kané, Kigel & Kochva, 2008; Troyer, 2000). Μεταβλητές στις παρούσες αναλύσεις είναι ο συνολικός αριθμός των λέξεων που παρήγαγαν σε κάθε μέρος (σημασιολογικό και φωνολογικό). Οι ελληνικές νόρμες διατίθενται στο άρθρο των Kosmidis et al. (2004).

### Επανάληψη

Η αξιολόγηση της επανάληψης έγινε άτυπα (λόγω έλλειψης σταθμισμένων γλωσσικών εργαλείων στην Ελλάδα) βασιζόμενοι στη προσαρμοσμένη στα ελληνικά δοκιμασία επανάληψης προτάσεων (Sentence Repetition Test-SRT) (Chondrogianni, Andreou & Tsimpli, 2012). Η εν λόγω δοκιμασία αποτελείται από 32 μακροσκελείς προτάσεις (από 9 έως 12 λέξεις), οι οποίες παρουσιάζονται από τον εξεταστή η καθεμία ξεχωριστά μέσω της ακουστικής ανάγνωσης με διαστήματα μικρών παύσεων στα οποία ο εξεταζόμενος καλείται να κάνει άμεση επανάληψη. Στην παρούσα έρευνα δεν θα μελετηθεί η επίδοση του συμμετέχοντα σε συντακτικό επίπεδο παρά μόνο σε ποσοτικό επίπεδο των σωστών επαναλήψεων. Σωστή απόκριση μετράται εκείνη με τη σωστή επανάληψη όλων των λέξεων της πρότασης από τον εξεταζόμενο και η εξαρτημένη μεταβλητή θεωρείται το σύνολο των σωστών επαναλήψεων.

## **10.4 Στατιστική ανάλυση**

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v22.0. Αρχικά για να επιλέξουμε αν θα χρησιμοποιήσουμε παραμετρικούς ή μη ελέγχους, εξετάστηκε η κανονικότητα των δεδομένων, χρησιμοποιώντας τον έλεγχο Shapiro wilk. Με βάση τον έλεγχο Shapiro wilk διαπιστώθηκε ότι τα δεδομένα ακολουθούσαν κανονική κατανομή, οπότε η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με παραμετρικά κριτήρια (t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα ή ανάλυση διακύμανσης μονής κατεύθυνσης για περισσότερα). Στη συνέχεια, όπου υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο Bonferroni, προκειμένου να προσδιοριστούν οι στατιστικά σημαντικές διαφορές. Προβήκαμε επίσης σε σειρά αναλύσεων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, προκειμένου να ελέγξουμε καλύτερα την αποκλίνουσα επίδοση στο νευροψυχολογικό

πρωτόκολλο. Η σύγκριση των δύο ομάδων για τις διάφορες δοκιμασίες (πχ. δοκιμασία οπτικο-νοητικής ιχνηλάτησης μέρος Α και Β, δοκιμασία ακουστικής λεκτικής μάθησης του Rey κλπ.) περιελάμβανε ως ανεξάρτητες μεταβλητές την ηλικία, τα έτη εκπαίδευσης, την κλίμακα HADS και το στάδιο HIV λοίμωξης. Στη συνέχεια ακολούθησε παλινδρόμηση μόνο στην οροθετική ομάδα για τον έλεγχο τυχόν επιδράσεων στη σημασιολογική και φωνολογική λεκτική ευχέρεια και στην επανάληψη προτάσεων. Αυτές οι αναλύσεις της πολλαπλής παλινδρόμησης περιελάμβαναν ως ανεξάρτητες μεταβλητές την ηλικία, τα έτη εκπαίδευσης, τη διάρκεια της νόσου, το στάδιο HIV λοίμωξης, τον αριθμό των CD4 T-λεμφοκυττάρων, την αναλογία CD4/CD8, το κατώτερο όριο των nadir CD4, την κλίμακα HADS, την ταχύτητα επεξεργασίας και μνήμη εργασίας, τη δοκιμασία ακουστικής λεκτικής μάθησης του Rey, την οπτικοχωρική αντίληψη, τη δοκιμασία οπτικο-νοητικής ιχνηλάτησης (μέρος Α και Β) και τον ανασταλτικό έλεγχο.

## **11. Αποτελέσματα**

### **11.1 Συγκρίσεις δημογραφικών**

Πριν πραγματοποιηθεί η σύγκριση των δύο ομάδων για τις διάφορες νευροψυχολογικές δοκιμασίες, ελέγχθηκε η κανονικότητα των δημογραφικών δεδομένων, ώστε να μην επηρεαστεί η επίδοση σε αυτές τις δοκιμασίες. Από τον αρχικό αυτό έλεγχο διαπιστώθηκε ότι οι δύο ομάδες δεν διέφεραν στην ηλικία ( $p=0,623$ , Independent samples t-test), ενώ και η διαφορά στα έτη εκπαίδευσης μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0,052$ , Mann, Whitney test). Επομένως, η ανάλυση των δεδομένων που ακολούθησε, πραγματοποιήθηκε με παραμετρικά κριτήρια. Οι έλεγχοι που πραγματοποιήθηκαν περιλαμβάνονται στην ενότητα «Στατιστική ανάλυση».

### **11.2 Νευροψυχολογική επίδοση**

Για να ελέγξουμε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των επιδόσεων των δύο ομάδων σε καθεμία από τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, χρησιμοποιήθηκε ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, χρησιμοποιώντας ως συμμεταβλητές (παράγοντες επίδρασης) την ηλικία, την εκπαίδευση, το στάδιο της HIV λοίμωξης και την κλίμακα HADS. Οι παραπάνω έλεγχοι έδειξαν ότι υπήρχε στατιστικώς σημαντική κύρια επίδραση ομάδας στη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια ( $p<0,001$ ), τη

φωνολογική λεκτική ευχέρεια ( $p<0,001$ ), την επανάληψη προτάσεων ( $p=0,036$ ), τη δοκιμασία οπτικο-νοητικής ιχνηλάτησης μέρος B (TMT-B) ( $p=0,017$ ) και τη δοκιμασία του STROOP (SNST) ( $p<0,001$ ). Επίσης, στατιστικώς σημαντική κύρια επίδραση της ομάδας υπήρχε και στη δοκιμασία ακουστικής λεκτικής μάθησης του Rey (RAVLT) και συγκεκριμένα στη δοκιμή 1 ( $p=0,002$ ), τη δοκιμή 3 ( $p=0,008$ ), τη δοκιμή 4 ( $p=0,004$ ), τη δοκιμή 5 ( $p=0,014$ ), στο σύνολο των δοκιμών ( $p=0,005$ ) και την καθυστερημένη ανάκληση ( $p<0,001$ ). Τα παραπάνω στοιχεία αναφέρονται αναλυτικά στον πίνακα 11.1.

**Πίνακας 21.1:** Αποτελέσματα δοκιμασιών μεταξύ των δύο ομάδων λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές στην ηλικία, τα έτη εκπαίδευσης, την κλίμακα HADS και το στάδιο της HIV λοίμωξης

Δοκιμασίες Νευροψυχολογικής Αξιολόγησης	Ομάδα HIV (N=36)	Ομάδα ελέγχου (N=36)	p Τιμή
Σημαιολογική ευχέρεια	48,31 (11,58)	67,67 (14,46)	0,000*
Φωνολογική ευχέρεια	27,61 (10,04)	46,06 (12,2)	0,000*
Επανάληψη προτάσεων	26,53 (4,27)	28,97 (3,34)	0,036*
RAVLT 1	5,61 (1,44)	6,83 (1,72)	0,002*
RAVLT 2	8,42 (1,99)	9,08 (1,93)	0,268
RAVLT 3	9,17 (2,44)	10,64 (1,96)	0,008*
RAVLT 4	10,36 (2,19)	11,94 (2,11)	0,004*
RAVLT 5	10,97 (2,31)	12,31 (2,04)	0,014*
RAVLT total	45,17 (8,05)	50,81 (8,28)	0,005*
RAVLT delay	8,97 (2,14)	11,17 (2,61)	0,000*
SDMT	42,14 (10,28)	48,22 (11,19)	0,06
TMT A	48,78 (21,51)	39,64 (12,2)	0,059
TMT B	95,72 (44,43)	67,81 (44,74)	0,017*
LOT	8,06 (1,22)	8,28 (1,52)	0,842
SNST	106,36 (7,2)	111,78 (0,54)	0,000*

\*στατιστικά σημαντικά με  $p<0,05$

Επιπλέον, οι έλεγχοι έδειξαν στατιστικώς σημαντική επίδραση της ηλικίας και των ετών εκπαίδευσης διαφορετικού βαθμού στις περισσότερες νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Συγκεκριμένα, η κύρια επίδραση της ηλικίας βρέθηκε στις δοκιμασίες σηματολογική λεκτική ευχέρεια ( $p=0,010$ ), δοκιμές 1, 4, 5 και συνολική βαθμολογία της ακουστικής λεκτικής μάθησης του Rey ( $p=0,031$ ,  $p=0,015$ ,  $p=0,018$  και  $p=0,027$ , αντίστοιχα) και τη δοκιμασία οπτικο-νοητικής ιχνηλάτησης μέρος A και B ( $p=0,043$  και  $p=0,007$ , αντίστοιχα). Η κύρια επίδραση της εκπαίδευσης βρέθηκε στις δοκιμασίες φωνολογική λεκτική ευχέρεια ( $p<0,001$ ), επανάληψη προτάσεων ( $p=0,001$ ), δοκιμασία κωδικοποίησης συμβόλων-



ψηφίων ( $p < 0,001$ ) και τη δοκιμασία οπτικο-νοητικής ιχνηλάτησης μέρος A και B ( $p = 0,006$  και  $p = 0,001$ , αντίστοιχα). Ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική επίδραση της κλίμακας HADS, όπως και για κανένα από τα στάδια της HIV λοίμωξης. Αναλυτικά τα αποτελέσματα παρατίθενται στον πίνακα 11.2.

**Πίνακας 11.2:** Ηλικία, έτη εκπαίδευσης, κλίμακα HADS και στάδια της HIV λοίμωξης ως παράγοντες επίδρασης στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες κατά τη σύγκριση των δύο ομάδων

\*στατιστικά σημαντικά με  $p < 0,05$

Δοκιμασίες Νευροψυχολογικής Αξιολόγησης	Age B (p-value)	Education B (p-value)	HADS B (p-value)	Στάδιο HIV λοίμωξης (p-value)
Σημασιολογική ευχέρεια	-0,380 (0,010)*	0,979 (0,065)	-0,148 (0,561)	0,319
Φωνολογική ευχέρεια	0,107 (0,37)*	1,994 (0,000)*	0,051 (0,806)	0,339
Επανάληψη προτάσεων	-0,003 (0,953)	0,559 (0,001)*	0,084 (0,264)	0,700
RAVLT 1	-0,040 (0,031)*	0,084 (0,209)	0,031 (0,334)	0,790
RAVLT 2	-0,024 (0,295)	0,156 (0,067)	0,012 (0,769)	0,900
RAVLT 3	-0,046 (0,078)	0,108 (0,253)	0,052 (0,257)	0,998
RAVLT 4	-0,060 (0,015)*	0,159 (0,073)	-0,002 (0,957)	0,336
RAVLT 5	-0,060 (0,018)*	0,126 (0,167)	0,003 (0,951)	0,876
RAVLT total	-0,212 (0,027)*	0,397 (0,249)	0,100 (0,546)	0,399
RAVLT delay	-0,046 (0,098)	0,179 (0,078)	0,004 (0,942)	0,781
SDMT	-0,188 (0,086)	1,740 (0,000)*	-0,083 (0,663)	0,349
TMT A	0,393 (0,043)*	-1,964 (0,006)*	-0,215 (0,524)	0,975
TMT B	1,260 (0,007)*	-5,824 (0,001)*	0,038 (0,962)	0,609
LOT	0,003 (0,874)	0,131 (0,060)	0,005 (0,857)	0,875
SNST	-0,073 (0,225)	0,375 (0,087)	-0,035 (0,736)	0,659

Κατόπιν, ακολούθησε παλινδρόμηση μόνο στην οροθετική ομάδα για τον έλεγχο τυχόν επιδράσεων στη σημασιολογική και φωνολογική λεκτική ευχέρεια και στην επανάληψη προτάσεων, χρησιμοποιώντας ως συμμεταβλητές την ηλικία, τα έτη εκπαίδευσης, τη διάρκεια της νόσου, το στάδιο HIV λοίμωξης, τον αριθμό των CD4 T-λεμφοκυττάρων, την αναλογία CD4/CD8, το κατώτερο όριο των nadir CD4, την κλίμακα



HADS, την ταχύτητα επεξεργασίας και μνήμη εργασίας, τη δοκιμασία ακουστικής λεκτικής μάθησης του Rey, την οπτικοχωρική αντίληψη, τη δοκιμασία οπτικο-νοητικής ιχνηλάτησης (μέρος A και B) και τον ανασταλτικό έλεγχο. Για τη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια κύρια επίδραση φάνηκε να έχει μόνο η δοκιμασία οπτικο-νοητικής ιχνηλάτησης μέρος B (TMT-B) ( $p=0,001$ ). Στη φωνολογική λεκτική ευχέρεια σημαντική επίδραση είχαν η εκπαίδευση ( $p<0,001$ ), η αναλογία CD4/CD8 κυττάρων ( $p=0,05$ ), καθώς και οι δοκιμές 2 και 4 της δοκιμασίας ακουστικής λεκτικής μάθησης του Rey ( $p=0,001$  και  $p=0,006$ , αντίστοιχα). Τέλος, η επανάληψη προτάσεων αποδείχθηκε ότι επηρεάζεται από τους παράγοντες έτη εκπαίδευσης ( $p=0,036$ ) και αριθμό CD4 T-λεμφοκυττάρων ( $p=0,027$ ). Τα αποτελέσματα για την σημασιολογική και φωνολογική λεκτική ευχέρεια και επανάληψη προτάσεων αναγράφονται λεπτομερώς στους πίνακες 11.3, 11.4 και 11.5, αντίστοιχα.

**Πίνακας 11.3:** Παράγοντες επίδρασης στη σημασιολογική λεκτική ευχέρεια στην HIV ομάδα

Συμμεταβλητές	Τιμές	p-value
TMTB	-0,139	0,01*
RAVLT1	-0,053	0,719
RAVLT2	0,119	0,420
RAVLT3	0,200	0,171
RAVLT4	0,112	0,457
RAVLT5	0,154	0,309
RAVLTtotal	0,180	0,219
RAVLTdelay	0,062	0,683
TMTA	-0,234	0,304
LOT	-0,058	0,700
STROOP	0,071	0,633
age	-0,093	0,550
SDMT	-0,107	0,540
Years since diagnosis	-0,057	0,714
CD4	0,053	0,722
CD4/CD8 ratio	0,121	0,443
NADIR CD4	-0,036	0,812
stage	0,250	0,085
education	0,185	0,317

\*στατιστικά σημαντικά με  $p<0,05$

**Πίνακας 11.4:** Παράγοντες επίδρασης στη φωνολογική λεκτική ευχέρεια στην HIV ομάδα

Συμμεταβλητές	Τιμές	p-value
education	1,876	0,000*
CD4/CD8 ratio	0,070	0,005*
RAVLT2	2,568	0,001*
RAVLT4	-1,879	0,006*
RAVLT1	0,184	0,113
RAVLT3	-0,124	0,512
RAVLT5	0,086	0,675
RAVLTtotal	0,144	0,538
RAVLTdelay	0,020	0,897
TMTA	-0,095	0,490
TMTB	-0,153	0,302
LOT	-0,092	0,520
STROOP	-0,020	0,879
age	0,065	0,649
SDMT	0,033	0,832
years since diagnosis	-0,207	0,109
CD4	-0,039	0,753
NADIR CD4	-0,044	0,710
stage	-0,045	0,715

\*στατιστικά σημαντικά με  $p < 0,05$

**Πίνακας 11.5:** Παράγοντες επίδρασης στην επανάληψη προτάσεων στην HIV ομάδα

Συμμεταβλητές	Τιμές	p-value
CD4	0,005	0,027*
education	0,510	0,036*
RAVLT1	0,112	0,492
RAVLT2	0,092	0,579
RAVLT3	-0,048	0,765
RAVLT4	-0,258	0,133
RAVLT5	-0,162	0,354
RAVLTtotal	-0,009	0,957
RAVLTdelay	0,052	0,770
TMTA	0,306	0,098
TMTB	-0,104	0,593
LOT	0,084	0,637
STROOP	-0,315	0,053
age	0,071	0,670
SDMT	0,026	0,902
years since diagnosis	-0,021	0,903
CD4/CD8 ratio	-0,020	0,904
NADIR CD4	-0,051	0,780
stage	0,129	0,421

\*στατιστικά σημαντικά με  $p < 0,05$

## 12. Συζήτηση

Στην παρούσα έρευνα έγινε μία προσπάθεια για να προσδιοριστεί το πρότυπο της γνωστικής και γλωσσικής εξασθένησης που παρουσιάζουν οι Έλληνες οροθετικοί ασθενείς στον ιό του HIV. Ο τομέας της γλώσσας που αξιολογήθηκε για πρώτη φορά εκτενώς σε αυτόν τον πληθυσμό είναι η επανάληψη προτάσεων. Επιπλέον, θεωρήθηκε απαραίτητο να μελετηθεί η βαρύτητα των πιθανών γλωσσικών και γνωστικών ελλειμμάτων στα διάφορα στάδια της HIV λοίμωξης, σύμφωνα με τα κριτήρια CDC (2014), σε ασθενείς που λαμβάνουν cART. Τέλος, εξετάστηκαν τυχόν επιδράσεις των γνωστικών διαταραχών στις γλωσσικές δεξιότητες, ένα ερώτημα το οποίο έχει τεθεί επαλειμμένα στη διεθνή βιβλιογραφία. Τόσο η παθολογική όσο και η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από τριάντα έξι συμμετέχοντες, με τον ίδιο αριθμό ανδρών και γυναικών σε κάθε ομάδα. Από τον αρχικό έλεγχο των δημογραφικών χαρακτηριστικών διαπιστώθηκε ότι οι δύο ομάδες ήταν εξισωμένες δημογραφικά, καθώς δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές για την ηλικία και τα έτη εκπαίδευσης. Επιπλέον δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση της βαρύτητας κατάθλιψης, η οποία μετρήθηκε με την κλίμακα HADS.

Παρά τα θεαματικά αποτελέσματα της cART στη θνησιμότητα των οροθετικών ατόμων (Murray et al., 2014), τα υψηλά ποσοστά των HAND συνεχίζουν να υπάρχουν αν και η σοβαρότητά τους τείνει πλέον να είναι ήπια (Antinori et al., 2007; Heaton et al., 2010; McArthur et al., 2010; Tan & McArthur, 2011). Αν και όλοι οι οροθετικοί ασθενείς λάμβαναν cART στην παρούσα έρευνα, τα αποτελέσματα έδειξαν γενικά ένα μειωμένο γνωστικό και γλωσσικό πρότυπο των οροθετικών ατόμων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, εύρημα το οποίο συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία (πχ. Kallail et al., 2015; Plessis et al., 2014; Rippeth et al., 2004). Επιπροσθέτως, όπως και σε άλλες μελέτες έτσι και εδώ αναδείχτηκε η επίδραση των δημογραφικών στοιχείων της ηλικίας και της εκπαίδευσης, η οποία σχετίστηκε σημαντικά με τους περισσότερους γνωστικούς τομείς σε διάφορους βαθμούς (Jefferson et al., 2011).

Πιο αναλυτικά, ένας από τους τομείς που βρέθηκε να υπολείπεται στην παθολογική ομάδα έναντι της ομάδας ελέγχου είναι οι εκτελεστικές λειτουργίες, εύρημα το οποίο συγκαταλέγεται στα πιο ευρέως μελετημένα και καλά τεκμηριωμένα νευρογνωστικά ελλείμματα στον ιό HIV, ιδιαίτερα στην εποχή της cART (Heaton et al., 2011; Reger et al., 2002). Η μειωμένη αυτή επίδοση μετρήθηκε με τη δοκιμασία TMT-B, η οποία παρουσίασε κύριους παράγοντες πρόβλεψης την ηλικία και την εκπαίδευση, και τη δοκιμασία SNST. Ελλείμματα στην γνωστική ευελιξία και ικανότητα εναλλαγής, καθώς και στην αναστολή

απάντησης, όπως μετρώνται από τις δοκιμασίες TMT-B και SNST αντίστοιχα, έχουν βρεθεί και σε άλλες έρευνες (πχ. Hinkin et al., 1999; Martin et al., 2004; Reger et al., 2002; Tozzi et al 1999). Επίσης, η έκπτωση σε αυτόν τον τομέα συνδέεται στενά με προβλήματα καθημερινής λειτουργικότητας (Heaton et al., 2004), όπως η τήρηση της φαρμακοθεραπείας (π.χ., Hinkin et al., 2002). Αυτές οι μειωμένες επιδόσεις στις εκτελεστικές λειτουργίες μας προϋδεάζουν για διαταραχές στο μετωπιαίο φλοιό (ιδιαίτερα το ραχιοπλάγιο προμετωπιαίο σύστημα), καθώς και στα βασικά γάγγλια και οπίσθιο βρεγματικό φλοιό (Stuss & Levine, 2002).

Σημαντικές διαφορές διαπιστώθηκαν, επίσης, στον τομέα της λεκτικής μάθησης και μνήμης μέσω της δοκιμασίας RAVLT. Τα οροθετικά άτομα παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις στη δοκιμή 1 με σημαντική επίδραση της ηλικίας, τη δοκιμή 3, τις δοκιμές 4 και 5 με σημαντική επίδραση της ηλικίας, το συνολικό αριθμό των λέξεων που ανακαλούνται σε κάθε δοκιμή με σημαντική επίδραση της ηλικίας και την καθυστερημένη ανάκληση. Μέσα από την έκπτωση στην δοκιμασία εκμάθησης λίστας λέξεων αντικατοπτρίζεται η διαταραχή στην επεισοδιακή μνήμη (Woods et al., 2009). Η διαταραχή της επεισοδιακής μνήμης είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στον ιό του HIV, με τις περισσότερες εκτιμήσεις να κυμαίνονται από 40 έως 60% (π.χ. Heaton et al., 1995; Rippeth et al., 2004; Seider et al., 2014). Το μοτίβο των ελλειμμάτων στην επεισοδιακή μνήμη είναι πιο συνεπές με ένα μικτό προφίλ κωδικοποίησης και ανάκλησης (Delis et al., 2000), το οποίο χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη άμεση και καθυστερημένη ελεύθερη ανάκληση (Woods et al., 2005). Δεδομένου των συχνά παρατηρούμενων ελλειμμάτων στις εκτελεστικές λειτουργίες, τα ελλείμματα μάθησης και μνήμης που σχετίζονται με τον ιό του HIV χαρακτηρίζονται επίσης από περιορισμένη χρήση στρατηγικών οργάνωσης ανώτερης τάξης (Delis et al., 1995), συμπεριλαμβανομένης της σημασιολογικής ομαδοποίησης κατά τη διάρκεια εκμάθησης της λίστας (κωδικοποίηση) (Gongvatana et al., 2007) αλλά και κατά την ελεύθερη ανάκληση (Peavy et al., 1994). Σε νευρολογικό επίπεδο, αυτό το μοτίβο διαταραχής της επεισοδιακής μνήμης σχετίζεται με την παθογένεια στις περιοχές του μετωπιαίου λοβού και του ραβδωτού σώματος (Castelo et al., 2006).

Όσον αφορά τις γλωσσικές λειτουργίες, η οροθετική ομάδα παρουσίασε ένα μειωμένο προφίλ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με HIV παρουσίασαν μειωμένες επιδόσεις τόσο στη σημασιολογική όσο και στη φωνολογική ευχέρεια, με σημαντικούς παράγοντες επίδρασης την ηλικία και την εκπαίδευση αντίστοιχα. Τα ελλείμματα και στους δύο τομείς της λεκτικής ευχέρειας αλλά και η

διαφορετική επιρροή τους από τις μεταβλητές της ηλικίας και της εκπαίδευσης έχουν ήδη αναφερθεί και σε άλλες μελέτες (πχ. Iudicello et al. 2007; Kallail et al., 2015; Tombaugh, Kozak & Rees, 1999), με τους Rippeth et al. (2004) να υποστηρίζουν ότι η διαταραχή σε αυτόν τον τομέα αποτελεί το πιο συχνό γλωσσικό έλλειμμα (περίπου το 40% αυτού του πληθυσμού). Έχει προταθεί ότι η φωνολογική ευχέρεια μπορεί να είναι πιο εξασθενημένη σε άτομα με μετωπιαία εγκεφαλική βλάβη (Rosser & Hodges, 1994; Troyer, et al., 1998), ενώ η σημασιολογική ευχέρεια να είναι περισσότερο εξασθενημένη σε άτομα με κροταφική εγκεφαλική βλάβη (Henry & Crawford, 2004). Αν και τα άτομα με κροταφικές βλάβες παρουσιάζουν έλλειμμα στη σημασιολογική ευχέρεια, αυτό το έλλειμμα απαντάται συχνά και σε άτομα με μετωπιαίες βλάβες (Rogers et al., 2006).

Στην παρούσα έρευνα μελετήθηκε, μεταξύ άλλων, και η επανάληψη προτάσεων, ένας τομέας ο οποίος δεν έχει αξιολογηθεί εκτενώς στον πληθυσμό του HIV από τη διεθνή βιβλιογραφία, σε σύγκριση με άλλους γλωσσικούς τομείς όπως η λεκτική ευχέρεια (πχ. Kallail et al., 2015). Μία μόνο έρευνα μέχρι και σήμερα συμπεριέλαβε τον τομέα της επανάληψης στην γλωσσική αξιολόγηση των οροθετικών ατόμων (Mathew & Bhat, 2008). Οι Mathew και Bhat (2008) μέσω της χρήσης του εργαλείου WAB, δεν κατέληξαν σε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της HIV ομάδας και της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, επειδή η μελέτη αυτή αποτελούσε μια προκαταρκτική μελέτη και το δείγμα ήταν πολύ μικρό (7 άντρες και 1 γυναίκα), πρέπει να είμαστε επιφυλακτικοί με αυτά τα ευρήματα. Τα ευρήματα της παρούσας έρευνας για την επανάληψη έδειξαν στατιστικά σημαντική έκπτωση της οροθετικής ομάδας έναντι της ομάδας ελέγχου, με σημαντικό παράγοντα επίδρασης την εκπαίδευση. Ένα τέτοιο αποτέλεσμα μπορεί να σχετίζεται με πιθανή παθογένεια είτε στις ανώτερες και μεσαίες περιοχές του κροταφικού φλοιού (Anderson, et al., 1999; Hickok & Poeppel, 2007) είτε σε βλάβη της τοξοειδούς δεσμίδας (Buchsbaum et al., 2011; Geschwind, 1965).

Ωστόσο, οι αναλύσεις αυτής της έρευνας δεν κατέδειξαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στους τομείς της προσοχής, των οπτικοχωρικών λειτουργιών και της ταχύτητας επεξεργασίας. Η χωρική αντίληψη έχει ευρέως αναγνωριστεί ότι είναι σε μεγάλο βαθμό ανεπηρέαστη στην HIV λοίμωξη (Heaton et al., 1995; Woods et al., 2009). Επιπροσθέτως, η απλή προσοχή έχει υποστηριχθεί ότι είναι γενικά διατηρημένη σε άτομα που δεν έχουν υποτροπιάσει σε άνοια συσχετιζόμενη με τη λοίμωξη από τον ιό του HIV (Weber, Blackstone & Woods, 2013), ενώ και οι Reger et al. (2002) ανέφεραν ότι οι βασικές δεξιότητες της προσοχής/συγκέντρωσης εμφανίζονται σχετικά ανεπηρέαστες τουλάχιστον στα πρώιμα στάδια της νόσου του HIV.

Παρά το γεγονός ότι η ταχύτητα επεξεργασίας θεωρείται ένας από τους πιο συχνούς τομείς που επηρεάζονται από την HIV λοίμωξη (πχ. Reger et al., 2002), έχει σημειωθεί στη διεθνή βιβλιογραφία ότι οι οροθετικοί ασθενείς πριν την αντιρετροϊκή θεραπεία παρουσιάζουν περισσότερη διαταραχή στις κινητικές δεξιότητες και την ταχύτητα επεξεργασίας, ενώ κατά τη λήψη της αντιρετροϊκής θεραπείας τα ελλείμματα είναι πιο αισθητά στη μνήμη (για τη μάθηση) και την εκτελεστική λειτουργία (Heaton et al., 2011).

Αυτή η αποτυχία ανάδειξης ελλειμμάτων μπορεί να οφείλεται, επίσης, σε μία σειρά παραγόντων, όπως ο μικρός μέσος όρος ηλικίας του δείγματός μας (40,17 έτη). Πράγματι, έχει αποδειχθεί ότι τα άτομα με HIV λοίμωξη που είναι μεγαλύτερα ηλικιακά είναι πιο επιρρεπή στην έκπτωση της ταχύτητας επεξεργασίας (Lin et al., 2012; Salthouse, 1996; Vance, 2009). Επιπλέον, όλοι οι οροθετικοί ασθενείς στην παρούσα έρευνα λάμβαναν cART, τα οφέλη της οποίας είναι γνωστά για τις νευρογνωστικές λειτουργίες (πχ. Joska et al., 2010). Στη διεθνή βιβλιογραφία έχει υποστηριχθεί, επίσης, η αργή εξέλιξη των νευρογνωστικών διαταραχών στους περισσότερους ασθενείς με τον ιό του HIV (Kayungwa, Serpell & Heaton, 2016; Gott et al., 2017), διαδικασία η οποία ίσως παρουσιάζεται και στην παρούσα έρευνα (μέσος όρος διάρκειας διάγνωσης 6,67 έτη). Τέλος, ο συνδυασμός του σχετικά καλού μορφωτικού επιπέδου (14,36 έτη), της αστικής προέλευσης όλων των οροθετικών ασθενών και του υψηλού ποσοστού (86%) αυτών που εργάζονται, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η απασχόλησή τους σχετίζεται κυρίως με πνευματική εργασία, η οποία μπορεί να προκαλέσει κάποια προσαρμογή για να ξεπεραστούν ορισμένα νευρογνωστικά ελλείμματα.

Τα αποτελέσματα για τη βαρύτητα των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων στα τρία στάδια της HIV λοίμωξης δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Η επικρατέστερη άποψη για ένα τέτοιο εύρημα είναι η θετική επίδραση της cART στη βαρύτητα των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων στα τρία στάδια της HIV λοίμωξης και όχι στην εμπόδιση εμφάνισης ή ίασης αυτών. Πράγματι, αρκετές μελέτες κάνουν λόγο για συσχέτιση της cART με τη βελτίωση ή σταθερότητα της βαρύτητας των νευροψυχολογικών διαταραχών και αντίσταση στην επιδείνωση (π.χ. Cysique & Brew, 2009; Cysique, Waters & Brew, 2011; Joska et al., 2010; Weber, Blackstone & Woods, 2013), ιδιαίτερα σε άτομα που δεν έχουν λάβει προηγουμένως αντιρετροϊκή θεραπεία (Al-Khindi, Zakzanis & van Gorp, 2011). Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης της σοβαρότερης μορφής των HAND -της HAD- μειώθηκε στην περίοδο λήψης της cART (Heaton et al., 2010; Robertson, Robertson, et al. 2004; Sacktor et al., 2001). Ωστόσο, τα υψηλά ποσοστά της ήπιας νευρογνωστικής διαταραχής επιμένουν σε όλα τα στάδια της HIV λοίμωξης, παρά τη βελτιωμένη



καταστολή του ιού και της ανοσοποιητικής ανασύστασης με την αντιρετροϊκή θεραπεία (Heaton et al., 2011). Οι αιτίες των συνεχιζόμενων υψηλών ποσοστών των HAND στην περίοδο cART μπορεί να οφείλονται σε μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη πριν από την έναρξη της cART, ατελή καταστολή του ιού στο ΚΝΣ λόγω της κακής διείσδυσης ορισμένων συχνά χρησιμοποιούμενων αντιρετροϊκών φαρμάκων σε αυτό (στο ΚΝΣ) και/ή παρουσία ανθεκτικών σε φάρμακα ιικών στελεχών (Heaton et al., 2011).

Από τον έλεγχο της πολλαπλής παλινδρόμησης στην HIV ομάδα έγινε μία προσπάθεια για ανεύρεση πιθανών παραγόντων που θα μπορούσαν να επιδράσουν στις γλωσσικές διαταραχές, με αποτέλεσμα τα ελλείμματα αυτά να αποδειχθεί ότι οφείλονται στην πραγματικότητα σε γνωστική έκπτωση. Οι αναλύσεις αυτές έδειξαν ότι η σημασιολογική λεκτική ευχέρεια μπορεί να επηρεαστεί από την επίδοση στη δοκιμασία TMT-B, ενώ η φωνολογική λεκτική ευχέρεια μπορεί να επηρεαστεί από τις δοκιμές 2 και 4 της δοκιμασίας ακουστικής λεκτικής μάθησης του Rey, την εκπαίδευση και την αναλογία CD4/CD8 T-λεμφοκυττάρων. Είναι καλά τεκμηριωμένο το γεγονός ότι οι δοκιμασίες της λεκτικής ευχέρειας βασίζονται σε γνωστικές στρατηγικές, όπως στις διαδικασίες νοητικής εναλλαγής και ομαδοποίησης (π.χ. Fagundo et al., 2008; Iudicello et al., 2008; Kané et al., 2007, 2008; Kosmidis et al., 2004; Rosselli et al., 2009; Woods et al., 2004), με αρκετές μελέτες να υποστηρίζουν ότι οι δοκιμασίες αυτές συμβάλλουν στην αξιολόγηση της εκτελεστικής λειτουργίας (Kave et al., 2011). Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών προέρχονται από το μοντέλο του Troyer (2000), ο οποίος υποστήριξε ότι τα ελλείμματα στην ευχέρεια που σχετίζονται με τον ιό του HIV μπορεί να είναι συνάρτηση της εκτελεστικής δυσλειτουργίας για την εναλλαγή (που αφορά στρατηγικές αναζήτησης, την έναρξη της απόκρισης, την παρακολούθηση, τη μετατόπιση και την ευελιξία) και των δυσκολιών ομαδοποίησης που αντανακλούν την οργάνωση της σημασιολογικής μνήμης. Τα ελλείμματα αυτά προέρχονται δευτερογενώς από τη νευροτοξικότητα στις μετωπιαίες περιοχές και στο ραβδωτό σώμα (Troyer, 2000). Συνεπώς, το εύρημα ότι ο τομέας της λεκτικής μάθησης και μνήμης μπορεί να λειτουργήσει ως παράγοντας επίδρασης στη λεκτική ευχέρεια έχει λογικό υπόβαθρο, καθώς και στις δύο περιπτώσεις οι δομικές περιοχές που επηρεάζονται είναι κοινές, με τους Sadek et al. (2004) να αναφέρουν, επίσης, πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ της επεισοδιακής και σημασιολογικής μνήμης στους οροθετικούς ασθενείς. Επιπλέον, ο παράγοντας εκπαίδευση έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζει σημαντική επίδραση στη λεκτική ευχέρεια (πχ. Ostrosky-Solis, Ramirez & Ardila, 2004; Rosselli et al., 2009) και ιδιαίτερα στον τομέα της φωνολογικής ευχέρειας (Tombaugh et al., 1999).



Τα αποτελέσματα για την επανάληψη προτάσεων έδειξαν την εκπαίδευση και τον αριθμό των CD4+ T-λεμφοκυττάρων ως σημαντικούς παράγοντες επίδρασης. Καμία σημαντική επίδραση από τις γνωστικές λειτουργίες που εξετάστηκαν δεν σημειώθηκε. Ένα τέτοιο εύρημα μας επιτρέπει να υποθέσουμε ότι οι ασθενείς με τον ιό του HIV παρουσιάζουν ένα προφίλ αφασίας αγωγής που θα μπορούσε να συζητηθεί με έναν συνδυασμό φλοιικών και υποφλοιικών αλλοιώσεων που περιλαμβάνουν τις κροταφικές και βρεγματικές περιοχές. Πέρα από την κλασσική βλάβη στην τοξοειδή δεσμίδα (Damasio & Damasio, 1980; Geschwind, 1965), η ικανότητα επαναλήψεως των προτάσεων έχει συσχετιστεί με το φλοιώδες πάχος της οπίσθιας όψης της ανώτερης κροταφικής έλικας (Rogalski et al., 2011), ενώ πρόσφατα έχει προταθεί ότι η βλάβη στη φλοιώδη φαιά ουσία στον αριστερό κατώτερο βρεγματικό λοβό είναι επαρκής για την παραγωγή ελλειμμάτων επανάληψης (Anderson et al., 1999; Fridriksson et al., 2010; Hickok et al., 2000; Zatorre et al., 1992). Αυτές οι υποθέσεις μπορούν να στηριχτούν σε μία σειρά ευρημάτων που έχουν προκύψει από έρευνες που έχουν μελετήσει το νευρολογικό υπόβαθρο των οροθετικών ασθενών.

Αν και ο ιός HIV διαταράσσει κατά προτίμηση τις περιοχές του μετωπιαίου λοβού, του ραβδωτού σώματος και τις θαλαμο-φλοιϊκές περιοχές (Woods et al., 2009), έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί διάχυτη εγκεφαλική παθολογία (Norman & Basso, 2015), επηρεάζοντας, επίσης, τη δομή και τη λειτουργία των κροταφικών και βρεγματικών φλοιών (Thompson et al., 2005). Η έκφραση των γνωστικών ελλειμμάτων που σχετίζονται με τον ιό του HIV οδηγείται από τη διαταραγμένη ρύθμιση των ευρύτερων νευρωνικών δικτύων που εξαρτώνται από την ακεραιότητα των περιοχών του μετωπιαίου φλοιού και του ραβδωτού σώματος (π.χ. στον κροταφικό λοβό και μετωποβρεγματικά συστήματα), και όχι μόνο από παθολογίες των απομονωμένων μετωπιαίων συστημάτων (Castelo et al., 2006). Μελέτες νευροαπεικόνισης και νευροπαθολογίας έχουν αποδείξει ότι οι δομές του κροταφικού λοβού είναι ευάλωτες στις επιπτώσεις της HIV λοίμωξης (Larsen, 1996), αναδεικνύοντας μειωμένη εγκεφαλική πυκνότητα εντός των μετωπιαίων και κροταφικών περιοχών (McArthur et al., 2010; McArthur, Brew & Nath, 2005). Επιπλέον, η άποψη ότι οι κροταφικές περιοχές μπορούν να διαταραχθούν κατά τη διάρκεια της λοίμωξης από τον ιό του HIV ενισχύεται από τα ελλείμματα που έχουν εντοπισθεί στο κεντρικό ακουστικό σύστημα των ενήλικών οροθετικών ασθενών (Buckey, 2012; Heinze, Swanepoel & Hofmeyr, 2011; Kallail et al., 2014), παρά την χρήση της cART (Maro et al., 2014).

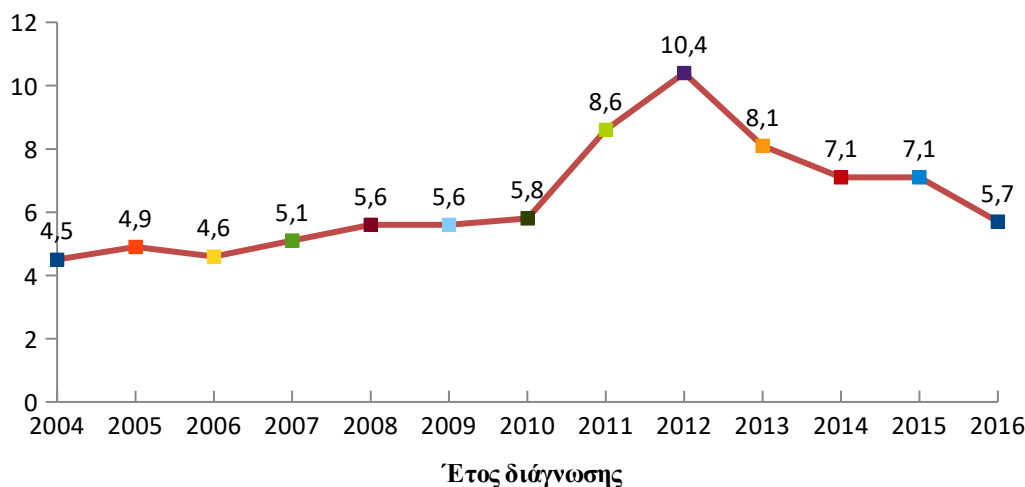
Αν και το νευρογνωστικό προφίλ των HAND είναι πιο συνεπές με μια υποφλοιική διαταραχή (Reger et al., 2002; Woods et al., 2009), τα ευρήματά μας τείνουν σε μία φλοιική παθολογία για τα γλωσσικά ελλείμματα. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι στην περίοδο της cART εμφανίζεται μια μετατόπιση προς τη μεγαλύτερη φλοιική συμμετοχή (έναντι υποφλοιωδών περιοχών και της λευκής ουσίας) (Cysique, Maruff & Brew, 2004; Heaton et al., 2011). Οι Moore et al. (2006) πρότειναν ότι οι φλοιώδεις και υποφλοιώδεις παθολογίες θα μπορούσαν να αναπτύξουν ξεχωριστές τροχιές σε ορισμένα άτομα με τον ιό του HIV. Ωστόσο, τα νευρογνωστικά εργαλεία αξιολόγησης δεν έχουν σχεδιαστεί για να ανιχνεύουν τέτοιες μεταβολές (π.χ. θα ήταν επιθυμητή η μεγαλύτερη κάλυψη της γλώσσας και των οπτικοακουστικών λειτουργιών), με αποτέλεσμα ένα τέτοιο εύρημα τις περισσότερες φορές να μην εντοπίζεται (Heaton et al., 2011). Επομένως, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η δοκιμασία επανάληψης προτάσεων είναι περισσότερο ευαίσθητη και ειδική για τον εντοπισμό γλωσσικών ελλειμμάτων σε σχέση με τις δοκιμασίες της λεκτικής ευχέρειας, με την επίδοση να μην επηρεάζεται από την ηλικία (Meyers, Volkert & Diep, 2000).

Από τα παραπάνω διαφαίνεται ότι είναι αναγκαίο να γίνεται εκτίμηση από κοινού της γλωσσικής και γνωστικής λειτουργίας (Togher, McDonald & Code, 1999), καθώς οι συμπεριφορικοί τομείς της γνώσης και της γλώσσας μοιράζονται κοινούς νευρικούς μηχανισμούς (Pickett et al., 1998). Τέτοιες πληροφορίες του νευροψυχολογικού προφίλ σε αυτόν τον πληθυσμό μπορεί να έχουν αξία τόσο στον προσδιορισμό του τύπου ή της διανομής της εγκεφαλικής βλάβης που σχετίζεται με τον HIV όσο και στην αποκατάσταση των γλωσσικών και γνωστικών ελλειμμάτων. Επιπλέον, χρειάζονται προοπτικές, διαχρονικές μελέτες που μπορούν να παράσχουν αξιόπιστες εκτιμήσεις της επίπτωσης και της λειτουργικής ανάκαμψης, καθώς και παράγοντες πρόβλεψης, μεσολάβησης και συντονισμού (π.χ. γνωστικούς, δημογραφικούς και ιατρικούς) της νευροψυχολογικής σταθερότητας, βελτίωσης και έκπτωσης (Mateen et al., 2012). Ένα άλλο θεμελιώδες πρόβλημα που απαιτεί, επίσης, άμεση επίλυση είναι η έλλειψη αξιόπιστων και ευαίσθητων γλωσσικών εργαλείων για ενήλικες ασθενείς σταθμισμένα στην ελληνική γλώσσα. Περαιτέρω, προτείνεται λεπτομερής μελέτη των γλωσσικών και γνωστικών ελλειμμάτων σε ένα μεγαλύτερο δείγμα Ελλήνων οροθετικών ασθενών, λαμβάνοντας υπόψη τα στάδια της λοίμωξης από τον ιό του HIV, αλλά και επιπλέον αξιολόγηση των κινητικών λειτουργιών. Τέλος, θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθεί η επίδραση των γνωστικών και γλωσσικών ελλειμμάτων στην εξασθένιση της ποιότητας ζωής των οροθετικών ασθενών.

### **13. Συμπεράσματα**

Οδηγούμενοι από τα ευρήματα της σύγκρισης μεταξύ των οροθετικών και υγιών ατόμων, φαίνεται να υπάρχουν ελλείμματα τόσο στον γνωστικό όσο και στον γλωσσικό τομέα σε ασθενείς με τον ιό του HIV. Συγκεκριμένα, μειωμένη επίδοση παρουσιάστηκε στους εξής τομείς: εκτελεστικές λειτουργίες (εναλλαγή και αναστολή απάντησης), λεκτική μάθηση και μνήμη, σημασιολογική και φωνολογική λεκτική ευχέρεια και επανάληψη προτάσεων. Σημαντικοί παράγοντες επίδρασης στη σύγκριση μεταξύ των ομάδων ήταν η ηλικία και η εκπαίδευση, σε διαφορετικούς βαθμούς ανάλογα με τον νευροψυχολογικό τομέα αξιολόγησης. Ωστόσο, τα ελλείμματα τόσο σε γνωστικό όσο και σε γλωσσικό επίπεδο δεν φάνηκε να διαφοροποιούνται ανάλογα με το στάδιο της λοίμωξης από τον ιό του HIV, με επικρατέστερη άποψη για ένα τέτοιο εύρημα να είναι η θετική επίδραση της cART στη βαρύτητα των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων. Από τον έλεγχο της πολλαπλής παλινδρόμησης στην HIV ομάδα διαπιστώθηκε η ετερογένεια στην αιτιολογία της γλωσσικής έκπτωσης, με την επανάληψη των προτάσεων να αποτελεί κομβικό στοιχείο για την ύπαρξη ή μη της γλωσσικής διαταραχής σε αυτόν τον πληθυσμό. Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι οι φλοιώδεις και υποφλοιώδεις παθολογίες θα μπορούσαν να αναπτύξουν ξεχωριστές πορείες σε ορισμένα άτομα με τον ιό του HIV, με το νευρογνωστικό προφίλ των HAND να είναι πιο συνεπές με μία υποφλοιική διαταραχή αλλά το γλωσσικό προφίλ να τείνει σε μία πιο φλοιική παθολογία.

## Παράρτημα



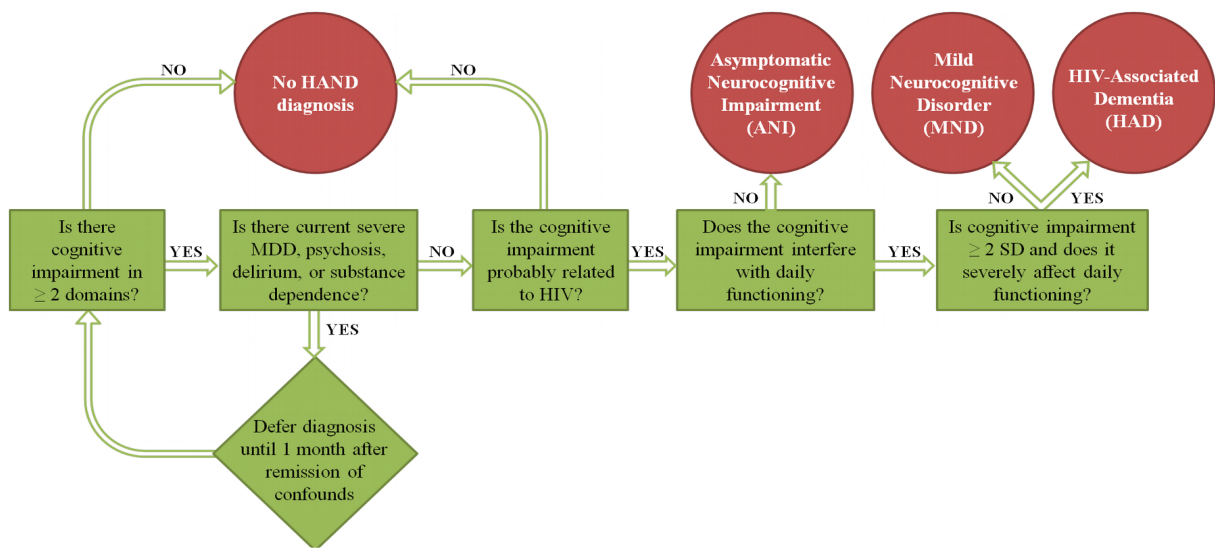
**Διάγραμμα 1:** Δηλώσεις HIV λοίμωξης ανά 100.000 πληθυσμού στην Ελλάδα (2004-2016)

### Πίνακας 2.2: Ευκαιρίες ασθένειες του σταδίου 3 στη μόλυνση από τον ιό HIV (CDC, 2014)

Βακτηριακές λοιμώξεις, πολλαπλές ή επαναλαμβανόμενες\*  
Καντιντίαση βρόγχων, τραχείας ή πνευμόνων, οισοφάγου  
Διηθητικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας#  
Κοκκιδιοειδομυκητίαση, διάχυτη ή εξωπνευμονική  
Κρυπτοκόκκωση, εξωπνευμονική  
Κρυπτοσποριδίαση, χρόνια εντερική (>1 μήνας)  
Ασθένεια κυτταρομεγαλοϊού (εκτός από το ήπαρ, τη σπλήνα ή τους κόμβους), που ξεκίνησε σε ηλικία >1 μήνα  
Κυτταρομεγαλοϊκή αμφιβληστροειδίτιδα (με απώλεια όρασης)  
Εγκεφαλοπάθεια που αποδίδεται στο HIV  
Έρπης απλός: χρόνια έλκος (>1 μήνα) ή βρογχίτιδα, πνευμονία ή οισοφαγίτιδα (έναρξη σε ηλικία >1 μήνα)  
Ιστοπλάσμωση, διάχυτη ή εξωπνευμονική  
Ισοσπορίωση, χρόνια εντερική (>1 μήνας)  
Σάρκωμα Kaposi  
Λέμφωμα (Burkitt, ανοσοβλαστικό, πρωτοπαθές του εγκεφάλου)  
Το σύμπλεγμα *Mycobacterium avium* ή το *Mycobacterium kansasii*, διάχυτο ή εξωπνευμονικό  
*Mycobacterium tuberculosis* οποιασδήποτε θέσης, πνευμονική#, διάχυτη ή εξωπνευμονική  
*Mycobacterium*, άλλα είδη ή αγνώστων ειδών, διαδεδομένα ή εξωπνευμονικά  
Πνευμονία *Pneumocystis jirovecii* (παλαιότερα γνωστή ως "*Pneumocystis carinii*")  
Πνευμονία, επαναλαμβανόμενη#  
Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια  
Συψαμία από σαλμονέλα, επαναλαμβανόμενη  
Τοξοπλάσμωση του εγκεφάλου, έναρξη σε ηλικία >1 μήνα  
Σύνδρομο απίσχνασης που αποδίδεται στον HIV

\* Μόνο στα παιδιά < 6 ετών.

# Μόνο μεταξύ ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας ≥ 6 ετών.



**Εικόνα 3.1:** Το δέντρο απόφασης για τη διάγνωση των σχετιζόμενων με το HIV νευρογνωστικών διαταραχών (HAND) σύμφωνα με τα κριτήρια Frascati (προσαρμοσμένο από τους Antinori et al., 2007 και Woods et al., 2009). MDD = σοβαρή καταθλιπτική διαταραχή, SD = τυπική απόκλιση

## Βιβλιογραφία

- Albert, S. M., Weber, C. M., Todak, G., Polanco, C., Clouse, R., McElhiney, M., ... & Marder, K. (1999). An observed performance test of medication management ability in HIV: relation to neuropsychological status and medication adherence outcomes. *AIDS and Behavior*, 3(2), 121-128.
- Al-Khindi, T., Zakzanis, K. K., & van Gorp, W. G. (2011). Does antiretroviral therapy improve HIV-associated cognitive impairment? A quantitative review of the literature. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(06), 956-969.
- American Academy of Neurology AIDS Task Force. (1991). Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology*, 41, 778-785.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington.
- Ances, B. M., Letendre, S. L., Alexander, T., & Ellis, R. J. (2008). Role of psychiatric medications as adjunct therapy in the treatment of HIV associated neurocognitive disorders. *International Review of Psychiatry*, 20(1), 89-93.
- Ances, B. M., Vaida, F., Yeh, M. J., Liang, C. L., Buxton, R. B., Letendre, S., ... & Ellis, R. J. (2010). HIV infection and aging independently affect brain function as measured by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Infectious Diseases*, 201(3), 336-340.
- Anderson, J. M., Gilmore, R., Roper, S., Crosson, B., Bauer, R. M., Nadeau, S., ... & Hughes, J. D. (1999). Conduction aphasia and the arcuate fasciculus: a reexamination of the Wernicke-Geschwind model. *Brain and language*, 70(1), 1-12.
- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., ... & Gisslén, M. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69(18), 1789-1799.
- Antinori, A., Arendt, G., Grant, I., Letendre, S., Muñoz-Moreno, J. A., Eggers, C., ... & Christo, P. P. (2013). Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clinical Infectious Diseases*, 56(7), 1004-1017.
- Anthony, I. C., & Bell, P. J. (2008). The neuropathology of HIV/AIDS. *International review of psychiatry*, 20(1), 15-24.
- Araújo, E. D. S., Zucki, F., Corteletti, L. C. B. J., Lopes, A. C., Feniman, M. R., & Alvarenga, K. D. F. (2012). Hearing loss and acquired immune deficiency syndrome: systematic review. *Jornal da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia*, 24(2), 188-192.
- Archibald, S. L., Masliah, E., Fennema-Notestine, C., Marcotte, T. D., Ellis, R. J., McCutchan, J. A., ... & Jernigan, T. L. (2004). Correlation of in vivo neuroimaging abnormalities with postmortem human immunodeficiency virus encephalitis and dendritic loss. *Archives of Neurology*, 61(3), 369-376.

- Argirokastritou, E., Samanda, T., & Messinis, L. (2005, December). Preliminary normative data for the symbol digit modalities test (SDMT) in Greece. In *10th Panhellenic Conference of Psychological Research, Ioannina, Greece*.
- Arrildt, K. T., Joseph, S. B., & Swanstrom, R. (2012). The HIV-1 env protein: a coat of many colors. *Current HIV/AIDS Reports*, 9(1), 52-63.
- Atkinson, J. H., Heaton, R. K., Patterson, T. L., Wolfson, T., Deutsch, R., Brown, S. J., ... & Abramson, I. (2008). Two-year prospective study of major depressive disorder in HIV-infected men. *Journal of affective disorders*, 108(3), 225-234.
- Bankaitis, A. E., Christensen, L. A., Murphy, G., & Morehouse, C. R. (1998, May). HIV/AIDS and auditory evoked potentials. In *Seminars in Hearing*. 19(2), 177-193.
- Becker, J. T., Sanders, J., Madsen, S. K., Ragin, A., Kingsley, L., Maruca, V., ... & Sacktor, N. (2011). Subcortical brain atrophy persists even in HAART-regulated HIV disease. *Brain imaging and behavior*, 5(2), 77-85.
- Benedict, R. H., Mezhir, J. J., Walsh, K., & Hewitt, R. G. (2000). Impact of human immunodeficiency virus type-1-associated cognitive dysfunction on activities of daily living and quality of life. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(6), 535-544.
- Berger, J. R., & Arendt, G. (2000). HIV dementia: the role of the basal ganglia and dopaminergic systems. *Journal of psychopharmacology*, 14(3), 214-221.
- Berger, J. R., & Brew, B. (2005). An international screening tool for HIV dementia. *Aids*, 19(18), 2165-2166.
- Blackstone, K., Moore, D. J., Heaton, R. K., Franklin, D. R., Woods, S. P., Clifford, D. B., ... & Morgello, S. (2011). Diagnosing symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders: self-report versus performance-based assessment of everyday functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(1), 79-88.
- Brandt, C., Zvolensky, M. J., Woods, S. P., Gonzalez, A., Safren, S. A., & O'Cleirigh, C. M. (2017). Anxiety symptoms and disorders among adults living with HIV and AIDS: A critical review and integrative synthesis of the empirical literature. *Clinical Psychology Review*, 51, 164-184.
- Brew, B. J. (2004). Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *Aids*, 18, 75-78.
- Brew, B. J., & Chan, P. (2014). Update on HIV dementia and HIV-associated neurocognitive disorders. *Current neurology and neuroscience reports*, 14(8), 1-7.
- Buchsbaum, B. R., Baldo, J., Okada, K., Berman, K. F., Dronkers, N., D'Esposito, M., & Hickok, G. (2011). Conduction aphasia, sensory-motor integration, and phonological short-term memory—an aggregate analysis of lesion and fMRI data. *Brain and language*, 119(3), 119-128.
- Buckey, J. C. (2012). Does HIV Infection Affect Hearing? Research Project in Tanzania Uses Novel Technology to Find Out. *The ASHA Leader*, 17(13), 5-7.



Byrd, D. A., Fellows, R. P., Morgello, S., Franklin, D., Heaton, R. K., Deutsch, R., ... & Gelman, B. (2011). Neurocognitive impact of substance use in HIV infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 58(2), 154.

Campanini, A., Marani, M., Mastroianni, A., Cancellieri, C., & Vicini, C. (2005). Human immunodeficiency virus infection: personal experience in changes in head and neck manifestations due to recent antiretroviral therapies. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 25(1), 30-5.

Castelo, J. M. B., Sherman, S. J., Courtney, M. G., Melrose, R. J., & Stern, C. E. (2006). Altered hippocampal-prefrontal activation in HIV patients during episodic memory encoding. *Neurology*, 66(11), 1688-1695.

Cattie, J. E., Woods, S. P., Iudicello, J. E., Posada, C., & Grant, I. (2012). Elevated neurobehavioral symptoms are associated with everyday functioning problems in chronic methamphetamine users. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 24(3), 331-339.

Centers for Disease Control (CDC). (1985). Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting--United States. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 34(25), 373.

Centers for Disease Control. (1987). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*, 36(Suppl No. 1S).

Centers for Disease Control (CDC). (1992). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*, 41(RR-17), 1-19.

Centers for Disease Control (CDC). (1994). 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*, 43(RR-12).

Centers for Disease Control (CDC). (2008). Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 Months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years. *MMWR*, 57(RR-10), 1-12.

Centers for Disease Control and Prevention. (2010). *HIV/AIDS Surveillance Report*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports/Centers for Disease Control*, 63(RR-03), 1.

Chandrasekhar, S. S., Connelly, P. E., Brahmabhatt, S. S., Shah, C. S., Kloser, P. C., & Baredes, S. (2000). Otologic and audiologic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients. *American journal of otolaryngology*, 21(1), 1-9.

Chang, L., Ernst, T., Speck, O., Patel, H., DeSilva, M., Leonido-Yee, M., & Miller, E. N. (2002). Perfusion MRI and computerized cognitive test abnormalities in abstinent methamphetamine users. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 114(2), 65-79.

- Cherner, M., Letendre, S., Heaton, R. K., Durelle, J., Marquie-Beck, J., Gragg, B., ... & HIV Neurobehavioral Research Center Group. (2005). Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. *Neurology*, *64*(8), 1343-1347.
- Cherner, M., Masliah, E., Ellis, R. J., Marcotte, T. D., Moore, D. J., Grant, I., ... & HIV Neurobehavioral Research Center Group. (2002). Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of HIV encephalitis. *Neurology*, *59*(10), 1563-1567.
- Chondrogianni, V., Andreou, M., & Tsimpli, I. M. (submitted). (2012, May). *Predictors of monolingual and bilingual Greek-speaking children's performance on sentence repetition*. Berlin, COST Action IS0804, 14-16.
- Clifford, D. B., Evans, S., Yang, Y., Acosta, E. P., Goodkin, K., Tashima, K., ... & Gulick, R. M. (2005). Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Annals of Internal Medicine*, *143*(10), 714-721.
- Cloak, C. C., Chang, L., & Ernst, T. (2004). Increased frontal white matter diffusion is associated with glial metabolites and psychomotor slowing in HIV. *Journal of neuroimmunology*, *157*(1), 147-152.
- Cody, S. L., & Vance, D. E. (2016). The neurobiology of HIV and its impact on cognitive reserve: a review of cognitive interventions for an aging population. *Neurobiology of disease*, *92*, 144-156.
- Cohen, R. A., Harezlak, J., Schifitto, G., Hana, G., Clark, U., Gongvatana, A., ... & Brown, M. (2010). Effects of nadir CD4 count and duration of human immunodeficiency virus infection on brain volumes in the highly active antiretroviral therapy era. *Journal of neurovirology*, *16*(1), 25-32.
- Cole, M. A., Margolick, J. B., Cox, C., Li, X., Selnes, O. A., Martin, E. M., ... & Miller, E. N. (2007). Longitudinally preserved psychomotor performance in long-term asymptomatic HIV-infected individuals. *Neurology*, *69*(24), 2213-2220.
- Critchley, E. M. R. (1994). Linguistics in a neuropsychiatric frame: A look at the dialogue of brain and mind. *The British Journal of Psychiatry*.
- Cross, S., Önen, N., Gase, A., Overton, E. T., & Ances, B. M. (2013). Identifying risk factors for HIV-associated neurocognitive disorders using the international HIV dementia scale. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, *8*(5), 1114-1122.
- Cysique, L. A., & Brew, B. J. (2009). Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS: a review. *Neuropsychology review*, *19*(2), 169-185.
- Cysique, L. A., & Brew, B. J. (2011). Prevalence of non-confounded HIV-associated neurocognitive impairment in the context of plasma HIV RNA suppression. *Journal of neurovirology*, *17*(2), 176-183.
- Cysique, L. A., Franklin Jr, D., Abramson, I., Ellis, R. J., Letendre, S., Collier, A., ... & Simpson, D. (2011). Normative data and validation of a regression based summary score for assessing meaningful neuropsychological change. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *33*(5), 505-522.

Cysique, L. A., Maruff, P., & Brew, B. J. (2004). 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 clinical report. *Journal of neurovirology*, *10*(6), 350-357.

Cysique, L. A., Murray, J. M., Dunbar, M., Jeyakumar, V., & Brew, B. J. (2010). A screening algorithm for HIV-associated neurocognitive disorders. *HIV medicine*, *11*(10), 642-649.

Cysique, L. A., Waters, E. K., & Brew, B. J. (2011). Central nervous system antiretroviral efficacy in HIV infection: a qualitative and quantitative review and implications for future research. *BMC neurology*, *11*(1), 148.

Damasio, H., & Damasio, A. R. (1980). The anatomical basis of conduction aphasia. *Brain*, *103*(2), 337-350.

Dawes, S., Suarez, P., Casey, C. Y., Cherner, M., Marcotte, T. D., Letendre, S., et al. (2008). Variable patterns of neuropsychological performance in HIV-1 infection. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*(6), 613–626.

Delis, D. C., Peavy, G., Heaton, R., Butters, N., Salmon, D. P., Taylor, M., ... & Atkinson, J. H. (1995). Do patients with HIV-associated minor cognitive/motor disorder exhibit a “subcortical” memory profile? Evidence using the California Verbal Learning Test. *Assessment*, *2*(2), 151-165.

Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., et al. (2000). *California Verbal Learning Test—Second Edition (CVLT-II)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Dotson, V. M., Kitner-Triolo, M., Evans, M. K., & Zonderman, A. B. (2008). Literacy-based normative data for low socioeconomic status African Americans. *The Clinical Neuropsychologist*, *22*(6), 989-1017.

Dotson, V. M., Kitner-Triolo, M. H., Evans, M. K., & Zonderman, A. B. (2009). Effects of race and socioeconomic status on the relative influence of education and literacy on cognitive functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(04), 580-589.

Doyle, K., Weber, E., Atkinson, J. H., Grant, I., Woods, S. P., & HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. (2012). Aging, prospective memory, and health-related quality of life in HIV infection. *AIDS and Behavior*, *16*(8), 2309-2318.

Durvasula, R. S., & Hinkin, C. H. (2006). Neuropsychological dysfunction among HIV infected drug abusers. *American journal of infectious diseases*, *2*(2), 67.

Ellis, R. J., Badiee, J., Vaida, F., Letendre, S., Heaton, R. K., Clifford, D., ... & McCutchan, J. A. (2011). CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*, *25*(14).

Ellis, R. J., Calero, P., & Stockin, M. D. (2009). HIV infection and the central nervous system: a primer. *Neuropsychology Review*, 19(2), 144.

Ellis, R. J., Deutsch, R., Heaton, R. K., Marcotte, T. D., McCutchan, J. A., Nelson, J. A., ... & Grant, I. (1997). Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. *Archives of neurology*, 54(4), 416-424.

Ellis, R., Langford, D., & Masliah, E. (2007). HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair. *Nature reviews. Neuroscience*, 8(1), 33.

Ellis, R. J., Moore, D. J., Childers, M. E., Letendre, S., McCutchan, J. A., Wolfson, T., ... & Grant, I. (2002). Progression to neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus infection predicted by elevated cerebrospinal fluid levels of human immunodeficiency virus RNA. *Archives of Neurology*, 59(6), 923-928.

Ernst, T., Jiang, C. S., Nakama, H., Buchthal, S., & Chang, L. (2010). Lower brain

glutamate is associated with cognitive deficits in HIV patients: A new mechanism for HIV-

associated neurocognitive disorder. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 32(5), 1045-1053.

Fagundo, A. B., López, S., Romero, M., Guarch, J., Marcos, T., & Salamero, M. (2008). Clustering and switching in semantic fluency: Predictors of the development of Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 23(10), 1007-1013.

Farinpour, R., Miller, E. N., Satz, P., Selnes, O. A., Cohen, B. A., Becker, J. T., ... & Visscher, B. R. (2003). Psychosocial risk factors of HIV morbidity and mortality: findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 654-670.

Fellows, R. P., Byrd, D. A., & Morgello, S. (2013). Major depressive disorder, cognitive symptoms, and neuropsychological performance among ethnically diverse HIV+ men and women. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(02), 216-225.

Flower, W. M., & Sooy, C. D. (1987). AIDS: an introduction for speech-language pathologists and audiologists. *Asha*, 29(11), 25-30.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.

Fountoulakis, K.N, Tsolaki, M., Chantzi, H., & Kazis, A. (2000). Mini Mental State Examination (MMSE): A validation study in Greece. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 15, 342-345.

Fridriksson, J., Kjartansson, O., Morgan, P. S., Hjaltason, H., Magnusdottir, S., Bonilha, L., & Rorden, C. (2010). Impaired speech repetition and left parietal lobe damage. *Journal of Neuroscience*, 30(33), 11057-11061.

- Gamaldo, C. E., Gamaldo, A., Creighton, J., Salas, R. E., Selnes, O. A., David, P. M., ... & Smith, M. T. (2013). Evaluating sleep and cognition in HIV. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, *63*(5), 609-616.
- Garvey, L. J., Yerrakalva, D., & Winston, A. (2008). Do cerebral function test results correlate when measured by a computerised battery test and a memory questionnaire in HIV-1 infected subjects?. *Journal of the International AIDS Society*, *11*(1), P301.
- Garvey, L. J., Yerrakalva, D., & Winston, A. (2009). Correlations between computerized battery testing and a memory questionnaire for identification of neurocognitive impairment in HIV type 1-infected subjects on stable antiretroviral therapy. *AIDS research and human retroviruses*, *25*(8), 765-769.
- Geschwind, N. (1965). Disconnexion syndromes in animals and man. *Brain*, *88*(3), 585-585.
- Gisslén, M., Price, R. W., & Nilsson, S. (2011). The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence?. *BMC infectious diseases*, *11*(1), 356.
- Giunta, B., Ehrhart, J., Obregon, D. F., Lam, L., Le, L., Jin, J., ... & Shytle, R. D. (2011). Antiretroviral medications disrupt microglial phagocytosis of  $\beta$ -amyloid and increase its production by neurons: implications for HIV-associated neurocognitive disorders. *Molecular brain*, *4*(1), 23.
- Gordon-Salant, S. (2005). Hearing loss and aging: new research findings and clinical implications. *Journal of rehabilitation research and development*, *42*(4), 9-23.
- Gongvatana, A., Schweinsburg, B. C., Taylor, M. J., Theilmann, R. J., Letendre, S. L., Alhassoon, O. M., ... & Frank, L. R. (2009). White matter tract injury and cognitive impairment in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Journal of neurovirology*, *15*(2), 187-195.
- Gongvatana, A., Woods, S. P., Taylor, M. J., Vigil, O., & Grant, I. (2007). Semantic clustering inefficiency in HIV-associated dementia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *19*(1), 36-42.
- González-Scarano, F., & Martín-García, J. (2005). The neuropathogenesis of AIDS. *Nature Reviews Immunology*, *5*(1), 69-81.
- Gorman, A. A., Foley, J. M., Ettenhofer, M. L., Hinkin, C. H., & van Gorp, W. G. (2009). Functional consequences of HIV-associated neuropsychological impairment. *Neuropsychology review*, *19*(2), 186-203.
- Gott, C., Gates, T., Dermody, N., Brew, B. J., & Cysique, L. A. (2017). Cognitive change trajectories in virally suppressed HIV-infected individuals indicate high prevalence of disease activity. *PloS one*, *12*(3), e0171887.
- Grant, I. (2008). Neurocognitive disturbances in HIV. *International review of psychiatry*, *20*(1), 33-47.
- Grant, I., & Atkinson, J. H. (1995). Psychiatric aspects of acquired immune deficiency syndrome. In H. I. Kaplan & B. J. Sadock (Eds.), *Comprehensive textbook of psychiatry* (Vol. 2, pp. 1644-1669). Baltimore: Williams and Wilkins.



Grant, I., Atkinson, J. H., Hesselink, J. R., Kennedy, C. J., Richman, D. D., Spector, S. A., & McCutchan, J. A. (1987). Evidence for Early Central Nervous System Involvement in the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and Other Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infections Studies with Neuropsychologic Testing and Magnetic Resonance Imaging. *Annals of Internal Medicine*, *107*(6), 828-836.

Grant, I., Sacktor, N., McArthur, J., & Gendelman, H. (2005). HIV neurocognitive disorders. *The neurology of AIDS*, *2*, 357-373.

Grant, I., Sacktor, N., & McArthur, J. C. (2005). HIV neurocognitive disorders. In H. E. Gendelman, I. Grant, I. Everall, S. A. Lipton & S. Swindells (Eds.), *The neurology of AIDS* (2nd ed., pp. 359–373). New York: Oxford University Press.

Gurney, T. A., & Murr, A. H. (2003). Otolaryngologic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Otolaryngologic Clinics of North America*, *36*(4), 607-624.

Hakkers, C. S., Arends, J. E., Barth, R. E., Du Plessis, S., Hoepelman, A. I. M., & Vink, M. (2017). Review of functional MRI in HIV: effects of aging and medication. *Journal of NeuroVirology*, *23*(1), 20-32.

Hardy, D. J., Hinkin, C. H., Castellon, S. A., Levine, A. J., & Lam, M. N. (2006). Risky decision making assessed with the gambling task in adults with HIV. *Neuropsychology*, *20*(3), 355.

Harris, K. D., Weiss, M., & Zahavi, A. (2014). Why are neurotransmitters neurotoxic? An evolutionary perspective. *F1000Research*, *3*.

Heaton, R. K., Clifford, D. B., Franklin, D. R., Woods, S. P., Ake, C., Vaida, F., ... & Rivera-Mindt, M. (2010). HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy CHARTER Study. *Neurology*, *75*(23), 2087-2096.

Heaton, R. K., Marcotte, T. D., Mindt, M. R., Sadek, J., Moore, D. J., Bentley, H., ... & Grant, I. (2004). The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*(03), 317-331.

Heaton, R. K., Franklin, D. R., Ellis, R. J., McCutchan, J. A., Letendre, S. L., LeBlanc, S., ... & Collier, A. C. (2011). HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *Journal of neurovirology*, *17*(1), 3-16.

Heaton, R., Franklin, D., Woods, S., Marra, C., Clifford, D., Gelman, B., ... & Grant, I. (2012, March). Asymptomatic mild HIV-associated neurocognitive disorder increases risk for future symptomatic decline: a CHARTER longitudinal study. In *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*.

Heaton, R. K., Grant, I., Butters, N., White, D. A., Kirson, D., Atkinson, J. H., ... & Wolfson, T. (1995). The HNRC 500-Neuropsychology of HIV infection at different disease stages. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *1*(03), 231-251.

Heaton, R. K., Marcotte, T. D., Mindt, M. R., Sadek, J., Moore, D. J., Bentley, H., ... & Grant, I. (2004). The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on

everyday functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(03), 317-331.

Heaton, R. K., Temkin, N., Dikmen, S., Avitable, N., Taylor, M. J., Marcotte, T. D., & Grant, I. (2001). Detecting change:: A comparison of three neuropsychological methods, using normal and clinical samples. *Archives of clinical neuropsychology*, 16(1), 75-91.

Heinze, B., Swanepoel, D. W., & Hofmeyr, L. M. (2011). Systematic review of vestibular disorders related to human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome. *The Journal of Laryngology & Otology*, 125(09), 881-890.

Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, 18, 284-295.

Hickok, G., Erhard, P., Kassubek, J., Helms-Tillery, A. K., Naeve-Velguth, S., Strupp, J. P., ... & Ugurbil, K. (2000). A functional magnetic resonance imaging study of the role of left posterior superior temporal gyrus in speech production: implications for the explanation of conduction aphasia. *Neuroscience letters*, 287(2), 156-160.

Hickok, G., & Poeppel D. (2000). Towards a functional neuroanatomy of speech perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 4 (4), 131-138.

Hickok, G., & Poeppel D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, 92 (1-2), 67-99.

Hickok, G., & Poeppel D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 8 (5), 393-402.

High, K. P., Effros, R. B., Fletcher, C. V., Gebo, K., Halter, J. B., Hazzard, W. R., ... & Kuritzkes, D. (2008). Workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clinical Infectious Diseases*, 47(4), 542-553.

Hinkin, C. H., Castellon, S. A., Durvasula, R. S., Hardy, D. J., Lam, M. N., Mason, K. I., ... & Stefaniak, M. (2002). Medication adherence among HIV+ adults effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology*, 59(12), 1944-1950.

Hinkin, C. H., Castellon, S. A., Hardy, D. J., Granholm, E., & Siegle, G. (1999). Computerized and traditional Stroop task dysfunction in HIV-1 infection. *Neuropsychology*, 13(2), 306.

Hinkin, C. H., Castellon, S. A., Levine, A. J., Barclay, T. R., & Singer, E. J. (2008). Neurocognition in individuals co-infected with HIV and hepatitis C. *Journal of addictive diseases*, 27(2), 11-17.

Hoistad, D. L., & Hain, T. C. (2003). Central hearing loss with a bilateral inferior colliculus lesion. *Audiology and Neurotology*, 8(2), 111-113.

Holt, J. L., Kraft-Terry, S. D., & Chang, L. (2012). Neuroimaging studies of the aging HIV-1-infected brain. *Journal of neurovirology*, 18(4), 291-302.

Iglesias-Ussel, M. D., & Romero, F. (2010). HIV reservoirs: the new frontier. *AIDS reviews*, 13(1), 13-29.



- Iudicello, J. E., Woods, S. P., Parsons, T. D., Moran, L. M., Carey, C. L., & Grant, I. (2007). Verbal fluency in HIV infection: a meta-analytic review. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *13*(01), 183-189.
- Iudicello, J. E., Woods, S. P., Weber, E., Dawson, M. S., Scott, J. C., Carey, C. L., ... & HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. (2008). Cognitive mechanisms of switching in HIV-associated category fluency deficits. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*(7), 797-804.
- Jefferson, A. L., Gibbons, L. E., Rentz, D. M., Carvalho, J. O., Manly, J., Bennett, D. A., & Jones, R. N. (2011). A life course model of cognitive activities, socioeconomic status, education, reading ability, and cognition. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*(8), 1403-1411.
- Joska, J. A., Fincham, D. S., Stein, D. J., Paul, R. H., & Seedat, S. (2010). Clinical correlates of HIV-associated neurocognitive disorders in South Africa. *AIDS and Behavior*, *14*(2), 371-378.
- Kalechstein, A. D., Newton, T. F., & Van Gorp, W. G. (2003). Neurocognitive Functioning is Associated with Employment Status: A Quantitative Review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(8), 1186-1191.
- Kallail, K. J., Downs, D. W., & Schertz, J. W. (2008). Communication disorders in individuals with HIV/AIDS. *Kansas Journal of Medicine*, *1*(3), 62-69.
- Kallail, K. J., Downs, D., Schertz, J., Sweet, D., & Zackula, R. E. (2014). Prevalence of communication disorders in HIV-infected adults. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*, *13*(1), 8-11.
- Kallail, K. J., Schertz, J., Downs, D. W., Sweet, D., & Zackula, R. E. (2015). Speech-Language and Cognitive Findings in Patients with HIV/AIDS. *Kansas Journal of Medicine*, *8*(3), 101-107.
- Kavé, G. (2005). Phonemic fluency, semantic fluency, and difference scores: Normative data for adult Hebrew speakers. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *27*(6), 690-699.
- Kavé, G., Avraham, A., Kukulansky-Segal, D., & Herzberg, O. (2007). How does the homophone meaning generation test associate with the phonemic and semantic fluency tests? A quantitative and qualitative analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *13*(03), 424-432.
- Kave, G., Heled, E., Vakil, E., & Agranov, E. (2011). Which verbal fluency measure is most useful in demonstrating executive deficits after traumatic brain injury?. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *33*(3), 358-365.
- Kavé, G., Kigel, S., & Kochva, R. (2008). Switching and clustering in verbal fluency tasks throughout childhood. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*(3), 349-359.
- Kayungwa, F., Serpell, R., & Heaton, R. (2016). Motor skills and verbal fluency in HIV positive older adults in Rural Eastern Zambia. *Medical Journal of Zambia*, *43*(1), 31-35.

- Kelly, J. A., & Murphy, D. A. (1992). Psychological interventions with AIDS and HIV: prevention and treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60(4), 576.
- Ketzler, S., Weis, S., Haug, H., & Budka, H. (1990). Loss of neurons in the frontal cortex in AIDS brains. *Acta neuropathologica*, 80(1), 92-94.
- Khoza, K., & Ross, E. (2001). Auditory function in a group of adults infected with HIV/AIDS in Gauteng, South Africa. *The South African journal of communication disorders= Die Suid-Afrikaanse tydskrif vir Kommunikasieafwykings*, 49, 17-27.
- Kirk, O., Mocroft, A., Katzenstein, T. L., Lazzarin, A., Antunes, F., Francioli, P., ... & EuroSIDA Study Group. (1998). Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. *Aids*, 12(15), 2031-2039.
- Kohan, D., Rothstein, S. G., & Cohen, N. L. (1988). Otologic disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 97(6), 636-640.
- Konstantopoulos, K., Vogazianos, P., & Doskas, T. (2016). Normative Data of the Montreal Cognitive Assessment in the Greek Population and Parkinsonian Dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 31(3), 246-253.
- Kosmidis, M. H., Vlahou, C. H., Panagiotaki, P., & Kiosseoglou, G. (2004). The verbal fluency task in the Greek population: Normative data, and clustering and switching strategies. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(02), 164-172.
- Kovalevich, J., & Langford, D. (2012). Neuronal toxicity in HIV CNS disease. *Future virology*, 7(7), 687-698.
- Kumar, A. M., Ownby, R. L., Waldrop-Valverde, D., Fernandez, B., & Kumar, M. (2011). Human immunodeficiency virus infection in the CNS and decreased dopamine availability: relationship with neuropsychological performance. *Journal of neurovirology*, 17(1), 26-40.
- Küper, M., Rabe, K., Esser, S., Gizewski, E. R., Husstedt, I. W., Maschke, M., & Obermann, M. (2011). Structural gray and white matter changes in patients with HIV. *Journal of neurology*, 258(6), 1066-1075.
- Lalwani, A. K., & Sooy, C. D. (1992). Otologic and neurotologic manifestations of acquired-immunodeficiency-syndrome. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 25(6), 1183-1197.
- Larsen, C. A. (1996). *HIV-1 and Communication Disorders: What Speech and Hearing Professionals Need to Know*. San Diego, CA: Singular Publishing Group.
- Lee, M. H., Amin, N. D., Venkatesan, A., Wang, T., Tyagi, R., Pant, H. C., & Nath, A. (2013). Impaired neurogenesis and neurite outgrowth in an HIV-gp120 transgenic model is reversed by exercise via BDNF production and Cdk5 regulation. *Journal of neurovirology*, 19(5), 418-431.
- Letendre, S., Marquie-Beck, J., Capparelli, E., Best, B., Clifford, D., Collier, A. C., ... & Simpson, D. (2008). Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Archives of neurology*, 65(1), 65-70.

- Letendre, S. L., Marquie-Beck, J., Ellis, R. J., Woods, S. P., Best, B., Clifford, D. B., ... & McCutchan, J. A. (2007). The role of cohort studies in drug development: clinical evidence of antiviral activity of serotonin reuptake inhibitors and HMG-CoA reductase inhibitors in the central nervous system. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2(1), 120.
- Lin, F., Chen, D. G., Vance, D., & Mapstone, M. (2012). Trajectories of combined laboratory-and real world-based speed of processing in community-dwelling older adults. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 68(3), 364-373.
- Lopez, O. L., Becker, J. T., Dew, M. A., Banks, G., Dorst, S. K., & McNeil, M. (1994). Speech motor control disorder after HIV infection. *Neurology*, 44(11), 2187-2187.
- Lopez, O. L., Wess, J., Sanchez, J., Dew, M. A., & Becker, J. T. (1998). Neurobehavioral correlates of perceived mental and motor slowness in HIV infection and AIDS. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 10(3), 343-350.
- Lovejoy, T. I., & Suhr, J. A. (2009). The relationship between neuropsychological functioning and HAART adherence in HIV-positive adults: a systematic review. *Journal of Behavioral Medicine*, 32(5), 389-405.
- Lundervold, A. J., Karlsen, N. R., & Reinvang, I. (1994). Assessment of 'subcortical dementia' in patients with Huntington's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis and AIDS by a neuropsychological screening battery. *Scandinavian journal of psychology*, 35(1), 48-55.
- Luque, A. E., Orlando, M. S., Leong, U. C., Allen, P. D., Guido, J. J., Yang, H., & Wu, H. (2013). Hearing function in patients living with HIV/AIDS. *Ear and hearing*, 35(6), e282-90.
- Luque, A. E., Orlando, M. S., Leong, U. C., Allen, P. D., Guido, J. J., Yang, H., & Wu, H. (2014). Hearing function in patients living with HIV/AIDS. *Ear and hearing*, 35(6), e282.
- Madriz, J. J., & Herrera, G. (1995). Human immunodeficiency virus and acquired immune deficiency syndrome: AIDS-related hearing disorders. *JOURNAL-AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY*, 6, 358-358.
- Mapou, R. L., Law, W. A., Martin, A., Kampen, A., Salazar, A. M., & Rundell, J. R. (1993). Neuropsychological performance, mood, and complaints of cognitive and motor difficulties in individuals infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 5, 86-93.
- Mapstone, M., Hilton, T. N., Yang, H., Guido, J. J., Luque, A. E., Hall, W. J., ... & Shah, K. (2013). Poor aerobic fitness may contribute to cognitive decline in HIV-infected older adults. *Aging and Disease*, 4(6), 311.
- Marra, C. M., Wechkin, H. A., Longstreth, W. T., Rees, T. S., Syapin, C. L., & Gates, G. A. (1997). Hearing loss and antiretroviral therapy in patients infected with HIV-1. *Archives of Neurology*, 54(4), 407-410.
- Marcotte, T. D., Heaton, R. K., Wolfson, T., Taylor, M. J., Alhassoon, O., Arfaa, K., & Grant, I. (1999). The impact of HIV-related neuropsychological dysfunction on driving behavior. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5(07), 579-592.

- Marcotte, T. D., Lazzaretto, D., Cobb Scott, J., Roberts, E., Woods, S. P., Letendre, S., & HNRC Group. (2006). Visual attention deficits are associated with driving accidents in cognitively-impaired HIV-infected individuals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(1), 13-28.
- Marcotte, T. D., Wolfson, T., Rosenthal, T. J., Heaton, R. K., Gonzalez, R., Ellis, R. J., ... & HIV Neurobehavioral Research Center Group. (2004). A multimodal assessment of driving performance in HIV infection. *Neurology*, 63(8), 1417-1422.
- Maro, I. I., Moshi, N., Clavier, O. H., MacKenzie, T. A., Kline-Schoder, R. J., Wilbur, J. C., ... & Bakari, M. (2014). Auditory impairments in HIV-infected individuals in Tanzania. *Ear and hearing*, 35(3), 306-317.
- Martin, E. M., Novak, R. M., Fendrich, M., Vassileva, J., Gonzalez, R., Grbesic, S., ... & Sworowski, L. (2004). Stroop performance in drug users classified by HIV and hepatitis C virus serostatus. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(02), 298-300.
- Mata, C. N., Yebra, B. M., Tutor, D. U. P., Villarreal, G. L. M., & García, L. F. (2000). Hearing loss and human immunodeficiency virus infection. Study of 30 patients. *Revista clinica espanola*, 200(5), 271-274.
- Mateen, F. J., Shinohara, R. T., Carone, M., Miller, E. N., McArthur, J. C., Jacobson, L. P., & Sacktor, N. (2012). Neurologic disorders incidence in HIV+ vs HIV- men Multicenter AIDS Cohort Study, 1996–2011. *Neurology*, 79(18), 1873-1880.
- Mathew, M., & Bhat, J. (2007). Voice disorders in HIV-infected individuals: a preliminary study. *International journal of STD & AIDS*, 18(11), 732-735.
- Mathew, M. M., & Bhat, J. S. (2008). Profile of communication disorders in HIV-infected individuals: a preliminary study. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (JIAPAC)*.
- Mattson, C. L., Bailey, R. C., Muga, R., Poulussen, R., & Onyango, T. (2005). Acceptability of male circumcision and predictors of circumcision preference among men and women in Nyanza Province, Kenya. *AIDS care*, 17(2), 182-194.
- McArthur, J. C. (1994). Neurological and neuropathological manifestations of HIV infection. In: Grant, I.; martin, A., editors. *Neuropsychology of HIV infection*. New York: Oxford University Press, p. 56-107.
- McArthur, J. C. (2004). HIV dementia: an evolving disease. *Journal of neuroimmunology*, 157(1), 3-10.
- McArthur, J. C., Brew, B. J., & Nath, A. (2005). Neurological complications of HIV infection. *The Lancet Neurology*, 4(9), 543-555.
- McArthur, J. C., Steiner, J., Sacktor, N., & Nath, A. (2010). Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. *Annals of neurology*, 67(6), 699-

- McCabe, P., Sheard, C., & Code, C. (1999). What do speech pathologists know about HIV?. *Advances in Speech Language Pathology*, 1(1), 9-18.
- McCabe, P., Sheard, C. & Code, C. (2002). Acquired communication impairment in people with HIV. *Journal of Medical Speech Language Pathology*, 10(3), 183–200.
- McCabe, P., Sheard, C., & Code, C. (2007). Pragmatic skills in people with HIV/AIDS. *Disability and Rehabilitation*, 29(16), 1251-1260.
- McCabe, P. J., Sheard, C., & Code, C. (2008). Communication impairment in the AIDS dementia complex (ADC): A case report. *Journal of communication disorders*, 41(3), 203-222.
- McNeilly, L. G. (2005). HIV and communication. *Journal of communication disorders*, 38(4), 303-310.
- Mehta, P. & Kaula, R.W. (1992). Neurologic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Otolaryngol Clin North Am*, 25, 1249-1286.
- Messinis, L. (2012). Stroop Neuropsychological Screening Test (translation and adaptation). In *Psychometric Tools in Greece (2<sup>nd</sup> Ed)*, pp 384. Stalikas A, Triliva, S & Roussi P, (Eds). Athens: Ellinika Grammata.
- Messinis, L., Tsakona, I., Malefaki, S., & Papathanasopoulos, P. (2007). Normative data and discriminant validity of Rey's Verbal Learning Test for the Greek adult population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(6), 739-752.
- Meyers, J. E., Volkert, K., & Diep, A. (2000). Sentence Repetition Test: Updated norms and clinical utility. *Applied Neuropsychology*, 7(3), 154-159.
- Michopoulos, I., Douzenis, A., Kalkavoura, C., Christodoulou, C., Michalopoulou, P., Kalemi, G., ... & Lykouras, L. (2008). Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): validation in a Greek general hospital sample. *Annals of general psychiatry*, 7(1), 4.
- Millikin, C. P., Trépanier, L. L., & Rourke, S. B. (2004). Verbal fluency component analysis in adults with HIV/AIDS. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(7), 933-942.
- Mocroft, A., Ledergerber, B., Katlama, C., Kirk, O., Reiss, P. D., Monforte, A. D. A., ... & EuroSIDA Study Group. (2003). Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *The Lancet*, 362(9377), 22-29.
- Moore, L. H., van Gorp, W. G., Hinkin, C. H., Stern, M. J., Swales, T., & Satz, P. (1997). Subjective complaints versus actual cognitive deficits in predominantly symptomatic HIV-1 seropositive individuals. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9, 37–44.
- Moore, D. J., Masliah, E., Rippeth, J. D., Gonzalez, R., Carey, C. L., Cherner, M., ... & Grant, I. (2006). Cortical and subcortical neurodegeneration is associated with HIV neurocognitive impairment. *Aids*, 20(6), 879-887.
- Morgan, E. E., Woods, S. P., Scott, J. C., Childers, M., Marquie Beck, J., Ellis, R. J., ... & HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. (2008). Predictive validity of



demographically adjusted normative standards for the HIV Dementia Scale. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(1), 83-90.

Morgan, E. E., Woods, S. P., Smith, C., Weber, E., Scott, J. C., Grant, I., & HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. (2012). Lower cognitive reserve among individuals with syndromic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS and Behavior*, 16(8), 2279-2285.

Murray, C. J., Ortblad, K. F., Guinovart, C., Lim, S. S., Wolock, T. M., Roberts, D. A., ... & Wang, H. (2014). Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 384(9947), 1005-1070.

Murji, S., Rourke, S. B., Donders, J., Carter, S. L., Shore, D., & Rourke, B. P. (2003). Theoretically derived CVLT subtypes in HIV-1 infection: Internal and external validation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(01), 1-16.

National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research. (2006). *HIV/AIDS, viral hepatitis and sexually transmissible infections in Australia Annual Surveillance Report 2006*. National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research, The University of New South Wales, Sydney NSW Australia.

Nir, T. M., Jahanshad, N., Busovaca, E., Wendelken, L., Nicolas, K., Thompson, P. M., & Valcour, V. G. (2014). Mapping white matter integrity in elderly people with HIV. *Human brain mapping*, 35(3), 975-992.

Norman, R. L., & Basso, M. (2015). An update of the review of neuropsychological consequences of HIV and substance abuse: a literature review and implications for treatment and future research. *Current drug abuse reviews*, 8(1), 50-71.

Obermann, M., Küper, M., Kastrup, O., Yaldizli, O., Esser, S., Thiermann, J., ... & German Competence Network HIV/AIDS. (2009). Substantia nigra hyperechogenicity and CSF dopamine depletion in HIV. *Journal of neurology*, 256(6), 948-953.

Ostrosky-Solis, F., Ramirez, M., & Ardila, A. (2004). Effects of culture and education on neuropsychological testing: A preliminary study with indigenous and nonindigenous population. *Applied neuropsychology*, 11(4), 186-193.

Patel, S. H., Kolson, D. L., Glosner, G., Matozzo, I., Ge, Y., Babb, J. S., ... & Grossman, R. I. (2002). Correlation between percentage of brain parenchymal volume and neurocognitive performance in HIV-infected patients. *American journal of neuroradiology*, 23(4), 543-549.

Paul, R., Cohen, R., Navia, B., & Tashima, K. (2002). Relationships between cognition and structural neuroimaging findings in adults with human immunodeficiency virus type-1. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(3), 353-359.

Paul, R. H., Gunstad, J., Cooper, N., Williams, L. M., Clark, C. R., Cohen, R. A., ... & Gordon, E. (2007). Cross-cultural assessment of neuropsychological performance and electrical brain function measures: additional validation of an international brain database. *International Journal of Neuroscience*, 117(4), 549-568.

Peavy, G., Jacobs, D., Salmon, D. P., Butters, N., Delis, D. C., Taylor, M., ... & Atkinson, J. H. (1994). Verbal memory performance of patients with human immunodeficiency virus

infection: Evidence of subcortical dysfunction. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(4), 508-523.

Pickett, E. R., Kuniholm, E., Protopapas, A., Friedman, J., & Lieberman, P. (1998). Selective speech motor, syntax and cognitive deficits associated with bilateral damage to the putamen and the head of the caudate nucleus: a case study. *Neuropsychologia*, 36(2), 173-188.

Plessis, S.D., Vink, M., Joska, J. A., Koutsilieri, E., Stein, D. J., & Emsley, R. (2014). HIV infection and the fronto-striatal system: a systematic review and meta-analysis of fMRI studies. *Aids*, 28(6), 803-811.

Potter, M. C., Figuera-Losada, M., Rojas, C., & Slusher, B. S. (2013). Targeting the glutamatergic system for the treatment of HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 8(3), 594-607.

Powderly, W. G. (2002). Sorting through confusing messages: the art of HAART. *JAIDS-HAGERSTOWN MD-*, 31, S3-S9.

Power, C., Selnes, O. A., Grim, J. A., & McArthur, J. C. (1995). HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 8(3), 273-278.

Rausch, D. M., & Stover, E. S. (2001). Neuroscience research in AIDS. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25(1), 231-257.

Reger, M., Welsh, R., Razani, J., Martin, D. J., & Boone, K. B. (2002). A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(03), 410-424.

Rippeth, J. D., Heaton, R. K., Carey, C. L., Marcotte, T. D., Moore, D. J., Gonzalez, R., ... & HNRC group. (2004). Methamphetamine dependence increases risk of neuropsychological impairment in HIV infected persons. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(01), 1-14.

Robertson, K. R., Su, Z., Margolis, D. M., Krambrink, A., Havlir, D. V., Evans, S., ... & A5170 Study Team. (2010). Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology*, 74(16), 1260-1266.

Robertson, K. R., Robertson, W. T., Ford, S., Watson, D., Fiscus, S., Harp, A. G., & Hall, C. D. (2004). Highly active antiretroviral therapy improves neurocognitive functioning. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 36(1), 562-566.

Robertson, K. R., Smurzynski, M., Parsons, T. D., Wu, K., Bosch, R. J., Wu, J., ... & Ellis, R. J. (2007). The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *Aids*, 21(14), 1915-1921.

Rogalski, E., Cobia, D., Harrison, T. M., Wieneke, C., Thompson, C. K., Weintraub, S., & Mesulam, M. M. (2011). Anatomy of language impairments in primary progressive aphasia. *Journal of Neuroscience*, 31(9), 3344-3350.

Rogers, T. T., Ivanoiu, A., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2006). Semantic memory in Alzheimer's disease and the frontotemporal dementias: a longitudinal study of 236 patients. *Neuropsychology*, 20(3), 319.



- Rosselli, M., Tappen, R., Williams, C., Salvatierra, J., & Zoller, Y. (2009). Level of education and category fluency task among Spanish speaking elders: number of words, clustering, and switching strategies. *Aging, Neuropsychology, and Cognition, 16*(6), 721-744.
- Rosser, A., & Hodges, J. R. (1994). Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 57*(11), 1389-1394.
- Ryan, E. L., Baird, R., Mindt, M. R., Byrd, D., Monzones, J., & Morgello, S. (2005). Neuropsychological impairment in racial/ethnic minorities with HIV infection and low literacy levels: Effects of education and reading level in participant characterization. *Journal of the International Neuropsychological Society, 11*(07), 889-898.
- Sacktor, N., Lyles, R. H., Skolasky, R., Kleeberger, C., Selnes, O. A., Miller, E. N., ... & McArthur, J. C. (2001). HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990–1998. *Neurology, 56*(2), 257-260.
- Sadek, J. R., Johnson, S. A., White, D. A., Salmon, D. P., Taylor, K. I., DeLaPena, J. H., ... & Grant, I. (2004). Retrograde amnesia in dementia: comparison of HIV-associated dementia, Alzheimer's disease, and Huntington's disease. *Neuropsychology, 18*(4), 692.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological review, 103*(3), 403.
- Salthouse, T. A., & Tucker-Drob, E. M. (2008). Implications of short-term retest effects for the interpretation of longitudinal change. *Neuropsychology, 22*(6), 800.
- Scheff, S. W., Price, D. A., Schmitt, F. A., DeKosky, S. T., & Mufson, E. J. (2007). Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology, 68*(18), 1501-1508.
- Schouten, J., Cinque, P., Gisslen, M., Reiss, P., & Portegies, P. (2011). HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *Aids, 25*(5), 561-575.
- Seider, T. R., Luo, X., Gongvatana, A., Devlin, K. N., de la Monte, S. M., Chasman, J. D., ... & Cohen, R. A. (2014). Verbal memory declines more rapidly with age in HIV infected versus uninfected adults. *Journal of clinical and experimental neuropsychology, 36*(4), 356-367.
- Sharma, S., Babiker, A. G., Emery, S., Gordin, F. M., Lundgren, J. D., Neaton, J. N., ... & Wolff, M. J. (2015). Demographic and HIV-specific characteristics of participants enrolled in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV medicine, 16*(S1), 30-36.
- Siegel, K., & Lekas, H. M. (2002). AIDS as a chronic illness: psychosocial implications. *Aids, 16*, S69-S76.

Simioni, S., Cavassini, M., Annoni, J. M., Abraham, A. R., Bourquin, I., Schiffer, V., ... & Du Pasquier, R. A. (2010). Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *Aids*, *24*(9), 1243-1250.

Simonds, R., & Rogers, M. (1992). Epidemiology of HIV infection in children and other populations. In A. C. Crocker, H. J. Cohen, & T. Kastner (Eds.), *HIV infection and developmental disabilities: A resource for service providers*. Baltimore: Brookes.

Simdon, J., Watters, D., Bartlett, S., & Connick, E. (2001). Ototoxicity associated with use of nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors: a report of 3 possible cases and review of the literature. *Clinical infectious diseases*, *32*(11), 1623-1627.

Smith, E. E., & Geva, A. (2000). Verbal working memory and its connections to language processing. In Y. Grodzinsky, L. P. Shapiro, & D. Swinney (Eds.), *Language and the brain. Representation and processing* (pp. 123–142). San Diego: Academic Press.

Strauss, E., Sherman, E. M. S. & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary* (3rd ed.). Oxford, UK: Oxford University Press.

Strazza, M., Pirrone, V., Wigdahl, B., & Nonnemacher, M. R. (2011). Breaking down the barrier: the effects of HIV-1 on the blood–brain barrier. *Brain research*, *1399*, 96-115.

Stuss, D. T., & Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual review of psychology*, *53*(1), 401-433.

Tan, I. L., & McArthur, J. C. (2011). HIV-associated central nervous system diseases in the era of combination antiretroviral therapy. *European journal of neurology*, *18*(3), 371-372.

Tedaldi, E. M., Minniti, N. L., & Fischer, T. (2015). HIV-associated neurocognitive disorders: the relationship of HIV infection with physical and social comorbidities. *BioMed research international*, 2015.

Thames, A. D., Moizel, J., Panos, S. E., Patel, S. M., Byrd, D. A., Myers, H. F., ... & Hinkin, C. H. (2012). Differential predictors of medication adherence in HIV: findings from a sample of African American and Caucasian HIV-positive drug-using adults. *AIDS patient care and STDs*, *26*(10), 621-630.

Thompson, P. M., Dutton, R. A., Hayashi, K. M., Toga, A. W., Lopez, O. L., Aizenstein, H. J., & Becker, J. T. (2005). Thinning of the cerebral cortex visualized in HIV/AIDS reflects CD4+ T lymphocyte decline. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(43), 15647-15652.

Togher, L., McDonald, S., & Code, C. (1999). Communication disorders following traumatic brain injury. In S. McDonald, L. Togher, & C. Code (Eds.), *Communication disorders following traumatic brain injury*. Hove, United Kingdom: Psychology Press.

Tombaugh, T. N., Kozak, J., & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of clinical neuropsychology*, *14*(2), 167-177.

- Torre, P., Hoffman, H. J., Springer, G., Cox, C., Young, M. A., Margolick, J. B., & Plankey, M. (2015). Hearing loss among HIV-seropositive and HIV-seronegative men and women. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *141*(3), 202-210.
- Torre, P., Hoffman, H. J., Springer, G., Cox, C., Young, M. A., Margolick, J. B., & Plankey, M. (2016). Speech audiometry findings from HIV+ and HIV- adults in the MACS and WIHS longitudinal cohort studies. *Journal of Communication Disorders*, *64*, 103-109.
- Tozzi, V., Balestra, P., Bellagamba, R., Corpolongo, A., Salvatori, M. F., Visco-Comandini, U., ... & Narciso, P. (2007). Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *45*(2), 174-182.
- Tozzi, V., Balestra, P., Galgani, S., Narciso, P., Ferri, F., Sebastiani, G., ... & De Felici, A. (1999). Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1-associated neurocognitive impairment. *Aids*, *13*(14), 1889-1897.
- Treisman, G. J., & Kaplin, A. I. (2002). Neurologic and psychiatric complications of antiretroviral agents. *Aids*, *16*(9), 1201-1215.
- Troyer, A. K. (2000). Normative data for clustering and switching on verbal fluency tasks. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *22*(3), 370-378.
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., Winocur, G., Alexander, M. P., & Stuss, D. (1998). Clustering and switching on verbal fluency: The effects of focal frontal-and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia*, *36*(6), 499-504.
- Tseng, A. L., Dolovich, L., & Salit, I. E. (1997). Azithromycin-related ototoxicity in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical infectious diseases*, *24*(1), 76-77.
- Valcour, V. G., Paul, R., Chiao, S., Wendelken, L. A., Miller, B. (2011). Screening for cognitive impairment in human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, *53*, 836-42.
- Valcour, V., Shikuma, C., Shiramizu, B., Watters, M., Poff, P., Selnes, O., ... & Sacktor, N. (2004). Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals The Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology*, *63*(5), 822-827.
- Valcour, V. G., Shikuma, C. M., Watters, M. R., & Sacktor, N. C. (2004). Cognitive impairment in older HIV-1-seropositive individuals: prevalence and potential mechanisms. *AIDS (London, England)*, *18*(Suppl 1), S79.
- Van der Westhuizen, Y., Swanepoel, D. W., Heinze, B., & Hofmeyr, L. M. (2013). Auditory and otological manifestations in adults with HIV/AIDS. *International journal of audiology*, *52*(1), 37-43.
- Vance, D. E. (2009). Speed of processing in older adults: A cognitive overview for nursing. *Journal of neuroscience nursing*, *41*(6), 290-297.
- Vance, D. E., Randazza, J., Fogger, S., Slater, L. Z., Humphrey, S. C., & Keltner, N. L. (2014). An overview of the biological and psychosocial context surrounding neurocognition in HIV. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*, *20*(2), 117-124.

- Vlahou, C. H., & Kosmidis, M. H. (2002). The Greek Trail Making Test: Preliminary normative data for clinical and research use. *Psychology: The Journal of the Hellenic Psychological Society*, 9, 336-352.
- Wada, N., Jacobson, L. P., Cohen, M., French, A., Phair, J., & Muñoz, A. (2013). Cause-specific life expectancies after 35 years of age for human immunodeficiency syndrome-infected and human immunodeficiency syndrome-negative individuals followed simultaneously in long-term cohort studies, 1984–2008. *American journal of epidemiology*, kws321.
- Watkins, C. C., & Treisman, G. J. (2015). Cognitive impairment in patients with AIDS—prevalence and severity. *HIV/AIDS (Auckland, NZ)*, 7, 35.
- Weber, E., Blackstone, K., & Woods, S. P. (2013). Cognitive neurorehabilitation of HIV-associated neurocognitive disorders: a qualitative review and call to action. *Neuropsychology review*, 23(1), 81-98.
- Welkoborsky, H. J., & Lowitzsch, K. (1992). Auditory brain stem responses in patients with human immunotropic virus infection of different stages. *Ear and hearing*, 13(1), 55-57.
- World Health Organization (WHO). (2014). Global summary of the AIDS epidemic, 2013. Retrieved June 14, 2017, from [http://www.who.int/hiv/data/epi\\_core\\_dec2014.png?ua=1](http://www.who.int/hiv/data/epi_core_dec2014.png?ua=1)
- Wilkie, F. L., Goodkin, K., Eisdorfer, C., Feaster, D., Morgan, R., Fletcher, M. A., ... & Szapocznik, J. (1998). Mild cognitive impairment and risk of mortality in HIV-1 infection. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 10(2), 125-132.
- Winston A, Arenas-Pinto A, Støhr W, Fisher M, Orkin CM, Aderogba K, et al. (2013). Neurocognitive function in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *PLoS One*, 8, e61949.
- Woods, S. P., Conover, E., Rippeth, J. D., Carey, C. L., Gonzalez, R., Marcotte, T. D., ... & HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. (2004). Qualitative aspects of verbal fluency in HIV-associated dementia: a deficit in rule-guided lexical-semantic search processes?. *Neuropsychologia*, 42(6), 801-809.
- Woods, S. P., Moore, D. J., Weber, E., & Grant, I. (2009). Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychology review*, 19(2), 152-168.
- Woods, S. P., Scott, J. C., Dawson, M. S., Morgan, E. E., Carey, C. L., Heaton, R. K., ... & HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. (2005). Construct validity of Hopkins Verbal Learning Test—Revised component process measures in an HIV-1 sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(8), 1061-1071.
- Woods, S. P., Weber, E., Weisz, B. M., Twamley, E. W., & Grant, I. (2011). Prospective memory deficits are associated with unemployment in persons living with HIV infection. *Rehabilitation Psychology*, 56(1), 77.
- Wright, P., Heaps, J., Shimony, J. S., Thomas, J. B., & Ances, B. M. (2012). The effects of HIV and combination antiretroviral therapy on white matter integrity. *AIDS (London, England)*, 26(12), 1501.

Ylvisaker, M., Szekeres, S. F., & Feeney, T. (2001). Communication disorders associated with brain injury. In R. Chapey (Ed.), *Language intervention strategies in aphasia and related neurogenic communication disorders* (4th ed., pp. 745–808). Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins.

Zalonis, I., Christidi, F., Bonakis, A., Kararizou, E., Triantafyllou, N. I., Paraskevas, G., ... & Vasilopoulos, D. (2009). The stroop effect in Greek healthy population: normative data for the Stroop Neuropsychological Screening Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *24*, 81-88.

Zalonis, I., Kararizou, E., Triantafyllou, N. I., Kapaki, E., Papageorgiou, S., Sgouropoulos, P. E. E. A., & Vassilopoulos, D. (2008). A normative study of the trail making test A and B in Greek adults. *The Clinical Neuropsychologist*, *22*(5), 842-850.

Zatorre, R. J., Evans, A., Meyer, E., & Gjedde, A. (1989). Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Brain Res*, *484*, 297.

Κέντρο Ελέγχου & Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.)-Υπουργείο Υγείας. (2016, Δεκέμβριος). *Επιδημιολογική Επιτήρηση της HIV/AIDS λοίμωξης στην Ελλάδα*, *31*, 1-38.

Μεσσήνης, Α., Γουρζουλίδου, Ε., Λύρος, Ε., & Παπαθανασόπουλος, Π. (2008, 1-4 Μαΐου). Επαναλαμβανόμενη συστοιχία για την εκτίμηση της νευροψυχολογικής κατάστασης (RBANS): Προκαταρκτικές νόρμες για κλινική και ερευνητική χρήση. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 22<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Χανιά.

