

# COMPLEXUL DEMENTIAL DIN SIDA

Elena-Cecilia Roșca\*, O. Roșca\*\*, L. Negruțiu\*\*

\* Clinica de Neurologie – UMF V. Babeș Timișoara

\*\* Clinica I Boli Infecțioase – UMF V. Babeș Timișoara

## REZUMAT

Complexul demential din SIDA reprezintă o entitate cu manifestări clinice variabile. Este un sindrom caracterizat prin tulburări cognitive, motorii și comportamentale care, de obicei, apar în stadiile avansate ale SIDA, când numărul limfocitelor CD4 scade sub 200 de celule/mm<sup>3</sup>. Prognosticul său poate fi îmbunătățit prin profilaxie, diagnostic și tratament precoce.

**Cuvinte cheie:** complex demential din SIDA, demență subcorticală, HIV, terapie antiretrovirală înalt activă.

## ABSTRACT

AIDS dementia complex represents a entity with varied clinical manifestations. It is a syndrom characterized by cognitive, motor and behavioral features wich usually develops in advanced AIDS, when CD4 lymphocyte counts fall below 200 cells/mm<sup>3</sup>. The prognosis can be improved with the prevention, early diagnosis and treatment.

**Keywords:** AIDS dementia complex, subcortical dementia, HIV, highly active antiretroviral therapy.

## INTRODUCERE

De la publicarea primelor cazuri de HIV în 1980 s-a observat că un număr important de interesări de organ priveau sistemul nervos central. Unul din simptomele cele mai frecvent întâlnite asociate cu această infecție este reprezentat de o encefalită subacută însoțită de demență. La început, aceasta era atribuită infecțiilor supraadăugate, însă acum se știe că afecțiunea este consecința directă a virusului HIV. Inițial afecțiunea a fost definită ca o „deteriorare globală progresivă” a encefalului. Pentru a o diferenția de celelalte forme de demență și a-i sublinia specificitatea, ea a fost denumită ulterior „complexul demential al SIDA” (AIDS demential Complex – ADC).

Encefalopatia HIV și demența SIDA sunt complicații neurologice apărute în infecțiile HIV, medicii confruntându-se adesea cu aceste complicații neurologice și psihice. Demența indusă de virusul HIV este o sursă de morbiditate comună, apărând de obicei în stadiile avansate ale infecției HIV.

ADC este acum considerat ca o singură entitate cu manifestări variate și grade diferite de severitate. ADC este caracterizat prin tulburări cognitive, motorii și comportamentale. Apare la adulți, de obicei în stadiile avansate ale SIDA, când numărul CD4 scade sub 200 celule/mm<sup>3</sup>. Datorită terapiei antiretrovirale moderne, în zilele noastre sunt mai frecvente tulburările cognitive, comportamentale și motorii minore (6).

## FIZIOPATOLOGIE

Modificările patologice apar predominant subcortical, implicând ganglionii bazali, talamusul și porțiuni ale substanței albe, acest sindrom fiind numit „demență subcorticală”.

*Neuroinvazia HIV:* virusul HIV pătrunde în țesutul cerebral pe calea monocitelor și celulelor CD4 infectate care se diferențiază în macrofage. Virusul se replică în aceste celule și apoi poate infecta alte celule cum ar fi microglia, astrocitele și neuronii. Cel mai frecvent sunt infectate macrofagele și microglia (7).

*Proteinele celulare:* celulele infectate (astrocite, macrofage, microglia) și cele neinfectate vor răspunde secretând chemokine, citokine proinflamatorii, oxid nitric și alți factori neurotoxici (13). Recent s-a acordat o atenție sporită chemokinelor de tip CCL4 și CXCL12 și receptorilor corespunzători (CCR5 și CXCR4). Aceștia pot afecta diverse procese celulare, inclusiv migrarea neuronală, apoptoza și reglarea neurotransmiterii.

*Proteinele virale (virotoxine):* lezarea neuronilor se produce și prin acțiunea proteinelor specifice HIV (gp120, gp41, Tat, Nef, Vpr și Rev). Acestea pot avea neurotoxicitate directă sau pot produce leziuni prin activarea astrocitelor, microgliei și macrofagelor (care la rândul lor vor elibera citokine, chemokine și substanțe neurotoxice). Virotoxinele își pot amplifica toxicitatea prin mecanisme de feed-back și pot produce leziuni cerebrale extinse (12).

De exemplu, s-a demonstrat că proteina de suprafață gp120 cauzează moartea neuronală în vitro, determinând deschiderea canalelor de calciu ale membranei neuronale. Unele studii arată că expresia genei gp41 în ganglionii bazali și lobii frontali se corelează semnificativ cu severitatea demenței.

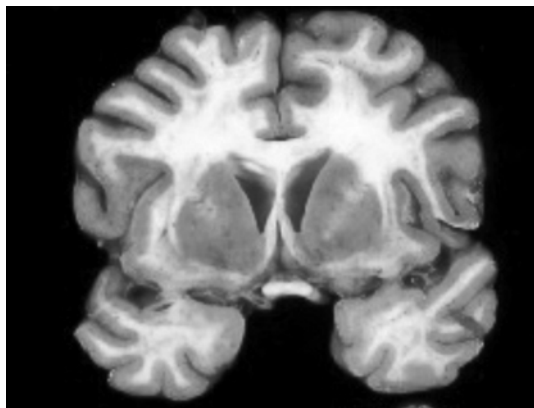
*Leziunile autoimune:* lezarea SNC prin mecanisme umorale imune este evidențiată prin prezența de anticorpi anti-SNC la pacienții cu SIDA prezentând demență, comparativ cu pacienții fără demență, care nu prezintă acești anticorpi (18).

*Afectarea neurotransmisiei:* eliberarea neurotransmițătorilor este alterată.

*Creșterea aminoacizilor excitatori și a calciului liber intracelular* (13).

## MORFOPATOLOGIE

Histopatologic se observă o encefalită cu afectarea substanței albe și cenușii la 20%-90% din pacienți. Unii pacienți prezintă însă modificări minime. Tipic, se întâlnește atrofia corticală cu localizare fronto-temporală.



**Figura 1.**  
La autopsie apare atrofie corticală difuză cu lărgirea ventriculilor.

La 18%-50% din pacienți se decelează o pierdere critică de neuroni. Mai poate fi observată și scăderea densității sinaptice și a arborizației dendritice.

ADC se asociază cu triada: celule multinucleate gigante, microgliază și inflamație.

Țesutul cerebral este infiltrat cu microglia, macrofage, limfocite și celule multinucleate gigante. Celulele gliale activate sunt de două ori mai numeroase la subiecții cu ADC decât la cei de control. Microgliaza poate fi difuză sau nodulară, frecvent fiind dispusă perivascular în substanța albă și cenușie subcorticală.

## INCIDENȚĂ

Incidența ADC a scăzut în ultimul timp însă prevalența a crescut deoarece, datorită noilor tratamente antiretrovirale acești pacienți trăiesc mai mult. Studii de cohortă au raportat o rată mai mică de 1% a demenței la pacienții asimptomatici și nu au găsit diferențe semnificative la examinarea neurologică sau imagistică a SNC, între subiecții seropozitivi depistați timpuriu și lotul de control sero-negativ. Incidența raportată a demenței în stadiile tardive ale bolii este de 7-27%.

## MORTALITATE ȘI MORBIDITATE

Într-un studiu pre-HAART, media de supraviețuire după diagnosticarea ADC a fost de 6 luni, cu două luni mai puțin decât la pacienții fără demență. Introducerea HAART a îmbunătățit însă prognosticul și incidența ADC și a dus la îmbunătățirea funcțiilor cognitive la pacienții care prezintă demență (10).

Comparativ cu pacienții cu SIDA fără demență, morbiditatea crescută a celor cu ADC se explică prin creșterea numărului de spitalizări, a duratei prelungite a spitalizării și a speranței de viață scăzute.

### Distribuția pe sexe

Distribuția pe sexe este aceeași cu a infecției cu virusul HIV.

### Vârsta

Pacienții vârstnici au o probabilitate mai mare de a dezvolta ADC.

#### Tablou clinic

Clinic acest sindrom prezintă trei componente:

1. tulburări motorii;
2. tulburări cognitive;
3. tulburări ale comportamentului de natură psihiatrică.

Mai frecvent se întâlnește o combinație între simptomele motorii și cele comportamentale.

Examinarea neuropsihologică relevă tulburări sugestive pentru demența subcorticală, asemănătoare mai curând cu cele din boala Parkinson decât cu cele din boala Alzheimer.

Examenul neurologic, în stadiile timpurii poate fi normal sau poate decela tulburări subtile ale mișcărilor membrelor, gesturi stângace, nesiguranță la mers, vertij și tulburări de oculomotricitate (sacadarea urmării cu privirea, tulburări de convergență). Mai târziu apar semne de eliberare

fronto-temporală, tremor al extremității membrilor, hiperreflectivitate osteo-tendinoasă, clonus, spasmiticitate, scăderea forței musculare, tulburări de coordonare. Aceste semne pot fi datorate și unei mielopatii vacuolare. În stadiile terminale, după o progresie de câteva luni, apare stadiul psihomotor sever, cu tetra sau parapareză, mioclonii, incontinență sfincteriană, mergând până la mutism akinetic (14). După câteva luni de la instalarea acestor simptome survine decesul. În formele tipice de ADC, tulburările de tip afazic, apraxic și agnozic de obicei lipsesc (2). Convulsiile sunt foarte rare și trebuiesc excluse alte cauze.

Tulburările cognitive și comportamentale inițiale constau în afectarea memoriei de scurtă durată, tulburări de concentrare cu scăderea capacității de muncă, bradipsihie, scăderea libidoului. Pierderea spontaneității induce o stare de apatie a bolnavului care are tendința de a se izola progresiv, aceste tulburări trebuind diferențiate de depresie. Pot apare labilitate emoțională, probleme comportamentale și ale personalității. Simptomele și semnele timpurii sunt nespecifice, subtile, putând ușor fi trecute cu vederea. În formele medii pacientul prezintă simptome psihice ca depresie, anxietate. De aceea este un imperativ screeningul pacienților cu infecție HIV care prezintă depresie pentru demența timpurie. Mai târziu, acest tablou se completează, apărând semnele demenței globale, mergând până la un status vegetativ în care pacientul nu mai răspunde la stimulii din jur.

ADC se poate manifesta și cu simptome psihotice cum ar fi iluziile și halucinațiile. Acești pacienți au un risc crescut de sinucidere și omucidere. De aceea interviul inițial ar trebui să includă screeningul pentru posibile idei siucidare sau de omucidere.

Price și Brew au făcut în 1988 o stadializare a ADC (15). Aceasta poate fi rezumată astfel:

- *stadiul 0*: funcții motorii și mentale normale
- *stadiul 0.5 (subclinic)*: simptome absente, minime sau nespecifice, fără afectarea activităților și performanțelor de zi cu zi. Pot fi prezente semne ușoare ca încetinirea mișcărilor oculare sau ale extremităților. Mersul și forța musculară sunt normale.
- *stadiul 1 (afectare ușoară)*: pacientul este capabil să își îndeplinească sarcinile de zi cu zi dar prezintă semne clare de afectare funcțională, intelectuală sau motorie. Acesta poate prezenta scăderea performanțelor la testele neuropsihologice. Poate merge singur, fără asistență.

- *stadiul 2 (afectare moderată)*: pacientul poate îndeplini activități bazale de auto-îngrijire, însă nu poate să lucreze sau să efectueze activități mai complexe din viața de zi cu zi. Merge cu sprijin unilateral.
- *stadiul 3 (afectare severă)*: pacientul prezintă afectare intelectuală majoră (nu poate urmări evenimente noi, nu poate susține o conversație complexă, prezintă bradipsihie). Mersul este încetinit, dificil, gesturile sunt stângace.
- *stadiul 4 (faza terminală)*: pacientul este aproape de o stare vegetativă. Intellectul și comprehensiunea sa sunt la un nivel rudimentar. Bolnavul este aproape mut, paraparetic sau paraplegic, cu incontinență sfincteriană.

#### Date de laborator

*Puncția lombară* ajută la diagnosticul etiologic. La examenul LCR se obțin următoarele date:

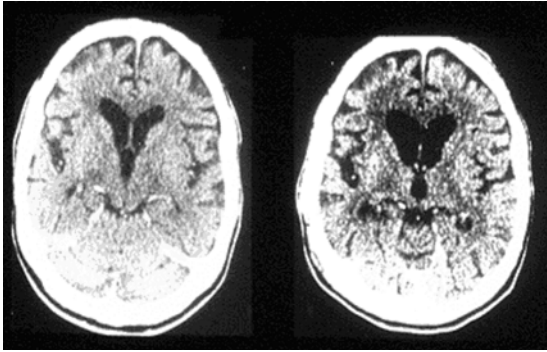
- proteinele sunt crescute în 60% din cazuri, iar IgG este crescut în 80% din cazuri, uneori cu detectarea de benzi oligoclonale. Aceste rezultate sunt însă nespecifice
- LCR este de obicei acelular, însă în 25% din cazuri poate apare pleiocitoză mononucleară
- citokinele, chemokinele și alți factori solubili cum ar fi  $\beta 2$  microglobulina, neopterină și acidul quinolinic sunt crescute.  $\beta 2$  microglobulina, marker al activării imune are valoare predictivă de 88% dacă este mai mare de 3,8 mg/dl. Acestea se testează doar în scop de cercetare.
- nivelul de dopamină este scăzut
- sunt prezenți anticorpi anti-HIV
- HIV poate fi cultivat din LCR sau poate fi detectat prin PCR. Testarea PCR se corelează cel mai bine cu starea de demență
- pentru a exclude alte infecții se face testarea pentru antigenul cryptococozic, se detectează anticorpi pentru boli venerice și se efectuează ELISA pentru infecția cu citomegalovirus

*Examenle serologice* exclud alte cauze neurologice ale simptomatologiei cum ar fi infecțiile oportuniste și neoplasmale. Se dozează și vitamina B12 și acidul folic și, dacă este necesar se corectează. În cazul în care valorile vitaminei B12 sunt la limita inferioară, este util să se testeze nivelul homocisteinei și acidului metil-malonic, aceștia fiind indicatori mai fideli. Uneori este indicată testarea anticorpilor anti-celule parietale sau a

anticorpilor anti-factor intrinsec sau se poate practica testul Schilling.

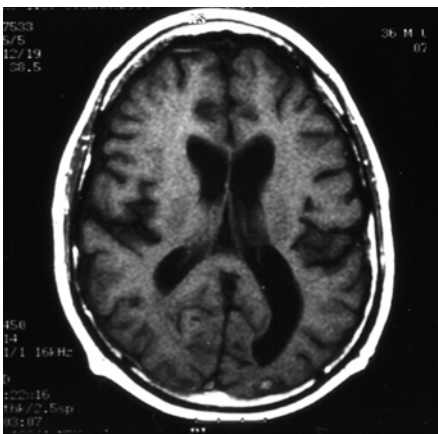
### Imagistică

*CT* relevă atrofie corticală, lărgirea ventriculilor și creșterea semnului indus de substanța albă. La adulți pot fi observate calcificări ale ganglionilor bazali, însă acestea sunt mai comune la copii.



**Figura 2.** Lărgirea ventriculilor și atrofie cu proeminența șanțurilor corticale

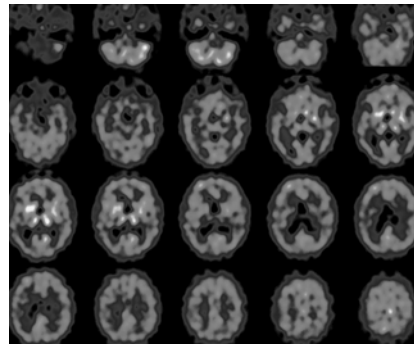
*RMN* este de primă intenție. Exclue alte cauze de demență, inclusiv leucoencefalita multifocală progresivă și limfomul cerebral. Tipic, apare atrofie cerebrală, lărgirea ventriculilor în stadiile avansate și zone hiperdense. Zonele hiperdense în T2 sunt prezente în substanța albă periventriculară și centrii semiovali. Aceste leziuni sunt restrânse în stadiile timpurii, dar devin difuze pe măsură ce boala progresează. Imaginile RMN se corelează foarte bine cu simptomatologia și progresia demenței.



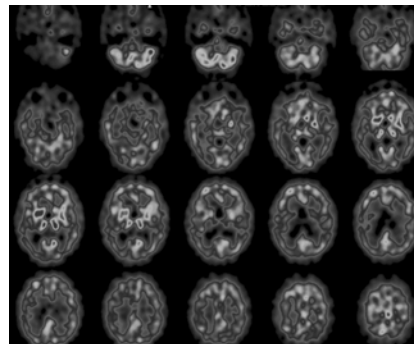
**Figura 3.** Imagine RMN la un bolnav cu ADC

*PET* poate dezvălui anomalii ale metabolismului cerebral. Se observă scăderea metabolismului celular în ganglionii bazali încă din stadii timpurii. Această metodă nu se practică curent, fiind însă utilă în cercetare.

*SPECT* poate releva anomalii ale fluxului sanguin cerebral.



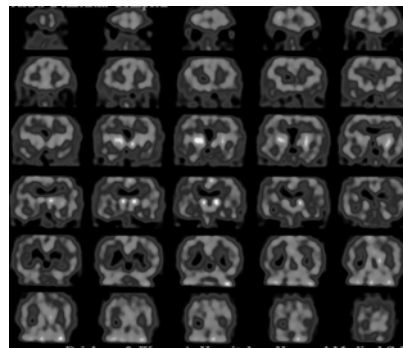
a.



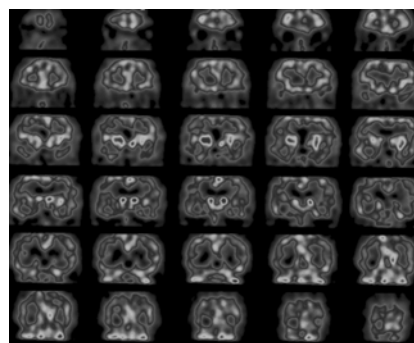
b.

**Figura 4.**

Se observă scăderea globală a perfuziei, cu defecte mici, multiple.



a.



b.

**Figura 5** Perfuzie asimetrică în ganglionii bazali și talamus.

*Spectroscopia protonică de rezonanță magnetică* (Proton magnetic resonance spectroscopy) este o tehnică imagistică funcțională care măsoară metabolismul cerebral. Injuria neuronală se traduce prin scăderea nivelului de N-acetilaspargat (marker al metabolismului neuronal). În ganglionii bazali și substanța albă, unde apar modificări inflamatorii și gliomatoză, nivelul de N-acetilaspargat este crescut, ca marker al metabolismului celulelor gliale (9). Această tehnică ar putea măsura în viitor efectele medicației cu efect asupra SNC.

### Studii electrofiziologice

EEG poate fi normală în stadiile timpurii. În stadiile tardive apare încetinirea globală, difuză a ritmului EEG. Acest aspect survine în orice tip de demență (de orice cauză), nefiind specifică.

### Teste neuropsihologice

Testele neuropsihologice pot fi folosite pentru screeningul pacienților asimptomatici cu risc crescut (de ex. cu CD4 scăzute) și pentru diagnosticul și monitorizarea ADC, în scopuri clinice și pentru cercetare.

Minitestul de evaluare a stării mintale (Mini Mental State Examination) poate fi în limite normale în stadiile timpurii. De aceea testarea neuropsihologică este utilă pentru detectarea tulburărilor cognitive ușoare timpurii. Cel mai larg acceptate sunt 4 subteste care vizează memoria, viteza psihomotorie, construcția și capacitatea de concentrare. Aceste teste durează aproximativ 10 minute, putând fi practicate și de către un medic internist.

Un scor scăzut la MMSE se înregistrează dacă bolnavul prezintă tulburări de atenție și concentrare, tulburări de memorie, răspuns verbal încetinit, tulburări de afectivitate.

În stadiile avansate pot fi utile teste care explorează abilitățile motorii (Finger Tapping Test, Grooved Pegboard Test), capacitatea de concentrare (Continuous Performance Test, Trail Making Test), procesarea informațiilor (Trail Making Test, Choice Reaction Test), memoria și învățarea (Wechsler Memory Scale, California Verbal Learning Test), capacitatea de abstractizare (Wisconsin Card Sorting Test), limbajul (Verbal Fluency Test, Boston Naming Test) (5).

### Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al ADC trebuie făcut cu: boala Alzheimer, sindroame parkinsoniene, demențe de lob frontal și temporal, scleroza multiplă, boala Pick, alcoolismul, boli datorate deficitului

de vitamină B12, neuroleuesul, encefalite virale, encefalopatii metabolice și toxice, limfomul cerebral, uzul de droguri, infecții oportuniste ale SNC (toxoplasmoza, meningita cryptococică, encefalita cu citomegalovirus), boli psihiatrice (schizofrenie, tulburări bipolare, depresie), efecte adverse ale medicației folosite .

### Tratament

Terapia antiretrovirală înalt activă (HAART) previne sau induce remisiunea și scade incidența ADC (16). Supresia virală prin HAART este asociată cu ameliorarea testelor neuropsihologice (17). Tratamentul de elecție este medicația anti-retrovirală cu penetrare în LCR și include: Lamivudina, Stavudina, Zidovudina, Efavirenz, Nevirapina și Indinavirul (8). Ea trebuie administrată pe termen nelimitat.

Studii de cohortă au arătat că tratamentul cu agenți antiretrovirali multipli este superior monoterapiei la bolnavii cu ADC.

Zidovudina este cel mai studiat medicament antiretroviral. De la introducerea sa în 1987, s-a demonstrat că scade rata demenței de la 53% la 10%, ameliorează simptomatologia și îmbunătățește imaginile radiologice. Adăugarea Zidovudinei crește eficacitatea combinațiilor HAART. Dacă ADC apare în timpul tratamentului cu anti-retrovirale trebuie luați în considerare agenți adiționali sau alternativi.

Funcțiile cognitive se deteriorează în caz de rebound virusologic (17). Trebuie însă căutate și alte cauze ale declinului cognitiv cum ar fi: infecțiile, deficiențele vitaminice, disfuncția tiroidiană, renală sau hepatică și corectate după caz, în colaborare cu medicii specialiști respectivi.

Prezența depresiei și a tulburărilor comportamentale, a halucinațiilor sau iluziilor necesită farmacoterapie. Trebuie însă precauție la administrarea medicamentelor psihoactive ca anti-depresive, anxiolitice datorită proprietăților lor sedative și reacțiilor paradoxale. Aceste simptome trebuie tratate în colaborare de către internist, neurolog și psihiatru. Trebuie ținut cont și de faptul că aceste medicamente pot interacționa cu HAART, scăzând biodisponibilitatea acestora din urmă.

Deși crizele epileptice sunt rare la acești bolnavi, managementul lor prin colaborarea între internist și neurolog este dificil deoarece medicația anti-epileptică poate afecta nivelul sanguin al medicației antiretrovirale.

Psihoterapia poate fi utilă la bolnavii cu demență ușoară sau moderată, pentru a-i ajuta să depășească aceste tulburări.

Terapia fizică și ocupațională are un rol important în creșterea funcționalității acestor bolnavi. Ei trebuie încurajați să rămână cât mai activi cu putință, în limitele bolii.

Terapia nutrițională, în colaborare cu medicul dietetician poate fi utilă. Se pot administra antioxidanți, vitamina E, selenium.

La bolnavii cu demență severă și emaciare trebuie prevenite ulcerele și escarele de decubit.

Studii experimentale restrânse au arătat că L-deprenylul și neurostimulantele pot fi utile în deficiențele de memorie și de atenție.

Studii privind antagoniștii NMDA, inhibitorii de acetilcolinesterază, antioxidanții și antagoniștii receptorilor pentru chemokine sunt încă în desfășurare.

## MONITORIZAREA PACIENTULUI

Trebuie evaluate periodic nivelurile RNA-HIV și CD4 pentru a urmări răspunsul clinic și rezistența la tratament (4). Nivelurile RNA-HIV din ser reflectă în general nivelurile din LCR până în stadii avansate ale bolii.

Testarea neuropsihologică este o metodă sensibilă în monitorizarea modificărilor cognitive. Testarea ar trebui făcută la intervale regulate pentru a monitoriza îmbunătățirea/deteriorarea scorurilor și răspunsul la tratament.

Imageria RMN la intervale regulate este utilă pentru a urmări diminuarea atrofiei corticale și îmbunătățirea modificărilor substanței albe, atunci când bolnavul răspunde la tratament (3). De asemenea, se poate observa progresia leziunilor în caz de eșec al terapiei.

## COMPLICAȚII

Cele mai comune complicații sunt efectele adverse ale terapiei și interacțiunile medicamentoase.

### Evoluție

ADC are o progresie variabilă. Tipic, în lipsa tratamentului, boala progresează rapid, cu o rată de supraviețuire de la 3 la 6 luni (2).

Apariția demenței este întârziată până în stadiile tardive ale imunodeficienței severe. Simptomatologia poate rămâne staționară sau poate fluctua. ADC se înrăutățește abrupt dacă apar tulburări metabolice, apoi se îmbunătățește după tratamentul acestora. Unele studii raportează că vârsta înaintată, numărul scăzut de CD4, scăderea nivelului hemoglobinei sunt legate de progresia rapidă a demenței.

### Prognostic

Un prognostic nefavorabil se asociază cu vârsta înaintată, nivelul educațional scăzut, un număr scăzut de CD4, cu un nivel crescut de RNA-HIV, cu existența anemiei, indicele de masă corporală scăzut și simptomatologia complexă (11).

### Profilaxie

Tratamentul timpuriu al bolnavilor cu HIV, supresia virală timpurie, controlul cu succes al infecției previn majoritatea efectelor devastatoare ale demenței. De asemenea, rata demenței scade.

Pacienții și membrii familiei trebuie educați coresponsiv încă din stadiile timpurii ale bolii.

## BIBLIOGRAFIE

1. Botez M. I. – Neuropsihologie clinică și neurologia comportamentului, Ed. Medicală, București, 1996.
2. Bouwman F. H., Skolasky R. L., Hes D., et al. – Variable progression of HIV-associated dementia, *Neurology* 1998 Jun., 50 (6).
3. Chang L., Ernst T., Leonido-Yee M., et al. – Highly active antiretroviral therapy reverses brain metabolite abnormalities in mild HIV dementia, *Neurology* 1999 Sep. 11; 53 (4).
4. Childs E. A., Lyles R. H., Selnes O. A. et al. – Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology* 1999 Feb.; 52(3).
5. Dana Consortium – on Therapy for HIV Dementia and Related Cognitive Disorders: Clinical confirmation of the American Academy of Neurology algorithm for HIV-1-associated cognitive/motor disorder. The Dana Consortium on Therapy for HIV Dementia and Related Cognitive Disorders. *Neurology* 1996 Nov., 47 (5).
6. Dore G. J., Mc Donald A., Li Y, et al. – Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003 Jul. 4, 17 (10)
7. Gonzales-Scarano F., Martin-Garcia J. – The neuropathogenesis of AIDS. *Nat. Rev. Immunol.* 2005 Jan., 5 (1).
8. Harrison M. J. – Guidelines for management of HIV-associated dementia, myelopathy, neuropathy and myopathy. *Int. J. STD. AIDS* 1998 Jul., 9 (7).
9. Lee P. L., Yannoutsos C. T., Ernst T., et al. – A multi-center 1 H MRS study of the AIDS dementia complex: validation and preliminary analysis. *J. Magn. Reson. Imaging* 2003 Jun., 17 (6).
10. Mc Arthur J. C. – HIV dementia: an evolving disease. *J. Neuroimmunol.* 2004 Dec.; 157 9(1-2).
11. Mc Arthur JC, Hoover DC, et al. – Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS cohort study, *Neurology* 1993 Nov. 43(11).
12. Nath A. – human immunodeficiency virus (HIV) proteins in neuropathogenesis of HIV dementia. *J. Infect. Dis.* 2002 Dec. 1, 186 Suppl.
13. Negruțiu L. – Afecțiuni neuronale în infecția cu HIV, *Infecțio. ro*, nr. 2 Sept. 2005.
14. Navia B. A. – Clinical and biologic features of the AIDS dementia complex. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 1997 Aug., 7 (3).
15. Price R. W., Brew B. J. – The AIDS dementia complex. *J. Infect. Dis.* 1988 Nov., 158 (5).
16. Sacktor N., Lyles R. H., Skolasky R. et al. – HIV associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001 Jan. 23, 56 (2).
17. Sacktor N., Skolasky R. L., Tarwater P. M., et al. – Response to systemic HIV viral load suppression correlates with psychomotor speed performance. *Neurology* 2003 Aug. 26, 64 (1).
18. Schutzer S. E., Brunner M., Fillit H. M., Berger J. R. – Autoimmune markers in HIV-associated dementia. *J. Neuroimmunol.* 2003 May, 138 (1-2).