

Νευροψυχολογικά ελλείμματα οροθετικών στον HIV ασθενών σε διάφορα στάδια της λοίμωξης

ΛΑΜΠΡΟΣ ΜΕΣΣΗΝΗΣ¹

ΙΩΑΝΝΑ ΤΣΑΚΩΝΑ²

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΟΛΛΑΡΑΣ²

ΣΟΝΙΑ ΜΑΛΕΦΑΚΗ³

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΣ¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Είναι γενικά αποδεκτό ότι οι οροθετικοί στον HIV ασθενείς εμφανίζουν πολύ συχνά νευροψυχολογικά ελλείμματα. Η παρούσα μελέτη είχε στόχο να προσδιορίσει εάν το πρότυπο νευροψυχολογικής εξασθένησης διαφέρει στα διάφορα στάδια της HIV λοίμωξης. Οι συμμετέχοντες ανήκαν σε τρεις διαγνωστικές κατηγορίες: τριάντα δύο ασυμπτωματικοί οροθετικοί στον HIV ασθενείς και είκοσι εννέα συμπτωματικοί, βάσει των κριτηρίων CDC (1992), και είκοσι τέσσερις υγιείς εθελοντές. Τα κριτήρια συμπερίληψης ήταν η απουσία νευρολογικών διαταραχών, ψυχιατρικών διαταραχών, σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-IV-TR, και άλλων διαταραχών που μπορούσαν να επηρεάσουν τη νευροψυχολογική επίδοση. Οι τρεις ομάδες εξισώθηκαν ως προς τους δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες που μπορούσαν να επηρεάσουν τη νευροψυχολογική επίδοση. Στη συνέχεια χορηγήθηκε συστοιχία νευροψυχολογικών δοκιμασιών, με σκοπό την εκτίμηση ελλειμμάτων στη λεκτική μάθηση/μνήμη, την ψυχοκινητική ταχύτητα, τη γλώσσα, την προσοχή και τις εκτελεστικές λειτουργίες. Επιπροσθέτως, εκτιμήθηκαν οι παράμετροι βαρύτητας της νόσου (ικό φορτίο και αριθμός CD4+ T λεμφοκυττάρων), καθώς επίσης και η χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η νευροψυχολογική επίδοση των οροθετικών διέφερε σημαντικά από την ομάδα ελέγχου στις παραμέτρους της λεκτικής μάθησης/μνήμης, της ψυχοκινητικής ταχύτητας και των εκτελεστικών λειτουργιών. Το πρότυπο των ελλειμμάτων φαίνεται επίσης να ποικίλλει στα διάφορα στάδια, με την εμφάνιση ελλειμμάτων στη λεκτική μάθηση (διεργασία κωδίκευσης), στα ασυμπτωματικά στάδια, και με ελλείμματα στη λεκτική μνήμη (διεργασία ανάκλησης), την ψυχοκινητική ταχύτητα και τις εκτελεστικές λειτουργίες να είναι προεξέχοντα κατά τη διάρκεια των συμπτωματικών σταδίων.

Λέξεις κλειδιά: HIV, AIDS, Νευροψυχολογική εκτίμηση, Νευροψυχολογικές λειτουργίες.

1. Διεύθυνση: Νευρολογική Κλινική, Νευροψυχολογική Μονάδα, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών. Τηλ. και Φαξ: 2610 999 348. E-mail: lambros@hellasnet.gr

2. Διεύθυνση: Ιατρείο Λοιμωδών Νοσημάτων, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ.

3. Διεύθυνση: Τμήμα Στατιστικής & Ασφαλιστικής Επιστήμης, Πανεπιστήμιο Πειραιά.

Την τελευταία δεκαετία έχει δημοσιευθεί πλήθος άρθρων που πραγματεύονται το θέμα της γνωστικής εξασθένησης σε άτομα οροθετικά στον HIV⁴ και με Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (AIDS). Ωστόσο, παρά τις πολυάριθμες μελέτες και τις σημαντικές πληροφορίες που έχουμε στη διάθεσή μας για τις γνωστικές λειτουργίες σε οροθετικούς ασθενείς, τα ευρήματα παραμένουν διφορούμενα (Reger, Welsh, Razani, Martin, & Boone, 2002).

Σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης του Κέντρου Ελέγχου Λοιμώξεων ΗΠΑ (Centers for Disease Control) (CDC, 1992), υπάρχουν τρία στάδια κατηγοριοποίησης των οροθετικών (HIV+) ασθενών που στηρίζονται: (1) Στον απόλυτο αριθμό των CD4⁺ Τ λεμφοκυττάρων και πιο συγκεκριμένα σε τρία εύρη τιμών: CD4⁺ Τ λεμφοκύτταρα $\geq 500/\text{mm}^3$, CD4⁺ Τ λεμφοκύτταρα $200\text{--}499/\text{mm}^3$, και CD4⁺ Τ λεμφοκύτταρα $< 200/\text{mm}^3$, και (2) σε τρεις κλινικές κατηγορίες: Α, Β και Γ με διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις και επιπλοκές. Ο συνδυασμός των παραμέτρων αυτών οδηγεί σε εννέα διαφορετικά στάδια της HIV λοίμωξης (βλ. Πίνακα 1α και Πίνακα 1β).

Στο στάδιο της ασυμπτωματικής HIV λοίμωξης οι ασθενείς δεν εμφανίζουν κλινικές εκδηλώσεις ή ενδεχομένως να εμφανίσουν επιμένουσα γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια (Reger et al., 2002· Σαρόγλου, Λιονή, Ποταμούση & Γεωργίου, 1999). Επίσης, παρατηρείται προοδευτική μείωση των CD4⁺ Τ λεμφοκυττάρων, κατά μέσο όρο $30\text{--}60/\text{mm}^3$ ανά έτος για τα πρώτα πέντε με οκτώ έτη, και $50\text{--}100/\text{mm}^3$ ανά έτος στα δύο χρόνια που προηγούνται μιας ευκαιριακής λοίμωξης ή άλλης επιπλοκής που να προσδιορίζει εκδήλωση AIDS. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη μετάδοση του HIV στην ανάπτυξη AIDS είναι κατά μέσο όρο οκτώ με δέκα έτη (Μεσσήνης, Αντωνιάδης & Σπυροπούλου, 2002· Σαρόγλου κ.ά., 1999). Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς υπάρχει ταχεία μείωση του αριθμού των CD4⁺ Τ

λεμφοκυττάρων και αναπτύσσουν AIDS εντός ενός έτους μετά από τεκμηριωμένη ορομετατροπή (Σαρόγλου κ.ά., 1999). Συνήθως, οι ασυμπτωματικοί οροθετικοί ασθενείς έχουν αριθμό CD4⁺ Τ λεμφοκυττάρων σταθερά πάνω από $500/\text{mm}^3$, για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των δέκα ετών. Στην κατηγορία της συμπτωματικής HIV λοίμωξης περιλαμβάνονται οι νοσολογικές οντότητες της κλινικής κατηγορίας Β, σύμφωνα με τη σταδιοποίηση της HIV λοίμωξης κατά το Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων ΗΠΑ (CDC, 1992). Οι συμπτωματικοί ασθενείς έχουν συμπτώματα ή σημεία ενδεικτικά επηρεασμένης κυτταρικής ανοσίας, αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια που προσδιορίζουν το AIDS (Μεσσήνης κ.ά., 2002· Σαρόγλου κ.ά., 1999). Ασθενείς στα στάδια Α3, Β3, Γ1, Γ2, Γ3 θεωρείται ότι πάσχουν από πλήρως εκδηλωμένο Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (AIDS) με CD4⁺ Τ λεμφοκύτταρα $< 200/\text{mm}^3$ και εκδήλωση των κλινικών καταστάσεων που προσδιορίζουν AIDS, κλινική κατηγορία Γ (βλ. πίνακα 1α και πίνακα 1β).

Η εξασθένηση των νευροψυχολογικών λειτουργιών που παρουσιάζουν οι οροθετικοί ασθενείς μπορεί να ποικίλλει από ήπια έως και πολύ σοβαρή, φθάνοντας ακόμα και σε επίπεδο ενός ανοϊκού συνδρόμου (Heaton, Marcotte, Rivera, Sadek, Moore, Bentley, McCutchan, Reicks, Grant, & HNRC group, 2003). Ο επιπολασμός των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων διαφέρει ανάλογα με το στάδιο της λοίμωξης στο οποίο βρίσκεται ο ασθενής. Περίπου το 20% με 30% των ασυμπτωματικών οροθετικών ασθενών παρουσιάζει γνωστική εξασθένηση (Heaton, Grant, Butters, White, Kirson, Atkinson, McCutchan, Taylor, Abrason, & HNRC group, 1995· Mapou & Law, 1994). Ωστόσο, τα ποσοστά που έχουν αναφερθεί κυμαίνονται από 5% (Miller, Selnes, McArthur, Satz, Becker, Cohen, Sheridan, & Visscher, 1990) έως 45% (Royal, Updike, Selnes, Proctor, Nance-Sproson, Solomon, Vlahov, Cornblath, & McArthur, 1991). Τα περισσότερα αλ-

4. Ο αιτιολογικός παράγοντας του Συνδρόμου Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (AIDS) είναι ο ιός HIV. Υπάρχουν δύο ορότυποι του ιού, ο HIV-1 και ο HIV-2. Στην παρούσα μελέτη, όταν θα χρησιμοποιείται ο όρος HIV ή ο ορισμός HIV λοίμωξη, θα εννοείται ο ιός HIV-1.

λά και σοβαρότερα νευροψυχολογικά ελλείμματα παρατηρούνται κυρίως στις όψιμες φάσεις της λοίμωξης (AIDS και συμπτωματικό στάδιο) (Heaton et al., 1995· Heaton et al., 2003· Reger et al., 2002· Vasquez-Justo, Rodriguez Alvarez, & Carro Ramos, 2003). Ωστόσο, και στις όψιμες φάσεις της HIV λοίμωξης τα ποσοστά γνωστικής εξασθένησης που έχουν αναφερθεί κυμαίνονται από 12% (Miller et al., 1990) έως 87% (Grant & Martin, 1994).

Μελέτες με οροθετικούς ασθενείς που βρίσκονται στο στάδιο του AIDS αναφέρουν ελλείμματα στη μνήμη, την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, την κινητική λειτουργικότητα, την προσοχή, τη συγκέντρωση και τις εκτελεστικές λειτουργίες (Baldewicz, Leserman, Silva, Pettito, Golden, Perkins, Barroso, & Evans, 2004· Hinkin, Castellon, van Gorp, & Satz, 1998· Reger et al., 2002). Στο συμπτωματικό στάδιο έχει αναφερθεί γνωστική εξασθένηση σε κινητικές δεξιότητες, στη λεκτική μνήμη, την προσοχή και στις εκτελεστικές λειτουργίες (Baldewicz et al., 2004· Bornstein, Nasrallah, Para, Whitacre, Rosenberger, & Fass, 1993· Peavey, Jacobs, Salmon, Butters, Delis, Taylor, Massman, Stout, Heindel, & Kirson, 1994· Reger et al., 2002). Γενικότερα, το γνωστικό προφίλ των οροθετικών ασθενών στα όψιμα στάδια της HIV λοίμωξης παρουσιάζει ομοιότητες με το προφίλ ασθενών που έχουν υποστεί υποφλοιική εγκεφαλική δυσλειτουργία (Navia, Cho, Petito, & Price, 1986· Reger et al., 2002). Δεδομένα από νευροαπεικονιστικές μελέτες επιβεβαιώνουν την εμπλοκή υποφλοιικών δομών με ενδείξεις για την ύπαρξη σοβαρών βλαβών στα βασικά γάγγλια και στη λευκή ουσία (Aylward, Henderer, McArthur, Brettschneider, Harris, Barta, & Pearlson, 1993· Reger et al., 2002). Το προφίλ γνωστικής εξασθένησης στα συμπτωματικά στάδια προσομοιάζει με αυτό ασθενών με χορεία Huntington, μια νευροεκφυλιστική διαταραχή της κίνησης με συμπτώματα άνοιας, της οποίας τα συμπτώματα μπορούν εύκολα να διαχωριστούν από την αφασία, αλεξία, αγνωσία και τα βαρύτερης μορφής μνημονικά ελλείμματα που σχετίζονται με τις φλοιικές άνοιες, όπως στην περίπτωση της νόσου Alzheimer (Brew, 1993· Cummings, 1993· Law, Mapou, & Roller,

1995· Masliah, Achim, & Wiley, 1996). Επίσης, από μελέτες νευροαπεικόνισης σε οροθετικούς υπάρχουν ενδείξεις ότι πλήττονται τα μετωπιαία υποφλοιικά συστήματα (Masliah et al., 1996).

Μελέτες, που έχουν καταφέρει να ανιχνεύσουν γνωστικά ελλείμματα στο ασυμπτωματικό στάδιο της HIV λοίμωξης, αναφέρουν τη λεκτική μάθηση/μνήμη, την αφαιρετική ικανότητα, την προσοχή και τις ψυχοκινητικές δεξιότητες (Bornstein et al., 1993· Heaton et al., 1995· Law et al., 1995· Reger et al., 2002). Ωστόσο, η κλινική σημαντικότητα στατιστικώς σημαντικών ευρημάτων, αναφορικά με τα γνωστικά ελλείμματα στο ασυμπτωματικό στάδιο, παραμένει ασαφής (Baldewicz et al., 2004· Reger et al., 2002).

Γνωρίζουμε, επίσης, ότι η ανίχνευση της επίδρασης που έχει ο HIV στο ΚΝΣ και γενικότερα στις γνωστικές λειτουργίες απαιτεί ευαίσθητες και συνήθως εκτεταμένες συστοιχίες νευροψυχολογικών δοκιμασιών (Reger et al., 2002). Επιπλέον, είναι γνωστό ότι στη νευροψυχολογική επίδοση των ασθενών επιδρούν παράγοντες όπως η κατάθλιψη, η οποία σε πρόσφατες μελέτες έχει βρεθεί να επηρεάζει σημαντικά τη νευροψυχολογική επίδοση οροθετικών ασθενών (Goggin, Zisook, Heaton, Atkinson, Marshall, McCutchan, Chandler & Grant, & HNRC group, 1997· Reger et al., 2002· Vasquez-Justo, Rodriguez Alvarez & Ferraces Otero, 2003). Άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τη γνωστική λειτουργία των οροθετικών, και δεν σχετίζονται αμιγώς με τον HIV, είναι το εκπαιδευτικό επίπεδο, η ηλικία, το φύλο (αν και δεν έχει επιβεβαιωθεί ότι επηρεάζει τους οροθετικούς ασθενείς), το προνοσηρό νοητικό δυναμικό, η έλλειψη κινήτρου στη διάρκεια της νευροψυχολογικής αξιολόγησης και η μη εξοικείωση με τις διαδικασίες της νευροψυχολογικής αξιολόγησης. Επίσης, πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι η χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας και το ικκό φορτίο μπορεί να επηρεάσουν τη γνωστική εξασθένηση στην πορεία της νόσου (Cysique, Maruff, & Brew, 2004· Reger, Martin, Cole, & Strauss, 2005). Τέτοιοι παράγοντες θα πρέπει να ελέγχονται σε μελέτες διε-

Πίνακας 1α
Σταδιοποίηση HIV λοίμωξης (κλινική κατηγορία Α, Β, Γ) (CDC, 1992)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Α	ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Β
Ασυμπτωματική HIV λοίμωξη Επιμένουσα γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια* HIV πρωτολοίμωξη	Συμπτωματική νόσος που δεν εμπίπτει στην κλινική κατηγορία Α ή Γ. Παραδείγματα αυτής της κατηγορίας είναι: Βακτηριακή αγγειωμάτωση Αιδοκολπική καντινίαση επιμένουσα (>1 μήνα) με μικρή ανταπόκριση στη θεραπεία Στοματοφαρυγγική καντινίαση Σοβαρή τραχηλική δυσπλασία Τριχωτή λευκοπλακία Περιφερική νευροπάθεια Λιστερίωση Έρπητας Ζωστήρας (>2 επεισόδια ή >1 δερμοστόμιο) Φλεγμονώδης νόσος πυέλου Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα Συστηματικά συμπτώματα όπως, πυρετός (38,5 °C) ή διάρροια για >1 μήνα
ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Γ	
Καντιντίαση οισοφάγου, τραχείας, βρόγχων Κοκκιδιοειδομύκωση εξωπνευμονική Κρυπτοκόκκωση εξωπνευμονική Διηθητικός καρκίνος τραχήλου με επιμένουσα διάρκεια >1 μήνα αμφιβληστροειδίτιδα ή CMV νόσος άλλων οργάνων εκτός ήπατος, σπλήνος, λεμφαδένων HIV εγκεφαλοπάθεια Δερματοβλεννογόνο έλκος από HSV που επιμένει για χρονικό διάστημα >1 μήνα, HSV βρογχίτιδα, πνευμονίτιδα, οισοφαγίτιδα Ιστοπλάσμωση γενικευμένη εξωπνευμονική Ισοσπορίωση με επιμένουσα διάρροια (>1 μήνα) Σάρκωμα Kaposi	Πνευμονία από <i>Pneumocystis carinii</i> Πνευμονία βακτηριδιακή υποτροπιάζουσα (2 επεισόδια σε 1 χρόνο) Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια Υποτροπιάζουσα βακτηριαίμια από σαλμονέλα Σύνδρομο απίσχνασης οφειλόμενο στον HIV Εγκεφαλική τοξοπλάσμωση Στρογγυλλοειδωση εξωεντερική Λέμφωμα (Burkitts, ανοσοβλαστικό, πρωτοπαθές εγκεφάλου) Γενικευμένη λοίμωξη από <i>M. Avium</i> ή <i>M. Kansasii</i> Φυματίωση πνευμονική ή εξωπνευμονική

* Λεμφαδένες σε ≥ 2 εξωβουβωνικές εστίες, τουλάχιστον 1 εκ. στη διάμετρο και για χρονικό διάστημα ≥ 3 μηνών

Πίνακας 1β
Σταδιοποίηση HIV λοίμωξης (CDC, 1992)

	ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ		
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ CD4 ⁺ Τ λεμφοκύτταρα	A	B	Γ
1. $\geq 500 / \text{mm}^3$	A1	B1	Γ1
2. 200-499 / mm^3	A2	B2	Γ2
3. $< 200 / \text{mm}^3$	A3	B3	Γ3

ρεύνησης των γνωστικών λειτουργιών σε οροθετικούς ασθενείς, προκειμένου να έχουμε περισσότερο αξιόπιστα αποτελέσματα.

Στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε δείγμα οροθετικών Ελλήνων ασθενών, προκειμένου να διαπιστώσουμε ποια από τα ευρήματα, που αναφέρονται εκτενώς στη διεθνή βιβλιογραφία για την επίδραση του HIV στις νευροψυχολογικές λειτουργίες, επιβεβαιώνονται και για τους Έλληνες οροθετικούς. Επιπλέον, θεωρήσαμε απαραίτητο να μελετήσουμε τις νευροψυχολογικές λειτουργίες σε διάφορα στάδια της HIV λοίμωξης, και πιο συγκεκριμένα στο ασυμπτωματικό και συμπτωματικό στάδιο, προκειμένου να δώσουμε απαντήσεις στο αν το πρότυπο νευροψυχολογικής εξασθένησης διαφέρει στα διάφορα στάδια της λοίμωξης, και επομένως να παρέχουμε νεότερα ευρήματα, που θα έχουν εφαρμογή τόσο σε κλινικό όσο και ερευνητικό επίπεδο σε μελλοντικές μελέτες.

Μέθοδος

Δείγμα

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν ογδόντα πέντε άτομα από την ευρύτερη περιοχή της Θεσσαλονίκης, πενήντα τέσσερις άνδρες και τριάντα τέσσερις γυναίκες, ηλικίας 21-45 χρόνων, και με εκπαιδευτικό επίπεδο 6-16 έτη. Από τους ογδόντα πέντε συμμετέχοντες, οι εξήντα ένας ήταν ασθενείς οροθετικοί στον HIV, διαγνωσμένοι με τη χρήση της μεθόδου ELISA και τα αποτελέσματα

αυτά επιβεβαιωμένα με τη μέθοδο Western Blot. Οι οροθετικοί ασθενείς κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες, βάσει του αριθμού των CD4⁺ Τ λεμφοκυττάρων. Η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από τριάντα δύο οροθετικούς ασθενείς που βρίσκονταν στο ασυμπτωματικό στάδιο της HIV λοίμωξης, με αριθμό CD4⁺ Τ λεμφοκυττάρων $\geq 500 / \text{mm}^3$, και η δεύτερη ομάδα από είκοσι εννέα οροθετικούς ασθενείς που βρίσκονταν στο συμπτωματικό στάδιο, με αριθμό CD4⁺ Τ λεμφοκυττάρων από 200-499 mm^3 , βάσει των κριτηρίων CDC (1992). Επίσης, συμμετείχαν είκοσι τέσσερα υγιή άτομα, οροαρνητικά στον HIV, τα οποία αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου. Η επιλογή του δείγματος των οροθετικών βασίστηκε στα ακόλουθα κριτήρια: (1) Να είναι οροθετικοί στον HIV, μετά από αξιολόγηση αρχικά με τη μέθοδο της Elisa και επιβεβαίωση του αποτελέσματος με τη μέθοδο Western Blot. (2) Να μην υπάρχει πρόσφατη διάγνωση βάσει του DSM IV-TR για χρήση ουσιών ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής διαταραχής και ειδικότερα ψυχωτικής διαταραχής (σχιζοφρένεια) και διπολικής διαταραχής. (3) Να μην πάσχουν από νευρολογικό νόσημα που θα μπορούσε να προκαλέσει γνωστική έκπτωση και ειδικότερα να μην υπάρχει ιστορικό επιληψίας. (4) Να ομιλούν την ελληνική γλώσσα. (5) Να είναι μεταξύ δέκα οκτώ και σαράντα πέντε ετών. Και (6) να μην υπάρχει άλλη ιατρική νόσος ή χρήση φαρμακευτικής αγωγής που θα μπορούσε να προκαλέσει γνωστική έκπτωση (βλ. Πίνακα 2 για τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος).

Πίνακας 2

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος (μέσος όρος, τυπική απόκλιση και εύρος)

Μεταβλητή	Ασυμπτωματικοί HIV + / CD4 ⁺ ≥ 500 mm ³ 32	Συμπτωματικοί HIV + / CD4 ⁺ 200-499 mm ³ 29	Ομάδα Ελέγχου HIV - 24
Αριθμός Ατόμων			
Φύλο, Άνδρες (%)*	65,6	69,0	54,2
Ηλικία (έτη)*	38,97 (9,99) [26-45]	38,72 (8,03) [24-45]	32,54 (7,24) [21-43]
Έτη εκπαίδευσης	14,03 (2,70) [6-16]	13,24 (2,64) [6-16]	13,17 (3,19) [6-16]
Αριθμός CD4 ⁺ Τ λεμφοκυττάρων / mm ³	720,38 (144,802) [537-1057]	352,38 (91,214) [203-493]	-
Νοητικό δυναμικό	100,38 (7,43) [86-115]	103,31 (7,64) [90-116]	100,50 (5,13) [89-114]
Χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας (%)	78,1	72,4	-
Κλίμακα κατάθλιψης (BDI)	3,53 (2,56) [0-9]	3,90 (2,96) [0-12]	3,58 (2,66) [0-10]

Σημείωση: 1. Σταδιοποίηση HIV + ασθενών σε ασυμπτωματικούς και συμπτωματικούς έγινε με βάση τη σταδιοποίηση της HIV λοίμωξης (CDC, 1992) που στηρίζεται: (1) Στον απόλυτο αριθμό των CD4⁺ Τ λεμφοκυττάρων και πιο συγκεκριμένα σε τρία εύρη τιμών: CD4⁺ ≥ 500/mm³, CD4⁺ 200-499/mm³, CD4⁺ < 200/mm³, (2), σε τρεις κλινικές κατηγορίες: A, B, και Γ (βλ. πίνακες 1α και 1β).

2. Για την αξιολόγηση του προνοσηρού νοητικού δυναμικού χρησιμοποιήθηκε η προσαρμοσμένη στα ελληνικά δεδομένα κλίμακα λεξιλογίου (vocabulary) και κλίμακα προοδευτικών μητρώων (matrix reasoning) της σύντομης συστοιχίας δοκιμασιών WASI (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence) (Μεσσήνης & Τσάκωνα, 2004γ· Wechsler, 1999). Οι δύο παραπάνω κλίμακες της WASI αποδίδουν έναν κατά προσέγγιση (estimated) συνολικό δείκτη νοημοσύνης (IQ).

*Για στατιστική σημαντικότητα $p < 0,05$

Διαδικασία

Μετά από παραχώρηση γραπτής συγκατάθεσης και με έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής Δεοντολογίας του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ στη Θεσσαλονίκη, αξιολογήθηκαν οι φάκελοι ογδόντα οροθετικών στον HIV ασθενών, προκειμένου να εκτιμηθεί η καταλληλότητά τους ώστε να συμπεριληφθούν στην παρούσα μελέτη. Στο πλαίσιο του Εξωτερικού Ιατρείου Λοιμωδών Νοσημάτων του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, αξιολογήθηκαν σε διά-

στημα τριών μηνών εξήντα ένα άτομα οροθετικά στον HIV (εξαιρέθηκαν δέκα εννέα λόγω μη εκπλήρωσης των κριτηρίων επιλογής στη μελέτη). Τα εξήντα ένα αυτά άτομα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, βάσει του αριθμού CD4⁺ Τ λεμφοκυττάρων - κριτήρια CDC (1992), σε ασυμπτωματικά και συμπτωματικά. Καταγράφηκαν αρχικά από τους φακέλους όλα τα δεδομένα που θα ήταν απαραίτητα, προκειμένου να διεξαχθεί η μελέτη (ϊκκό φορτίο, φαρμακευτική αγωγή, αριθμός CD4⁺ Τ λεμφοκυττάρων). Σε συγκεκριμένη μέρα,

που ορίστηκε με τη συγκατάθεση των ασθενών, έγινε δομημένη κλινική συνέντευξη (SCID άξονας 1), προκειμένου να αποκλειστούν ψυχιατρικά νοσήματα. Επιπλέον, μετά από αξιολόγηση των υπεύθυνων γιατρών του εξωτερικού ιατρείου λοιμωδών νοσημάτων του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ και αυτοαναφορά των ασθενών, αποκλείστηκαν νευρολογικά και άλλα νοσήματα (βλ. κριτήρια επιλογής στη μελέτη). Στη συνέχεια, χορηγήθηκε από ειδικά εκπαιδευμένους ψυχολόγους συστοιχία νευροψυχολογικών δοκιμασιών με τη σταθμισμένη μέθοδο, που προβλέπεται από τα εγχειρίδια των εκάστοτε δοκιμασιών ή σχετικών δημοσιεύσεων που αφορούν τις δοκιμασίες. Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά για τον κάθε συμμετέχοντα σε μία συνεδρία διάρκειας περίπου μίας ώρας και δεκαπέντε λεπτών, με μία μόνο δεκάλεπτη διακοπή. Επίσης, αξιολογήθηκαν είκοσι τέσσερις υγιείς συμμετέχοντες, κυρίως συγγενείς των HIV οροθετικών. Τα άτομα αυτά αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου, ήταν οροαρνητικοί στον HIV και πληρούσαν όλα τα προαναφερόμενα κριτήρια επιλογής στη μελέτη. Οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη έχουν βρεθεί σε προηγούμενες μελέτες (Reger et al., 2002) να είναι ευαίσθητες στην ανίχνευση γνωστικών ελλειμμάτων σε οροθετικούς ασθενείς. Παρακάτω θα παρουσιαστούν αναλυτικά οι δοκιμασίες αυτές.

Δοκιμασίες

Λεκτική ροή/γλώσσα

Για την εκτίμηση της ροής του λόγου χρησιμοποιήθηκε η Δοκιμασία Λεκτικής Ροής (Kosmidis, Vlahou, Panagiotaki, & Kiosseoglou, 2004). Η ελληνική δοκιμασία λεκτικής ροής αποτελείται από δύο μέρη: σημασιολογική και φωνολογική ροή. Στο σημασιολογικό μέρος (κατηγορίες) ζητούμε από τους συμμετέχοντες να πουν όσα περισσότερα διαφορετικά ζώα, φρούτα και αντικείμενα είναι δυνατόν σε χρονικό διάστημα εξήντα δευτερολέπτων. Στο φωνολογικό μέρος (γράμματα) ζητούμε από τους συμμετέχοντες να παραγάγουν, ξεκινώντας με τα ελληνικά

γράμματα χ, σ και α, όσες περισσότερες λέξεις είναι δυνατόν, αποκλείοντας συνώνυμα και παράγωγα της ίδιας λέξης. Μεταβλητές στις παρούσες αναλύσεις είναι ο συνολικός αριθμός των λέξεων που παρήγαγαν στο σημασιολογικό μέρος και ο συνολικός αριθμός των λέξεων που παρήγαγαν στο φωνολογικό μέρος. Για την εκτίμηση της κατονομασίας χρησιμοποιήθηκε η προσαρμοσμένη με δεκαπέντε θέματα ελληνική έκδοση του Boston Naming Test (Τσάνταλη, Λέκκα, Τσολάκη, Κάζη, & Κάζης, 2003). Στη δοκιμασία αυτή, ο αριθμός των σωστών θεμάτων που κατονομάστηκαν ήταν η εξαρτημένη μεταβλητή.

Λεκτική μάθηση/μνήμη

Στη δοκιμασία ακουστικής λεκτικής μάθησης Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT) (Geffen, Moar, O'Hanlon, Clark, & Geffen, 1990· Messinis, Tsakona, & Papatathanasopoulos, in press· Μεσσίνη & Τσάκωνα, 2004α), κατάλογος εκμάθησης δεκαπέντε λέξεων χορηγήθηκε, για να εκτιμηθεί η λεκτική μάθηση/μνήμη. Η διαδικασία χορήγησης που χρησιμοποιήθηκε ήταν αυτή που προτάθηκε από το εγχειρίδιο της δοκιμασίας της ελληνικής μεταφρασμένης εκδοχής. Η διαδικασία χορήγησης είναι η ακόλουθη: Χορηγούμε τις δοκιμές I-V, τη δοκιμή B, και μετά, τη δοκιμή 6, με την παρουσίαση κάθε λέξης ανά δευτερόλεπτο. Η δοκιμασία καθυστερημένης ανάκλησης χορηγείται είκοσι λεπτά μετά τη συμπλήρωση της δοκιμής 6. Η δοκιμή αναγνώρισης καταλόγου λέξεων (αποτελούμενη από πενήντα λέξεις που συμπεριλαμβάνουν τις λέξεις του καταλόγου Α και Β) χορηγείται, ζητώντας από τον συμμετέχοντα να αναγνωρίσει από τον κατάλογο των πενήντα λέξεων αυτές που είχε μάθει τόσο από την παρουσίαση του καταλόγου Α όσο και Β στις δοκιμές I-V και Β. Το αποτέλεσμα αναγνώρισης είναι ο αριθμός των λέξεων του καταλόγου Α, που αναγνωρίστηκαν σωστά. Οι εξαρτημένες μεταβλητές περιλαμβάνουν τον μέσο αριθμό των λέξεων που ανακαλούνται σε κάθε δοκιμή I-V, δοκιμή Β, δοκιμή 6 και δοκιμή καθυστερημένης ανάκλησης, καθώς και τον μέσο αριθμό των λέξεων που σωστά αναγνωρίστηκαν από τον κατάλογο Α.

Ψυχοκινητική ταχύτητα/προσοχή

Η δοκιμασία οπτικοκινητικής ιχνηλάτησης μέρος Α (Trail Making Test Part A – TMT-A) (Armitage, 1946· Βλάχου & Κοσμίδου, 2003) χορηγήθηκε για την αξιολόγηση της ψυχοκινητικής ταχύτητας και προσοχής. Σε αυτή τη δοκιμασία οι συμμετέχοντες πρέπει να συνδέσουν διαδοχικά (κατά αύξουσα σειρά) αριθμούς που βρίσκονται σε κύκλους, όσο πιο γρήγορα μπορούν. Η εξαρτημένη μεταβλητή περιλαμβάνει το χρόνο (σε δευτερόλεπτα) που χρειάστηκε για να ολοκληρωθεί η δοκιμασία. Για την αξιολόγηση της ψυχοκινητικής ταχύτητας και ταχύτητας μάθησης νέων διακρίσεων, χορηγήθηκε η δοκιμασία κωδικοποίησης (Symbol Digits Modalities Test – SDMT) (Smith, 2002· Αργυροκαστρίτου, Σαμαντά, & Μεσσήνης, 2005). Η παραπάνω δοκιμασία είναι μια μορφή κωδικής αντικατάστασης, κατά την οποία παρουσιάζεται στους ασθενείς μια 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. Ζητείται από τους ασθενείς να γράψουν τον αντίστοιχο αριθμό κάτω από το σύμβολο όσο πιο γρήγορα μπορούν και υπολογίζεται ο αριθμός των σωστών απαντήσεων μέσα σε 90 δευτερόλεπτα.

Εκτελεστικές λειτουργίες

Η δοκιμασία οπτικοκινητικής ιχνηλάτησης μέρος Β (Trail Making Test Part B – TMT-B) (Armitage, 1946· Βλάχου & Κοσμίδου, 2003) χορηγήθηκε για την αξιολόγηση των εκτελεστικών λειτουργιών. Σε αυτή τη δοκιμασία οι συμμετέχοντες πρέπει να συνδέσουν διαδοχικά (κατά αύξουσα σειρά) και να εναλλάσσουν ανάμεσα σε αριθμούς και γράμματα, που βρίσκονται σε κύκλους, όσο πιο γρήγορα μπορούν. Η εξαρτημένη μεταβλητή περιλαμβάνει το χρόνο (σε δευτερόλεπτα) για να ολοκληρωθεί η δοκιμασία. Η σύντομη δοκιμασία διάκρισης της εγκεφαλικής βλάβης STROOP (Stroop Neuropsychological Screening Test – SNST) (Trenery, Crosson, De Boe, & Leber, 1989· Μεσσήνης, υπό έκδοση) χορηγήθηκε, επίσης, για την αξιολόγηση των εκτε-

λεστικών λειτουργιών. Αποτελείται από δύο μέρος. Στο Α μέρος (Color Task) ο εξεταζόμενος διαβάζει δυνατά έναν κατάλογο από εκατόν δώδεκα λέξεις (χρώματα), όπου καμία λέξη δεν είναι γραμμένη με το ίδιο χρώμα που αντιπροσωπεύει τη λέξη. Στο Β μέρος (Color – Word Task) κατονομάζεται το χρώμα από τον εξεταζόμενο και δεν γίνεται ανάγνωση των εκατόν δώδεκα λέξεων, που αναφέρονται σε χρώματα και είναι γραμμένες με ασύμφωνο σημασιολογικά χρώμα μελάνης. Η εξαρτημένη μεταβλητή περιλαμβάνει τον αριθμό των σωστών απαντήσεων στο Β μέρος (Color – Word Task) ή τον συνολικό αριθμό των σωστών απαντήσεων αφαιρώντας τις μη σωστές απαντήσεις, μέσα σε χρονικό διάστημα 120'' (δύο λεπτά).

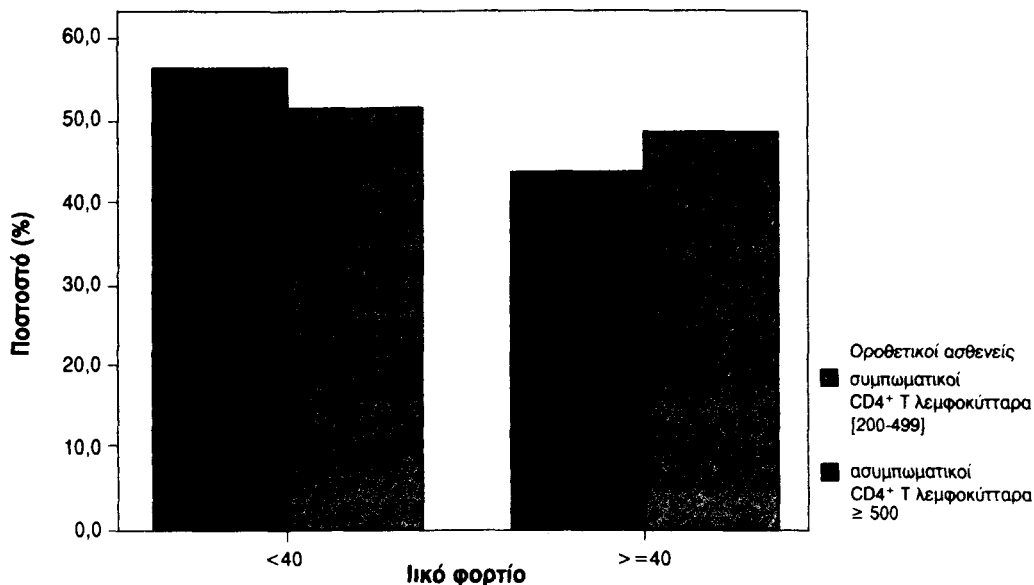
Κατάθλιψη

Για την εκτίμηση της βαρύτητας της κατάθλιψης χρησιμοποιήθηκε η σύντομη κλίμακα αξιολόγησης της κατάθλιψης του Beck (Beck Depression Inventory – fastscreen) (Beck, Steer, & Brown, 2000· Μεσσήνης & Τσάκωνα, 2004β). Είναι μια κλίμακα αυτοαναφοράς, που απευθύνεται κυρίως σε ασθενείς με προβλήματα σωματικής υγείας. Αποτελείται από επτά ερωτήσεις, οι απαντήσεις των οποίων βαθμολογούνται από 0 έως 3. Η τελική βαθμολογία υπολογίζεται με απλή άθροιση των απαντήσεων. Οι ερωτήσεις αυτές αντιστοιχούν στα ψυχολογικά/γνωστικά και όχι στα νευροφυτικά συμπτώματα των διαταραχών κατάθλιψης, όπως καταγράφονται στο αναθεωρημένο Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο των Ψυχικών Διαταραχών (DSM-IV-TR).

Στατιστική ανάλυση

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο Statistical Package for Social Sciences (SPSS). Αρχικά, για να επιλέξουμε αν θα χρησιμοποιήσουμε παραμετρικούς ή μη ελέγχους, εξετάσαμε την κανονικότητα των δεδομένων, χρησιμοποιώντας τον έλεγχο Kolmogorov-Smirnov. Με βάση τον έλεγχο K-S διαπιστώσαμε ότι τα δεδομένα ακολου-

Σχήμα 1
Ποσοστό οροθετικών ασθενών με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο ανά στάδιο λοίμωξης
($\chi^2=0,125$, $p=0,80$)



θούν κανονική κατανομή εκτός από τη μεταβλητή «έτη εκπαίδευσης». Οπότε, η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με παραμετρικά κριτήρια (ανάλυση διακύμανσης μονής κατεύθυνσης), εκτός από την περίπτωση της μεταβλητής «έτη εκπαίδευσης», όπου έγινε χρήση του μη παραμετρικού κριτηρίου Kruskal-Wallis. Έγινε χρήση του ελέγχου χ^2 (chi square), προκειμένου να συγκριθούν οι αναλογίες του φύλου, της λήψης αντιρετροϊκής φαρμακευτικής αγωγής, του ανιχνεύσιμου ιικού φορτίου και των ποσοστών των βαθμολογιών στις ατομικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες, που υπολείπονται 1,5 τυπική απόκλιση (Τ.Α.) από το μέσο της ομάδας ελέγχου, ανά στάδιο HIV λοίμωξης. Ως μεταβλητές συνδιακύμανσης (συμμεταβλητές) ορίστηκαν αυτές που διέφεραν στις αρχικές συγκρίσεις του δείγματος, οι οποίες ήταν η ηλικία και το φύλο. Στη συνέχεια, όπου υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων, χρησιμο-

ποιήθηκε το κριτήριο Bonferroni, προκειμένου να προσδιοριστούν οι στατιστικώς σημαντικές διαφορές. Προβήκαμε επίσης σε σειρά αναλύσεων λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analyses), προκειμένου να ελέγξουμε ποιες μεταβλητές μπορούν να προβλέψουν καλύτερα την αποκλίνουσα επίδοση στο νευροψυχολογικό πρωτόκολλο. Οι αναλύσεις αυτές περιλάμβαναν ως ανεξάρτητες μεταβλητές το στάδιο HIV λοίμωξης, τα έτη εκπαίδευσης, το φύλο, το νοητικό δυναμικό (IQ) και την ηλικία.

Αποτελέσματα

Συγκρίσεις δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών

Η σύγκριση των δημογραφικών και των κλινικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκε με ανάλυση διακύμανσης μονής

κατεύθυνσης για τις μεταβλητές που υποθέτουμε κανονικότητα, και με τον μη παραμετρικό έλεγχο Kruskal-Wallis για τη μεταβλητή «έτη εκπαίδευσης». Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση των μεταβλητών ηλικία ($F_{2,82}=10,319$, $p<0,001$) και φύλου ($\chi^2=1,339$, $p<0,001$). Ωστόσο, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική επίδραση των μεταβλητών έτη εκπαίδευσης ($\chi^2=15,338$, $p<0,512$), βαρύτητα κατάθλιψης ($F_{2,82}=9,657$, $p<0,567$), λήψη αντιρετροϊκής φαρμακευτικής αγωγής ($\chi^2=0,268$, $p=0,767$) και προνοσηρού νοσητικού δυναμικού ($F_{2,82}=1,646$, $p=0,199$) (βλ. Πίνακα 2). Ανιχνεύσιμο ικδό φορτίο είχαν το 43,8% των ασυμπτωματικών ασθενών και το 48,3% των συμπτωματικών ασθενών αντίστοιχα (ως ανιχνεύσιμο ικδό φορτίο θεωρήθηκε πάνω από 40 cor/ml) (βλ. Σχήμα 1).

Νευροψυχολογική επίδοση

Για να ελέγξουμε αν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των επιδόσεων των τριών ομάδων σε καθεμία από τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, χρησιμοποιήθηκε ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA), χρησιμοποιώντας ως συμμεταβλητές την ηλικία και το φύλο, οι οποίες διέφεραν σημαντικά στις τρεις ομάδες στις αρχικές συγκρίσεις. Οι παραπάνω έλεγχοι έδειξαν ότι υπήρχε στατιστικώς σημαντική κύρια επίδραση ομάδας στη δοκιμή 1 ($F_{2,79}=8,234$, $p=0,001$), τη δοκιμή 2 ($F_{2,79}=8,370$, $p=0,001$), τη δοκιμή 5 ($F_{2,79}=6,178$, $p=0,003$), τη δοκιμή B ($F_{2,79}=10,784$, $p<0,001$), τη δοκιμή 6 ($F_{2,79}=9,666$, $p<0,001$), τη δοκιμή D ($F_{2,79}=8,356$, $p=0,001$), και στο σύνολο δοκιμών (1-5) ($F_{2,79}=7,234$, $p=0,001$) της δοκιμασίας ακουστικής λεκτικής μάθησης REY (RAVLT). Στατιστικώς σημαντική κύρια επίδραση ομάδας εντοπίστηκε και στις δοκιμασίες φωνολογική λεκτική ροή ($F_{2,79}=3,604$, $p=0,032$), κωδικοποίηση (SDMT) ($F_{2,79}=11,561$, $p<0,001$), οπτικονοητική ιχνηλάτηση μέρος B (TMT B) ($F_{2,79}=4,807$, $p=0,011$) και STROOP (SNST) ($F_{2,79}=7,881$, $p=0,001$). Στη συνέχεια, η εφαρμογή του κριτηρίου πολλαπλών συγκρίσεων Bonferroni ανέδειξε ότι υπήρχαν στατιστικώς ση-

μαντικές διαφορές μεταξύ της ασυμπτωματικής οροθετικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου στη δοκιμή 1 και στη δοκιμή B της δοκιμασίας ακουστικής λεκτικής μάθησης REY και στη δοκιμασία οπτικονοητικής ιχνηλάτησης μέρος B. Επίσης, στατιστικώς σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν μεταξύ της συμπτωματικής οροθετικής ομάδας και ομάδας ελέγχου στη δοκιμή 1, 2, 5, B, 6, D και στο σύνολο δοκιμών (1-5) της δοκιμασίας ακουστικής λεκτικής μάθησης REY, στη δοκιμασία φωνολογικής λεκτικής ροής, κωδικοποίησης, οπτικονοητικής ιχνηλάτησης μέρος B και STROOP. Στατιστικώς σημαντικές διαφορές εμφανίστηκαν, επίσης, μεταξύ των δύο οροθετικών ομάδων (συμπτωματική και ασυμπτωματική) στις δοκιμές 5, 6, D και στο σύνολο δοκιμών (1-5) της δοκιμασίας ακουστικής λεκτικής μάθησης REY, στη δοκιμασία κωδικοποίησης και τη δοκιμασία STROOP (βλ. Πίνακα 3).

Επιπολασμός αποκλινουσών επιδόσεων στις ατομικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες

Υπολογίσαμε το ποσοστό των επιδόσεων στις ατομικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες, που υπολείπονται 1,5 τυπική απόκλιση (T.A.) από τον μέσο όρο της ομάδας ελέγχου ανά στάδιο HIV λοίμωξης. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, οι οροθετικές ομάδες είχαν υψηλότερα ποσοστά αποκλινουσών επιδόσεων στη δοκιμή 1 ($\chi^2=7,458$, $p<0,024$), τη δοκιμή 2 ($\chi^2=7,246$, $p<0,027$) και τη δοκιμή B ($\chi^2=22,278$, $p<0,001$) της δοκιμασίας ακουστικής λεκτικής μάθησης REY (RAVLT). Αντίθετα, μόνο οι συμπτωματικοί οροθετικοί είχαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό αποκλινουσών επιδόσεων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στη δοκιμή 6 της δοκιμασίας ακουστικής λεκτικής μάθησης REY (RAVLT) ($\chi^2=10,906$, $p=0,004$) και στις δοκιμασίες οπτικονοητικής ιχνηλάτησης μέρος B (TMT B) ($\chi^2=22,278$, $p=0,020$) και STROOP (SNST) ($\chi^2=23,944$, $p<0,001$). Σημαντικά υψηλότερο ποσοστό αποκλινουσών επιδόσεων παρουσίασαν οι συμπτωματικοί οροθετικοί σε

Πίνακας 3
Επίδοση οροθετικών (HIV+) ανά στάδιο HIV λοίμωξης και φυσιολογικών οροαρνητικών (HIV-) στη συστοιχία νευροψυχολογικών δοκιμασιών: μέσος όρος (Τ.Α.)

	Ασυμπτωματικοί HIV+ / CD4 ⁺ ≥500 mm ³ (n=32)	Συμπτωματικοί HIV+ / CD4 ⁺ 200-499 mm ³ (n=29)	Ομάδα Ελέγχου HIV- (n=24)	p Τιμή		
				ΑΣ με ΣΥ	ΑΣ με ΟΕ	ΣΥμε ΟΕ
RAVLT						
Δοκιμή 1	6,75 (1,39)	6,17 (1,36)	7,88 (1,70)	0,617	0,013*	0,000*
Δοκιμή 2	9,50 (2,25)	8,24 (1,84)	10,0 (1,74)	0,081	0,114	0,000*
Δοκιμή 3	11,72 (2,34)	10,55 (1,82)	11,88 (2,00)	0,083	>0,99	0,060
Δοκιμή 4	12,50 (2,14)	11,55 (2,70)	12,71 (1,45)	0,324	1,00	0,259
Δοκιμή 5	13,31 (1,82)	11,83 (2,03)	13,17 (1,57)	0,003*	1,00	0,037*
Δοκιμή Β	6,91 (2,74)	5,66 (1,77)	8,75 (1,42)	0,067	0,031*	0,000*
Δοκιμή 6	11,19 (2,78)	9,00 (1,69)	11,38 (2,06)	0,000*	1,00	0,027*
Καθυστερημένη ανάκληση	10,78 (2,76)	9,17 (1,64)	12,17 (2,35)	0,013*	0,580	0,001*
Αναγνώριση	13,69 (1,53)	12,45 (2,94)	13,75 (1,70)	0,069	1,00	0,191
Σύνολο δοκιμών (1-5)	53,75 (8,61)	48,10 (7,82)	55,2 (7,43)	0,015*	0,992	0,004*
Σημαιολογική ροή	57,84 (10,58)	54,55 (11,39)	57,13 (9,67)	0,898	1,00	1,00
Φωνολογική ροή	38,91 (11,64)	34,86 (9,07)	40,75 (9,31)	0,661	0,327	0,028*
SDMT	49,97 (9,23)	40,38 (7,49)	49,92 (9,92)	0,000*	1,00	0,001*
TMT Α	39,13 (17,59)	40,55 (16,40)	39,13 (14,86)	1,00	1,00	1,00
TMT Β	85,22 (27,58)	86,1 (28,45)	65,25 (14,40)	1,00	0,018*	0,015*
SNST	104,6 (11,890)	96,83 (12,52)	110,17 (2,64)	0,003*	1,00	0,009
BNT	14,88 (0,42)	14,83 (0,38)	14,88 (0,33)	1,00	1,00	1,00

Σημείωση: ΑΣ=HIV+ Ασυμπτωματικοί. Σ=HIV+ Συμπτωματικοί. ΟΕ=HIV- Ομάδα ελέγχου

RAVLT=Δοκιμασία ακουστικής λεκτικής μάθησης κατά REY. Η Δοκιμασία Λεκτικής Ροής αποτελείται από τη δοκιμασία σηματολογικής ροής και τη δοκιμασία φωνολογικής ροής. TMT Α=Δοκιμασία Οπτικονοητικής Ιχνηλάτησης Μέρος Α. TMT Β=Δοκιμασία Οπτικονοητικής Ιχνηλάτησης Μέρος Β. SDMT=Δοκιμασία Κωδικοποίησης. SNST=Σύντομη δοκιμασία διάκρισης εγκεφαλικής βλάβης STROOP. BNT=Δοκιμασία κατονομασίας προσαρμοσμένη με δεκαπέντε θέματα – ελληνική έκδοση.

* Για στατιστική σημαντικότητα $p < 0,05$

Πίνακας 4
Επιπολασμός αποκλινουσών επιδόσεων στις ατομικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες ανά στάδιο HIV λοίμωξης**

Δοκιμασία	Ασυμπτωματικοί HIV+ / CD4+ ≥500 mm ³ (n=32)	Συμπτωματικοί HIV+ / CD 4+ 200-499 mm ³ (n=29)	Ομάδα Ελέγχου HIV- (n=24)	p
RAVLT	n (%)	n (%)	n (%)	
Δοκιμή 1	6 (18,8)	8 (27,6)	–	0,024*
Δοκιμή 2	7 (21,9)	10 (34,5)	1 (4,2)	0,027*
Δοκιμή 3	4 (21,9)	3 (10,3)	2 (8,3)	0,881
Δοκιμή 4	6 (18,8)	8 (27,6)	1 (4,2)	0,082
Δοκιμή 5	3 (9,4)	3 (10,3)	1 (4,2)	0,687
Δοκιμή Β	19 (59,4)	18 (62,1)	1 (4,2)	<0,001*
Δοκιμή 6	4 (12,5)	12 (41,4)	2 (8,3)	0,004*
Καθυστερημένη ανάκληση	4 (21,9)	9 (31,0)	3 (12,5)	0,272
Αναγνώριση	3 (12,5)	3 (10,3)	2 (8,3)	0,881
Σύνολο δοκιμών (1-5)	4 (12,5)	7 (24,1)	2 (8,3)	0,242
Σημασιολογική ροή	–	2 (6,9)	1 (4,2)	0,339
Φωνολογική ροή	5 (15,6)	7 (24,1)	1 (4,2)	0,132
SDMT	–	6 (20,7)	1 (4,2)	0,009*
TMT Α	2 (6,3)	3 (10,3)	3 (12,5)	0,714
TMT Β	13 (40,6)	11 (37,9)	2 (8,3)	0,020*
BNT	4 (12,5)	5 (17,2)	3 (12,5)	0,657
SNST	10 (31,3)	21 (72,4)	2 (8,3)	<0,001*

Σημείωση: RAVLT=Δοκιμασία ακουστικής λεκτικής μάθησης κατά REY. Η Δοκιμασία Λεκτικής Ροής αποτελείται από τη δοκιμασία σημασιολογικής ροής και τη δοκιμασία φωνολογικής ροής. TMT Α=Δοκιμασία Οπτικονοητικής Ιχνηλάτησης Μέρος Α· TMT Β=Δοκιμασία Οπτικονοητικής Ιχνηλάτησης Μέρος Β. SDMT=Δοκιμασία Κωδικοποίησης. SNST=Σύντομη δοκιμασία διάκρισης εγκεφαλικής βλάβης STROOP. BNT=Δοκιμασία κατονομασίας προσαρμοσμένη με δεκαπέντε θέματα – ελληνική έκδοση.

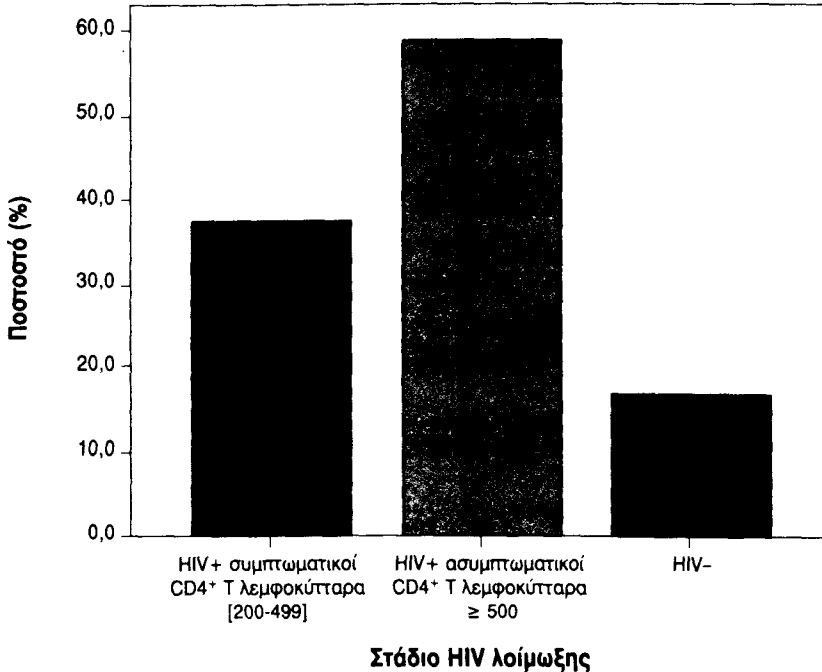
* Για στατιστική σημαντικότητα $p < 0,05$

** Αρχική βαθμολογία τουλάχιστον 1,5 τυπική απόκλιση (Τ.Α.) από τον μέσο όρο της ομάδας ελέγχου

σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς στη δοκιμασία STROOP (SNST) ($\chi^2=23,944$, $p < 0,001$), στη δοκιμασία κωδικοποίησης (SDMT) ($\chi^2=$

9,350, $p < 0,009$) και στη δοκιμή 6 ($\chi^2=10,906$, $p=0,004$) της δοκιμασίας ακουστικής λεκτικής μάθησης REY (RAVLT) (βλ. Πίνακα 4).

Σχήμα 2
Ποσοστό αποκλινόντων νευροψυχολογικών πρωτοκόλλων ανά στάδιο HIV λοίμωξης σε οροθετικούς και σε οροαρνητικούς συμμετέχοντες ($\chi^2=9,77$, $p=0,008$)



Επιπολασμός αποκλινόντων νευροψυχολογικών πρωτοκόλλων ανά στάδιο HIV λοίμωξης

Το κριτήριο για τον ορισμό ενός νευροψυχολογικού πρωτοκόλλου ως μη φυσιολογικού ήταν να έχει ο συμμετέχων αποκλίνουσα επίδοση σε δύο ή περισσότερες νευροψυχολογικές δοκιμασίες από την ανωτέρα συστοιχία. Με τη μέθοδο αυτή διακρίναμε τα πρωτόκολλα τριάντα τριών συμμετεχόντων (38,8% του συνολικού δείγματος) ως αποκλίνοντα νευροψυχολογικά πρωτόκολλα. Στο Σχήμα 2 παρουσιάζεται ο επιπολασμός των αποκλινόντων νευροψυχολογικών πρωτοκόλλων ανά στάδιο HIV λοίμωξης, καθώς επίσης ο επιπολασμός των οροαρνητικών συμμετεχόντων. Οι οροθετικές ομάδες είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά αποκλινόντων νευροψυχολογικών πρωτοκόλλων σε σύγκριση με τους ορο-

αρνητικούς ($\chi^2=9,77$, $p=0,008$). Ωστόσο, και οι δυο οροθετικές ομάδες διέφεραν μεταξύ τους, με τη συμπτωματική ομάδα να παρουσιάζει υψηλότερο ποσοστό αποκλινόντων νευροψυχολογικών πρωτοκόλλων ($\chi^2=2,721$, $p=0,027$).

Παράγοντες πρόβλεψης αποκλινόντων νευροψυχολογικών πρωτοκόλλων

Από τη μονομεταβλητή ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης φάνηκε ότι το στάδιο λοίμωξης (συμπτωματικοί οροθετικοί ασθενείς με χαμηλότερο αριθμό CD4+ T λεμφοκυττάρων), καθώς επίσης οι συμμετέχοντες μεγαλύτερης ηλικίας και με λιγότερα έτη εκπαίδευσης είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν μη φυσιολογικό νευροψυχολογικό πρωτόκολλο. Η πολυμεταβλητή ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης,

Πίνακας 5
Παράγοντες πρόβλεψης αποκλινόντων νευροψυχολογικών πρωτοκόλλων

Μεταβλητή	Μονομεταβλητή ανάλυση πρόβλεψης αποκλινόντων νευροψυχολογικών πρωτοκόλλων OR (95% CI)	Πολυμεταβλητή ανάλυση πρόβλεψης αποκλινόντων νευροψυχολογικών πρωτοκόλλων ανά στάδιο HIV λοίμωξης OR (95% CI)
Στάδιο HIV λοίμωξης		
Ομάδα Ελέγχου (HIV-)	1,00	
Ασυμπτωματικοί HIV+ / CD4 ⁺ ≥500 mm ³	3,00 (0,83-10,90)	
Συμπτωματικοί HIV+ / CD4 ⁺ 200- 499 mm ³	7,08* (1,92-26,08)	
Έτη εκπαίδευσης	0,85* (0,73-0,99)	0,69* (0,55- 0,86)
Φύλο – Γυναίκα	1,00	1,00
– Άνδρας	1,96 (0,76-5,02)	1,76 (0,65-4,77)
Νοητικό δυναμικό (IQ)	1,05 (0,98-1,11)	1,03 (0,96-1,10)
Ηλικία	1,09* (1,03-1,14)	1,07* (1,01-1,14)

Σημείωση: OR=λόγος πιθανοτήτων

*Για στατιστική σημαντικότητα $p < 0,05$

σταθμίζοντας ως προς τη μεταβλητή «στάδιο HIV λοίμωξης», έδειξε ότι οι συμμετέχοντες που διέθεταν λιγότερα έτη εκπαίδευσης και ήταν μεγαλύτερης ηλικίας είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μη φυσιολογικό νευροψυχολογικό πρωτόκολλο (βλ. Πίνακα 5).

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη έγινε μια πρώτη προσπάθεια προσδιορισμού του προτύπου γνωστικής εξασθένησης που παρουσιάζουν Έλληνες ασθενείς οροθετικοί στον HIV στα διάφορα στάδια της λοίμωξης. Οι συμμετέχοντες ανήκαν σε τρεις διαγνωστικές κατηγορίες: τριάντα δύο

ασυμπτωματικοί οροθετικοί στον HIV ασθενείς και είκοσι εννέα συμπτωματικοί, βάσει των κριτηρίων CDC (1992), και είκοσι τέσσερις υγιείς εθελοντές, κυρίως συγγενείς των οροθετικών ασθενών που συνόδευαν τους ασθενείς στο Εξωτερικό Ιατρείο Λοιμωδών Νοσημάτων του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ. Οι υγιείς εθελοντές ήταν οροαρνητικοί στον HIV και πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης στη μελέτη.

Γενικά, βρέθηκε ότι το μέγεθος και η σοβαρότητα των ελλειμμάτων κλιμακώνονται στα όψιμα στάδια της λοίμωξης (συμπτωματικά στάδια), καθώς επίσης ότι το πρότυπο των ελλειμμάτων διαφοροποιείται ανάλογα με το στάδιο της λοίμωξης. Ένα άλλο εξίσου σημαντικό εύρημα ήταν ότι και οι δύο οροθετικές ομάδες διέφεραν ση-

μαντικά από τους οροαρνητικούς συμμετέχοντες στην επίδοσή τους στις περισσότερες δοκιμασίες της συστοιχίας νευροψυχολογικών δοκιμασιών, στοιχείο που επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες (Bornstein et al., 1993· Heaton et al., 1995· Heaton et al., 2003· Reger et al., 2002). Ωστόσο, οι διαφορές στη νευροψυχολογική επίδοση μεταξύ ασυμπτωματικών και οροαρνητικών συμμετεχόντων ήταν μικρότερες σε σχέση με αυτές που βρέθηκαν μεταξύ συμπτωματικών και οροαρνητικών.

Ο αρχικός έλεγχος των δημογραφικών και των κλινικών μεταβλητών, που μπορούσαν να επηρεάσουν την επίδοση στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, έδειξε ότι υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στις μεταβλητές «ηλικία» και «φύλο», ενώ δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση των μεταβλητών «έτη εκπαίδευσης», «βαρύτητα κατάθλιψης», «ποσοστό λήψης αντιρετροϊκής αγωγής» και «προνοσηρό νοητικό δυναμικό». Πιο συγκεκριμένα, οι οροθετικοί ασθενείς ήταν μεγαλύτεροι ηλικιακά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από περισσότερες γυναίκες σε σχέση με τις οροθετικές ομάδες. Ωστόσο, οι δύο οροθετικές ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους ηλικιακά και δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην αναλογία του φύλου μεταξύ των οροθετικών ασθενών. Οι αρχικές αυτές διαφορές στην ηλικία και το φύλο μεταξύ των οροθετικών ομάδων και της ομάδας ελέγχου εξισώθηκαν στατιστικά στις υπόλοιπες συγκριτικές αναλύσεις.

Από τους συμπτωματικούς ασθενείς, το 72,4% του δείγματος έκανε χρήση αντιρετροϊκής φαρμακευτικής αγωγής, ενώ αντίστοιχα το 78,1% των ασυμπτωματικών ασθενών έπαιρνε αντιρετροϊκή αγωγή, που έχει βρεθεί σε πρόσφατες μελέτες ότι βελτιώνει τις γνωστικές λειτουργίες (Cohen, Boland, Paul, Tashima, Schoenbaum, Celentano, Schuman, Smith, & Carpenter, 2001· Cysique, Maruff, & Brew, 2004, 2006). Ωστόσο, παρά το υψηλό ποσοστό λήψης αντιρετροϊκής αγωγής από τις δύο οροθετικές ομάδες (ενώ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο πο-

σοστό λήψης αντιρετροϊκής αγωγής μεταξύ των δύο οροθετικών ομάδων), βρέθηκαν σημαντικά γνωστικά ελλείμματα κυρίως στο συμπτωματικό στάδιο της HIV λοίμωξης.

Μετά την εξίσωση των δημογραφικών παραγόντων που διέφεραν στις αρχικές συγκρίσεις, διαπιστώθηκε ότι υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη νευροψυχολογική επίδοση μεταξύ των τριών ομάδων. Οι οροθετικοί ασυμπτωματικοί ασθενείς παρουσίασαν καλύτερη επίδοση στην ψυχοκινητική ταχύτητα, στη λεκτική μάθηση και καθυστερημένη ανάκληση, καθώς και στις εκτελεστικές λειτουργίες σε σχέση με τους οροθετικούς συμπτωματικούς ασθενείς. Γενικότερα, οι συμπτωματικοί ασθενείς παρουσίασαν σχετικώς περισσότερα και σοβαρότερα γνωστικά ελλείμματα από τις ομάδες των ασυμπτωματικών και των οροαρνητικών συμμετεχόντων. Τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν με αυτά πρόσφατων μελετών (Baldewicz et al., 2004· Reger et al., 2002.).

Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ασυμπτωματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου στην πρώτη δοκιμή εκμάθησης νέων πληροφοριών και στη δοκιμή εκμάθησης νέων πληροφοριών μετά από παρεμβολή (Δοκιμή Β) της δοκιμασίας ακουστικής λεκτικής μάθησης Rey και στις εκτελεστικές λειτουργίες (TMT-B). Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, προβλήματα σε διεργασίες λεκτικής μνήμης παρουσιάζονται από τα ασυμπτωματικά στάδια της λοίμωξης (Bornstein et al., 1993· Peavy et al., 1994). Από την άλλη, έχει σημειωθεί (Reger et al., 2002) ότι ανάμεσα σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και οροαρνητικούς οι διαφορές στις διεργασίες της λεκτικής μνήμης και στις εκτελεστικές λειτουργίες είναι συνήθως μικρές και ποικίλλουν ανάλογα με τη μεθοδολογία της μελέτης. Σημαντικές διαφορές διαπιστώθηκαν επίσης μεταξύ της συμπτωματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου, όπου η επίδοση των συμπτωματικών ασθενών ήταν χειρότερη από αυτή των οροαρνητικών συμμετεχόντων σχεδόν σε όλες τις δοκιμές της δοκιμασίας ακουστικής λεκτικής μάθησης Rey, στις εκτελεστικές λειτουργίες, στην ψυχοκινητική ταχύτητα και στη φωνο-

λογική λεκτική ροή. Μεταξύ των δύο οροθετικών ομάδων, η συμπτωματική ομάδα παρουσίασε χαμηλότερη καμπύλη εκμάθησης νέων πληροφοριών και χαμηλότερη επίδοση στην καθυστερημένη ανάκληση σε σχέση με τις αντίστοιχες επιδόσεις της ασυμπτωματικής.

Επομένως, οι επιδόσεις των οροθετικών ομάδων, και κυρίως στη δοκιμασία ακουστικής λεκτικής μάθησης Rey, διέφεραν ανάλογα με το στάδιο της λοίμωξης, όπου τα περισσότερα και σοβαρότερα ελλείμματα παρατηρήθηκαν στα όψιμα στάδια της λοίμωξης. Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, οι οροθετικοί ασθενείς, που παρουσιάζουν μνημονικές διαταραχές, αναμένεται ότι θα έχουν ελλείμματα τόσο στην πρόσληψη (κωδίκευση) όσο και στην ανάκληση κυρίως του λεκτικού υλικού, αν και τα ελλείμματα αυτά μειώνονται αισθητά στις δοκιμές αναγνώρισης του λεκτικού υλικού (π.χ. δοκιμή αναγνώρισης της δοκιμασίας ακουστικής λεκτικής μάθησης REY) (Reger et al., 2002· Μεσσήνης & Αντωνιάδης, 2005). Ωστόσο, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν ότι τα μνημονικά ελλείμματα στο ασυμπτωματικό στάδιο σχετίζονται πρωταρχικά με προβλήματα κωδίκευσης, ενώ στο συμπτωματικό στάδιο σχετίζονται με κλινικά σημαντικές δυσκολίες στην ανάκληση των πληροφοριών.

Η γνωστική εξασθένηση των εκτελεστικών λειτουργιών που παρουσίασαν οι οροθετικές ομάδες, και κυρίως η συμπτωματική ομάδα, αλλά όχι οι φυσιολογικοί συμμετέχοντες, έχει επίσης αναφερθεί σε διάφορες μελέτες (Bornstein et al., 1993· Castellon, Hinkin, & Myers, 2000· Masliah et al., 1996). Στις εκτελεστικές λειτουργίες εμπλέκονται κυρίως οι μετωπιαίοι λοβοί, οι οποίοι επιτελούν διεργασίες μέσω των οποίων παρακολουθείται, κατευθύνεται και ελέγχεται η συμπεριφορά. Υπάρχουν πυκνές προβολές του μετωπιαίου λοβού σε υποφλοιικές δομές, παρέχοντας την ανατομική βάση για ομοιότητες μεταξύ των μετωπιαίων και των υποφλοιικών συνδρόμων.

Σε σχέση με την επίδοση στη δοκιμασία λεκτικής ροής, βρέθηκε εξασθένηση της φωνολογικής λεκτικής ροής στο συμπτωματικό στάδιο.

Τα εύρημα αυτό επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα άλλων μελετών (Reger et al., 2002· Saykin, Janssen, & Sprint, 1988). Ωστόσο, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις γλωσσικές λειτουργίες (κατονομασία) μεταξύ των ομάδων, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι γλωσσικές λειτουργίες παραμένουν σχετικά σταθερές σε όλη τη διάρκεια της μόλυνσης από τον HIV. Το παραπάνω αποτέλεσμα υποστηρίζεται από ευρήματα διαφόρων μελετών (Grant & Martin, 1994· Reger et al., 2002).

Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, ο επιπολασμός των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων που έχει αναφερθεί διαφέρει ανάλογα με το στάδιο της λοίμωξης στο οποίο βρίσκεται ο ασθενής. Προβήκαμε επομένως στον υπολογισμό αποκλινουσών επιδόσεων στις ατομικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες, προκειμένου να διαπιστώσουμε ποια από τα ευρήματα που αναφέρονται εκτενώς στη βιβλιογραφία επιβεβαιώνονται και για τους Έλληνες οροθετικούς. Πιο συγκεκριμένα, υπολογίσαμε το ποσοστό των επιδόσεων στις ατομικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες που υπολείπονται 1,5 τυπική απόκλιση από τον μέσο όρο της ομάδας ελέγχου ανά στάδιο HIV λοίμωξης. Διαπιστώσαμε ότι οι οροθετικοί ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά αποκλινουσών επιδόσεων σε δοκιμές εκμάθησης νέων πληροφοριών σε σχέση με τους οροαρνητικούς συμμετέχοντες. Αντίθετα, μόνο οι συμπτωματικοί οροθετικοί ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό αποκλινουσών επιδόσεων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου σε δοκιμές εκμάθησης νέων πληροφοριών, στην ψυχοκινητική ταχύτητα και στις εκτελεστικές λειτουργίες. Τα ευρήματα που αναφέρονται λεπτομερώς στον Πίνακα 4 υποδεικνύουν ότι υπάρχει σταδιακή αύξηση στο ποσοστό αποκλινουσών επιδόσεων στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, με τα χαμηλότερα ποσοστά στην ομάδα ελέγχου και τα υψηλότερα στη συμπτωματική οροθετική ομάδα.

Ένα άλλο εξίσου σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης αφορά τον επιπολασμό των αποκλινόντων νευροψυχολογικών πρωτοκόλλων. Αυτό που διαφαίνεται ξεκάθαρα στο Σχήμα 2 είναι ότι οι δύο οροθετικές ομάδες έχουν σημα-

νικά υψηλότερα ποσοστά αποκλινόντων νευροψυχολογικών πρωτοκόλλων σε σύγκριση με τους οροαρνητικούς συμμετέχοντες. Ωστόσο, και οι δύο οροθετικές ομάδες διέφεραν μεταξύ τους, με τη συμπτωματική οροθετική ομάδα να παρουσιάζει υψηλότερο ποσοστό αποκλινόντων νευροψυχολογικών πρωτοκόλλων σε σύγκριση με την ασυμπτωματική ομάδα.

Επιπλέον, οι αναλύσεις λογιστικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι το στάδιο της λοίμωξης, η μεγαλύτερη ηλικία και τα λιγότερα έτη εκπαίδευσης συνιστούν παράγοντες πρόβλεψης της νευροψυχολογικής επίδοσης. Έτσι, επιβεβαιώνεται, σύμφωνα με τα παρόντα αποτελέσματα, ότι συμπτωματικοί ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και χαμηλότερου μορφωτικού επιπέδου έχουν χαμηλότερη επίδοση στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, σε σχέση με τους υπόλοιπους συμμετέχοντες. Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και από άλλες μελέτες, όπως των Becker, Sanchez, Dew, Lopez, Dorst και Banks (1997). Συγκεκριμένα, η εκπαίδευση αποτελεί παράγοντα πρόβλεψης της λεκτικής ικανότητας. Επίσης, η ηλικία, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων και το ιστορικό μείζονος κατάθλιψης αποτελούν παράγοντες πρόβλεψης της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών. Επιπλέον, η επίδοση στις δοκιμασίες λεκτικής μνήμης, λεκτικής ροής και εκτελεστικών λειτουργιών μπορεί να προβλεφθεί από την ανεξάρτητη αξιολόγηση των συμμετεχόντων στην ψυχοκινητική ταχύτητα (Becker et al., 1997).

Συμπερασματικά, τα γνωστικά ελλείμματα, που παρουσίασαν οι οροθετικοί συμμετέχοντες στην παρούσα μελέτη, συμφωνούν γενικά σε μεγάλο βαθμό με ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας, όπου υποστηρίζεται ότι πρόκειται βασικά για υποφλοιική διεργασία με ελλείμματα κυρίως στην ψυχοκινητική ταχύτητα, και στην εκμάθηση αλλά και ανάκληση πληροφοριών (Peavey et al., 1994· Reger et al., 2002). Τα παρόντα ευρήματα συνιστούν μια προοδευτική εξασθένηση των νευροψυχολογικών λειτουργιών στις οροθετικές ομάδες, με μεγαλύτερη έκπτωση στα όψιμα στάδια της λοίμωξης. Αυτό το πρότυπο των ελλειμμάτων φαίνεται να ποικίλλει στα

διάφορα στάδια της νόσου, με την εμφάνιση ελλειμμάτων κυρίως στη μνημονική διεργασία της κωδίκευσης, στα ασυμπτωματικά στάδια, και με ελλείμματα στη μνημονική διεργασία της ανάκλησης, στην ψυχοκινητική ταχύτητα και στις εκτελεστικές λειτουργίες να είναι προεξέχοντα κατά τη διάρκεια των συμπτωματικών σταδίων.

Ωστόσο, τα παρόντα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευθούν με επιφύλαξη, εξαιτίας της μη συμπερίληψης στην παρούσα μελέτη οροθετικών ασθενών με αριθμό $CD4^+$ T λεμφοκυττάρων $< 200/mm^3$. Θα πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι τα παρόντα αποτελέσματα αφορούν οροθετικά άτομα μικρότερης σχετικά ηλικίας (24-45 ετών) και δεν θα πρέπει να γενικευθούν σε πιο ηλικιωμένους οροθετικούς ασθενείς. Τα ευρήματα μιας παλαιότερης μελέτης έδειξαν ότι ο HIV μπορεί να έχει δυσμενέστερο αντίκτυπο στις γνωστικές λειτουργίες σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (> 50 ετών) παρά σε άτομα μικρότερης ηλικίας (20-39 ετών) (Wilkie, Goodkin, & Dickinson, 1995). Υπάρχουν μελέτες (Velin, Heaton, Grant, & HNRC Group, 1994), συμπεριλαμβανομένης της παρούσας, που απέκλεισαν άτομα άνω των 50 ετών, σε μια προσπάθεια να αποφευχθεί η πιθανή παρεμβολή των φυσιολογικών αλλαγών που επέρχονται στις γνωστικές λειτουργίες με την πάροδο της ηλικίας. Στην πραγματικότητα, τόσο η μόλυνση από τον HIV όσο και το γήρας μπορεί να έχουν μια συνδυαστική επίδραση στις γνωστικές λειτουργίες, αφού και οι δύο αυτοί παράγοντες αυξάνουν τις οξειδωτικές ελεύθερες ρίζες στον εγκέφαλο που είναι τοξικές για τους νευρώνες. Επιπροσθέτως, ένας περιορισμός της παρούσας μελέτης αφορά τη μη αξιολόγηση της κινητικότητας και των λεπτών κινήσεων στις οροθετικές ομάδες. Κάποιες μελέτες διαπίστωσαν ότι επέρχεται σημαντική εξασθένηση σε αυτές τις λειτουργίες (Heaton et al., 1995· Reger et al., 2002), αν και έχει σημειωθεί από άλλες ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των οροθετικών ασθενών σε αυτές τις λειτουργίες (Miller et al., 1990).

Εν κατακλείδι, θεωρούμε ότι θα ήταν χρήσιμη η περαιτέρω λεπτομερής μελέτη των γνωστι-

κών ελλειμμάτων στους Έλληνες οροθετικούς ασθενείς, με τη συμπερίληψη περισσότερων οροθετικών ασθενών, με αριθμό CD4⁺ Τ λεμφοκυττάρων < 200/mm³ και επιπλέον αξιολόγηση των κινητικών λειτουργιών. Θα ήταν επίσης ενδιαφέρον να μελετηθεί η επίδραση της γνωστικής εξασθένησης στην ποιότητα ζωής των οροθετικών ασθενών και κατά πόσο τα παρόντα ευρήματα μπορεί να θεωρηθούν κλινικά σημαντικά ευρήματα για τους οροθετικούς ασθενείς.

Βιβλιογραφία

- Alyward, E. H., Henderer, J. D., McArthur, J. C., Brettschneider, P. D., Harris, G. D., Barta, P. E., & Pearson, G. D. (1993). Reduced basal ganglia volume in HIV-1 associated dementia: Results from quantitative neuroimaging. *Neurology*, 10, 2099-2104.
- Armitage, S. G. (1946). An analysis of certain psychological tests used for the evaluation of brain injury. *Psychology Monographs*, 60 (Whole No. 277).
- Baldewicz, T., Leserman, J., Silva, S. G., Pettito, G. M., Golden, R. N., Perkins, D. O., Barroso, J., & Evans, D. L. (2004). Changes in Neuropsychological Functioning With Progression of HIV-1 Infection: Results of an 8-Year Longitudinal Investigation. *AIDS and Behavior*, 8, 345-355.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (2000). *Beck Depression Inventory – Fast Screen for medical patients: Manual, Harcourt Assessment*. New York: The Psychological Corporation.
- Becker, J. T., Sanchez J., Dew M. A., Lopez O. L., Dorst S. K., & Banks G. (1997). Neuropsychological Abnormalities Among HIV-Infected Individuals in a Community-Based Sample. *Neuropsychology*, 11, 592-601.
- Bornstein, R. A., Nasrallah, H. A., Para, M. F., Whitacre, C. C., Rosenberger, P., & Fass, R. J. (1993). Neuropsychological performance in symptomatic and asymptomatic HIV infection. *AIDS*, 7, 519-524.
- Brew, B. J. (1993). HIV-1 related neurological disease. *Journal of the Acquired Human immunodeficiency Syndrome*, 6 (suppl 1), 510-515.
- Castellon, S. A., Hinkin, C. H., & Myers, H. F. (2000). Neuropsychiatric disturbance is associated with executive dysfunction in HIV-1 infection. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6, 336-347.
- Centers for Disease Control and Prevention (1992). Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 41, 1-18.
- Cohen, R. A., Boland, R., Paul, R., Tashima, K. T., Schoenbaum, E., Celentano, D., Schuman, P., Smith, D. K., & Carpenter, C. J. (2001). Neurocognitive performance enhanced by highly active antiretroviral therapy in HIV-infected women. *AIDS*, 15, 341-345.
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behaviour. *Archives of Neurology*, 50, 873-880.
- 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. *Journal of NeuroVirology*, 10, 350-357.
- Cysique, L. A., Maruff, P., & Brew, B. J. (2006). Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients. *Neurology*, 66, 1447-1450.
- Geffen, G., Moar, K. J., O'Hanlon, A. P., Clark, C. R., & Geffen, L. B. (1990). Performance measures of 16-86 year old males and females on the Auditory Verbal Learning Test. *Clinical Neuropsychology*, 4, 45-63.
- Goggin, K. J., Zisook, S., Heaton, R. K., Atkinson, J. H., Marshall, S., McCutchan, J. A., Chandler, J. L., Grant, I., & HNRC Group (1997). Neuropsychological performance of HIV-1 infected men with major depression. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10, 457-464.

- Grant, I., & Martin, A. (1994). *Neuropsychology of HIV Infection*. New York: Oxford University Press.
- Heaton, R. K., Marcotte, T., Rivera, M., Sadek, J., Moore, D. J., Bentley, H., McCuthan, J. A., Reicks, C., Grant, I., & HNRC group (2003). The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10, 317-331.
- Heaton, R. K., Grant, I., Butters, N., White, D. A., Kirson, D. A., Atkinson, J. H., McCuthan, J. A., Taylor, M. J., Abrason, Y., & HNRC group (1995). The HNRC 500-neuropsychology of HIV infection at different disease stages. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 231-251.
- Hinkin, C. H., Castellon, S. A., van Gorp, W. G., & Satz, P. (1998). Neuropsychological features of HIV disease. In W. G. van Gorp & S. L. Buckingham (Eds), *Practitioner's guide to the neuropsychiatry of HIV/AIDS* (pp. 1-41). New York: Guilford Press.
- 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, 164-172.
- Law, W. A., Mapou, R. L., & Roller, T. L. (1995). Reaction Time slowing in HIV-1 infected individuals: role of the preparatory interval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17, 122-133.
- Mapou, R. L., & Law, W. A. (1994). Neurobehavioural aspects of HIV disease and AIDS: An update. *Professional Psychology*, 25, 132-140.
- Masliah, E., Achim, C. L., & Wiley, C. A. (1996). Patterns of neurodegeneration in HIV encephalitis. *Journal of Neuro-AIDS*, 1, 161-173.
- Messinis, L., Tsakona, I., & Papathanasopoulos, P. (in press). Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT): Normative data for the Greek adult population. Neuropsychological society mid year Meeting, Zurich, Switzerland, 26-29 July.
- Miller, E. N., Selnes, O. A., McArthur, J. C., Satz, P., Becker, J. T., Cohen, B. A., Sheridan, K., Visscher, B. (1990). Neuropsychological performance in HIV-1 infected homosexual men: The multicenter AIDS Cohort study (MACS). *Neurology*, 40, 197-203.
- Navia, B. A., Cho, E. S., Petito, C. K., & Price, R. W. (1986). The AIDS Dementia Complex: Neuropathology, *Annals of Neurology*, 19, 525-535.
- Peavey, G., Jacobs, D., Salmon, D. P., Butters, N., Delis, D. C., Taylor, M., Massman, P., Stout, J. C., Heindel, W. C., & Kirson, D. (1994). Verbal memory performance of patients with human immunodeficiency virus infection: Evidence of subcortical dysfunction. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 508-523.
- 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, 410-424.
- Reger, M., Martin, D. J., Cole, S. L., & Strauss, G. (2005). The relationship between plasma viral load and neuropsychological functioning in HIV-1 infection. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 137-143.
- Royal, W., Updike, M., Selnes, O. A., Proctor, T. V., Nance-Sproson, L., Solomon, L., Vlahov, D., Cornblath, D. R., McArthur, J. C. (1991). HIV-1 infection and nervous system abnormalities among a cohort of intravenous drug users. *Neurology*, 41, 1905-1910.
- Saykin, A. J., Janssen, R. S., Sprehn, G. C. (1988). Neuropsychological dysfunction in HIV infection. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 10, 81-95.
- Smith, A. (2002). *Symbol Digit Modalities Test (SDMT): Manual* (Revised). Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Stern, Y., Liu, K., Todak, G., Sano, M., Ehrhardt, A., & Gorman, J. (1995). Neuropsychological changes in a prospectively followed cohort of homosexual and bisexual men and without HIV infection. *Neurology*, 45, 467-472.
- Trenerry, M. R., Crosson, B., De Boe, J., Leber, W. R. (1989). *STROOP Neuropsychological Screening*

- Test: Manual. Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Vasquez-Justo, E., Rodriguez Alvarez, M., & Carro Ramos, J. (2003). Neuropsychological performance in HIV/AIDS Intravenous Drug Users. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 852-865.
- Vasquez-Justo, E., Rodriguez Alvarez, M., & Ferraces Otero, M. J. (2003). Influence of depressed mood on neuropsychological performance in HIV-seropositive drug users. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 57, 251-258.
- Velin, R. A., Heaton, R. K., Grant, I., & the HNRC Group (1994). Everyday functioning and its relationship to cognitive impairment in HIV disease. In I. G. Martin (Ed.), *Neuropsychology and HIV infection* (pp. 207-219). New York: Oxford University Press.
- Wechsler, D. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)*: Manual, Harcourt Assessment. New York: The Psychological Corporation.
- Wilkie, F. L., Goodkin, K., & Dickinson, G. (1995). The cognitive effects of HIV-1 infection in elderly men. Paper presented at the annual meeting of the Gerontological Society of America, Los Angeles, CA.
- Αργυροκαστρίτου, Ε., Σαμαντά, Θ., & Μεσσήνης, Α. (2005). Δοκιμασία Symbol Digit Modalities Test (SDMT): Προκαταρκτικές Νόρμες για τον Ελληνικό πληθυσμό. Ανακοίνωση στο 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχολογίας, Ιωάννινα, 1-4 Δεκεμβρίου.
- Βλάχου, Χ. Ε., & Κοσμίδου, Μ. Ε. (2003). Η ελληνική δοκιμασία Οπτικο-Νοητικής Ιχνηλάτησης: Προκαταρκτικές νόρμες για κλινική και ερευνητική εφαρμογή. *Ψυχολογία*, 9, 336-352.
- Μεσσήνης, Α. (υπό έκδοση αναθεωρημένος τόμος). Σύντομη Δοκιμασία STROOP (SNST) για την ανίχνευση εγκεφαλικής βλάβης. Στο Α. Σταλίκας, Σ. Τριλίβα & Π. Ρούσση (επιμ. έκδ.), *Τα Ψυχομετρικά Εργαλεία στην Ελλάδα*. Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα.
- Μεσσήνης, Α., & Τσάκωνα, Ι. (2004α). *Δεδομένα στάθμισης σε ελληνικό δείγμα της δοκιμασίας Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)*. Πάτρα: Νευροψυχολογικό Εργαστήριο, Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών.
- Μεσσήνης, Α., & Τσάκωνα, Ι. (2004β). *Μετάφραση και Προσαρμογή σε ελληνικό δείγμα του ερωτηματολογίου BDI-Fast Screen*. Πάτρα: Νευροψυχολογικό Εργαστήριο, Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών.
- Μεσσήνης, Α., & Τσάκωνα, Ι. (2004γ). *Δεδομένα στάθμισης σε ελληνικό δείγμα της συστοιχίας δοκιμασιών WASI*. Πάτρα: Νευροψυχολογικό Εργαστήριο, Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών.
- Μεσσήνης, Α., Αντωνιάδης, Γ., & Σπυροπούλου, Π. (2002). Γνωσιακή-Συμπεριφορική Θεραπεία και Ηλεκτρομυογραφική Βιοανάδραση ως συμπληρωματική θεραπευτική μέθοδος για ασυμπτωματικούς φορείς του AIDS. *Εγκέφαλος*, 39 (2), 103-124.
- Μεσσήνης, Α., & Αντωνιάδης, Γ. (2005). Άνοια σχετιζόμενη με το Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας. Στο Μ. Τσολάκη & Α. Κάζης (επιμ. έκδ.), *Άνοια Ιατρική και Κοινωνική Πρόκληση* (σσ. 347-359). Θεσσαλονίκη: University Studio Press.
- Σαρόγλου, Γ., Λιονή, Α., Ποταμούση, Π., & Γεωργίου, Ο. (1999). *AIDS/ HIV: Κλινική προσέγγιση και θεραπεία* (σσ. 77-86). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης.
- Τσάνταλη, Ε., Λέκκα, Σ., Τσολάκη, Μ., Κάζης, & Ε. Κάζης, Α. (2003). Παρουσίαση και προσαρμογή του Boston Naming Test (BNT) στα ελληνικά δεδομένα και η ικανότητα αξιοπιστίας και εγκυρότητάς του σε σχέση με το MMSE. *Εγκέφαλος*, 40 (2), 190-200.

Neuropsychological deficits in HIV seropositive patients in different stages of the disease process

LAMBROS MESSINIS¹

IOANNA TSAKONA²

PANAGIOTIS KOLLARAS²

SONIA MALEFAKI³

PANAGIOTIS PAPATHANASOPOULOS¹

ABSTRACT

Individuals infected with HIV are at increased risk for developing cognitive impairments in different stages of the disease process. The present study sought to determine if symptomatic HIV infected patients were more likely to be neuropsychologically impaired than their asymptomatic counterparts and to determine the nature and severity of cognitive impairments associated with different stage of the illness. We assessed thirty-two asymptomatic HIV infected patients and compared them to twenty-nine symptomatic patients CDC (1992) and twenty-four healthy controls. Inclusion criteria were the absence of neurological, psychiatric (according to the DSM-IV-TR) and other illness that might affect neuropsychological performance. The three groups were matched on demographic and clinical variables that could influence neuropsychological performance. All participants were administered a neuropsychological test battery assessing verbal learning/memory, psychomotor speed, language, attention and executive functioning. We also assessed disease severity parameters (viral load, CD4+ T lymphocytes) and use of antiretroviral therapy in the HIV groups. Results revealed that the HIV seropositive patients differed significantly from controls on measures of verbal learning/memory, psychomotor speed and executive functioning. Symptomatic HIV seropositive patients performed worse than their asymptomatic counterparts on verbal learning/memory, psychomotor speed and executive functioning. The pattern of cognitive deficits seems to vary across disease stages, with deficits in memory encoding appearing from the asymptomatic stages and deficits in delayed recall, psychomotor speed and executive functioning becoming prominent during the symptomatic stages.

Key words: HIV, AIDS, Neuropsychological assessment, Cognitive functions.

1. Address: Department of Neurology, Neuropsychology Unit, Medical School, University of Patras

2. Address: AHEPA University Hospital, Unit of Infectious Diseases

3. Address: Department of Statistics & Insurance Science, University of Piraeus, Greece