



Otępienie w przebiegu infekcji ludzkim wirusem nabytego upośledzenia odporności*

HIV dementia

TADEUSZ PIETRAS, ANDRZEJ WITUSIK, PAWEŁ GÓRSKI

Z Kliniki Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Łodzi

STRESZCZENIE. *U pacjentów zakażonych ludzkim wirusem nabytego upośledzenia odporności rozwija się otępienie. W patogenezie choroby kluczową rolę odgrywa wirus. Zakażone wirusem makrofagi wytwarzają prozapalne cytokiny i mediatory prowadzące do śmierci komórek nerwowych. Również białka wirusa HIV gp120 (antygen powierzchniowy) i regulacyjne białko Vpr doprowadzają do śmierci komórek nerwowych drogą apoptozy. Ważną rolę w śmierci komórek odgrywa aktywacja receptorów NMDA typowa dla wszystkich rodzajów otępień i chorób neurodegeneracyjnych. Terapia antyretrowirusowa spowalnia powstanie deficytów funkcji poznawczych i rozwój objawów otępienia.*

SUMMARY. *Dementia associated with human immunodeficiency virus (HIV dementia) has been reported in HIV-infected patients. HIV-retrovirus plays an important role in the pathogenesis of the syndrome. A number of indirect factors generated by infected macrophages may contribute to the pathogenesis of HIV dementia. Inflammatory cytokines and mediators damage neuronal cells, with a subsequent loss of cognitive functions. Also Gp120, an HIV surface antigen, and Vpr protein can cause neuronal death via apoptosis. Activation of NMDA receptors is the final common pathway both in HIV dementia and in other neurodegenerative processes. Antiretroviral therapy protects against neuropsychological deficits and clinical manifestation of dementia.*

Słowa kluczowe: otępienie w przebiegu AIDS / patogeneza otępienia / terapia antyretrowirusowa
Key words: HIV dementia / pathogenesis of dementia / antiretroviral therapy

Otępienia są zaburzeniami psychicznymi, w których dochodzi do zaburzeń funkcji poznawczych. Stwierdzone w otępieniu deficyty neuropsychologiczne i obraz kliniczny zależy od lokalizacji uszkodzenia mózgowia, towarzyszących chorób i indywidualnych cech chorego. W związku z tym, takiemu samemu obrazowi klinicznemu u różnych chorych może odpowiadać zupełnie różna przyczyna doprowadzająca do powstania deficytów funkcji poznawczych, a tym samym czynnikiem patogenetycznym – różny obraz kliniczny. Klasyfikacja zaburzeń psy-

chicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10 uwzględnia głównie czynniki patogenetyczne [ICD-10]. Numerowi F00 odpowiada otępienie w chorobie Alzheimera, F001 otępienie naczyniowe, F002 otępienie w innych chorobach klasyfikowanych gdzie indziej. Pozycja ta zawiera otępienie w chorobie wywołanej przez ludzki wirus nabytego upośledzenia odporności (F002.4) [ICD-10].

Nie istnieje ścisła korelacja pomiędzy objawami klinicznymi, deficytami neuropsychologicznymi a czynnikiem patogenetycznym wywołującym otępienie. Rozpoznanie co do przyczyny otępienia stawia się na podstawie pośrednich dowodów klinicznych o małej swoistości. Przykładowo: przebyty

* Praca finansowana z tematu własnego Akademii Medycznej w Łodzi, nr 502-11-117 (570).

udar i miażdżycę tętnic obwodowych wskazuje na otępienie naczyniowe u chorego, co nie wyklucza innej przyczyny otępienia lub współistnienia różnych przyczyn. Podobnie stwierdzenie zakażenia wirusem HIV z towarzyszącym otępieniem sugeruje zespół otępienny wywołany tymże wirusem. Dodatni wynik badania serologicznego w kierunku obecności wirusa HIV czyni rozpoznanie bardzo prawdopodobnym, chociaż u chorych po 50 roku życia mogą współistnieć inne przyczyny deficytów funkcji poznawczych. Narastająca częstość AIDS, szerzący się problem przyjmowania substancji uzależniających powodują, iż problem zakażenia wirusem HIV staje się ważnym problemem epidemiologicznym, szczególnie w krajach Afryki i w wysoko rozwiniętych państwach zachodnich. Złe odległe rokowanie w tej chorobie, a także jej zakaźność sprzyja niekorzystnym zjawiskom psychologicznym i socjologicznym, takim jak: lęk przed AIDS, niechęć wobec ludzi zarażonych i ich stygmatyzacja, a w skrajnych przypadkach dyskryminacja, ksenofobia i nietolerancja wobec chorych. Według obowiązującego we współczesnej medycynie paradygmatu biopsychospołecznego, infekcja HIV to nie tylko problem zdrowia chorego, ale także funkcjonowania jego psychiki i to zarówno w aspekcie narażenia na stres związany z chorobą, jak i w wyniku zmian neurodegeneracyjnych [Engel 1980, Jasnoski i wsp. 1985]. Problem AIDS wg tego paradygmatu to także problem osób bliskich choremu, funkcjonowanie mikrośrodowiska społecznego pacjenta, jak i aspekt ekonomiczny leczenia choroby w kontekście całego społeczeństwa [Engel 1980, Jasnoski i wsp. 1985]. Znajomość patogenezы i kliniki AIDS jest więc niezbędna lekarzowi psychiatrze nie tylko z powodu otępienia powstałego wskutek infekcji wirusem HIV, ale także z powodu reakcji na silny stres, jakim jest wiadomość o infekcji dla pacjenta i jego rodziny. Narażenie na silny stres jest czynnikiem wyzwalającym depresję powstałą wskutek urazu psychicznego [Nasierowski i wsp. 1991]. Problem otępienia w AIDS to także niekorzystne zja-

wiska społeczne towarzyszące tej chorobie. Są one przedmiotem zainteresowania psychiatrii społecznej i psychologii klinicznej.

Na temat psychiatrycznych aspektów infekcji wirusem HIV w polskim piśmiennictwie ukazały się w ostatnich kilku latach dwa artykuły Nasierowskiego w *Psychiatrii Polskiej* [Nasierowski i wsp. 1997, Nasierowski i wsp. 1997]. Również dostępne są na rynku wydawniczym rozdziały dotyczące diagnostyki neuropsychologicznej otępienia w AIDS autorstwa Osiejuk-Łojek w książkach poświęconych współczesnym trendom neuropsychologii [Osiejuk-Łojek i wsp. 1997, Łojek 1999, Łojek 2000]. Poniższy artykuł stanowi próbę uzupełnienia informacji zawartych we wspomnianych artykułach i książkach.

EPIDEMIOLOGIA OTĘPIENIA W PRZEBIEGU INFEKCJI WIRUSEM HIV

Do października 1999 roku zakażenie wirusem HIV stwierdzono u 6023 obywateli polskich, z czego 3893 (64,7%) nabyło infekcję w wyniku przyjmowania dożylnych substancji uzależniających [Rogowska-Szadkowska 1999]. Są to zazwyczaj ludzie młodzi pomiędzy 16 a 25 rokiem życia. Nie jest znana liczba rzeczywista osób zakażonych wirusem, ani liczba osób, u których rozwinęło się otępienie. Podawana przez statystyki liczba zakażonych jest znacznie zaniżona w stosunku do rzeczywistej ilości zakażonych wirusem. Według Zakładu Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny w Polsce od 1985 r. do 30 września 2000 r. stwierdzono zakażenie wirusem HIV 6558 osób [Łojek 2001]. 63,8% spośród nich zarażiło się wirusem HIV drogą dożylnego podawania substancji uzależniających, 36,2% uległo zakażeniu drogą kontaktów hetero- i homoseksualnych [Łojek 2001]. Stwierdzono 921 zachorowań na AIDS i 502 zgonów [Łojek 2001].

Według autorów zagranicznych u ok. 20% osób zakażonych wirusem HIV-1 wy-

stępuje widoczne klinicznie uszkodzenie układu nerwowego pod postacią otępienia i zaburzeń z zakresu układu ruchu [Simpson 1999]. Badania kohortowe wykazały, iż aż 15% chorych zmarłych na AIDS wykazuje kliniczne cechy otępienia [Simpson 1999]. W przeciwieństwie do badań klinicznych, badania patomorfologiczne wykazały, że zmiany typowe dla otępienia w przebiegu infekcji wirusem HIV-1 stwierdza się w mózгах aż u 80% zmarłych z powodu AIDS [Gray i wsp. 1988]. Rozbieżność pomiędzy danymi klinicznymi i patomorfologicznymi świadczy, że część przypadków otępień nie jest wykrywana przez klinicystów, a liczbę 80% potwierdzają badania neuropsychologiczne [Evarall 1995, Osiejuk-Łojek i wsp. 1997]. Należy podkreślić, że testy neuropsychologiczne są znacznie bardziej czułym narzędziem diagnostycznym w wykrywaniu deficytów funkcji poznawczych, niż rutynowy wywiad lekarski czy badanie psychiatryczne chorego, stąd neuropsycholog może znacznie wcześniej wysunąć podejrzenie otępienia niż lekarz.

W badaniach epidemiologicznych, na drodze metaanalizy kilku badań, określono również czynniki ryzyka wystąpienia otępienia w przebiegu AIDS [Simpson 1999]. Są nimi: obniżona liczba czerwonych krwinek we krwi przed wystąpieniem AIDS, zmniejszone stężenie hemoglobiny we krwi, starszy wiek rozpoznania AIDS u chorego, obecność mięsaka Kaposiego w obrazie klinicznym choroby [Simpson 1999]. Nie miały natomiast wpływu takie czynniki, jak liczba limfocytów CD4⁺, czy towarzyszące infekcje oportunistyczne, co jest pośrednim dowodem tezy, że infekcje te z wtórnym zapaleniem mózgu nie są odpowiedzialne za rozwój otępienia. Terapia antyretrowirusowa zmniejszyła liczbę przypadków otępień w przebiegu choroby, co podkreśla Simpson w swoim przeglądowym artykule [Simpson 1999]. Cytowane przez niego badania są jednak często sprzeczne i prowadzą do przeciwstawnych wniosków, a problem wpływu leków antyretrowirusowych na terapię otępień

w przebiegu AIDS pozostaje daleki od rozwiązania. Ta sama metaanaliza pokazała, że mediana przeżycia chorych z otępieniem w przebiegu AIDS jest o dwa miesiące krótsza, niż u chorych bez otępienia ($p < 0,05$) [Simpson 1999]. Z faktu tego nasuwa się wniosek, że wystąpienie otępienia jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w przebiegu AIDS i objawem zaawansowania choroby.

OBJAWY KLINICZNE OTĘPIENIA W PRZEBIEGU AIDS

Objawy kliniczne otępienia w przebiegu AIDS dotyczą wielu aspektów funkcjonowania psychiki człowieka. W przebiegu choroby powstają deficyty funkcji poznawczych, zaburzeniu ulega sfera afektywna (emocjonalna), zmienia się struktura osobowości [Simpson i wsp. 1996]. Oprócz zmian w funkcjonowaniu umysłu pojawiają się neurologiczne deficyty ruchowe [Simpson i wsp. 1996].

Już we wczesnych etapach infekcji wirusem HIV stwierdza się wyraźne deficyty neuropsychologiczne. Występują one u około 33% bezobjawowych nosicieli wirusa i są takie same przy różnych drogach zakażenia i w różnych grupach ryzyka [Selnes i wsp. 1992, Selnes i wsp. 1995]. Potwierdza to również metaanaliza wykonana przez White i wsp., dokonana na podstawie 57 wcześniejszych prac na temat bezobjawowych nosicieli wirusa HIV [White i wsp. 1995]. Z pracy tej wynika, że 35% seropozytywnych pacjentów wykazuje nieprawidłowości w wykonywanych testach neuropsychologicznych [White i wsp. 1995]. Zastosowanie tego samego testu neuropsychologicznego dawało często odmienne wyniki w różnych badaniach. U pacjentów wykonywano m.in. znane powszechnie testy: *Test łączenia punktów A i B, symbole, powtarzanie cyfr i klocki z baterii testów inteligencji Dawida Wechslera (WAIS), Test natychmiastowego dodawania usłyszanych cyfr (Paced Auditory Serial Addition Test – PASAT), Test szybkości odtwarzania wyuczonego materiału*

werbalnego (*Posner Letter Matching Task*), *Test figury złożonej Reya*, *Test uczenia się par słów*, *Test rozumienia analogii*, *Test fluencji słownej*, *Test sortowania kart Wisconsin* i wiele innych. W innych badaniach, cytowanych przez White i wsp., zauważono, że wyższe wykształcenie oraz wyższy status socjoekonomiczny związane są z mniejszą liczbą błędów popełnianych podczas wykonywania testów neuropsychologicznych [White i wsp. 1995]. Już w badaniach prowadzonych pod koniec lat osiemdziesiątych zauważono, że deficyty funkcji poznawczych obserwowane u nosicieli wirusa HIV nie zależą od drogi zakażenia, przyjmowania narkotyków, czy orientacji psychoseksualnej zakażonych [Selnes i wsp. 1991]. Grant i wsp. zaproponował klasyfikację zaburzeń neuropsychologicznych w przebiegu infekcji wirusem HIV [Grant i wsp. 1999]. Wy różnik:

1. *Zaburzenia neuropsychologiczne związane z HIV lekkiego stopnia (HIV-1 associated subsyndromic neuropsychological impairment)* w przebiegu których obserwuje się deficyty poznawcze w dwóch zakresach bez upośledzenia funkcjonowania w życiu codziennym.
2. *Zaburzenia neuropsychologiczne związane z HIV lekkiego stopnia (HIV-1 associated minor neurocognitive disorders)*, w których dysfunkcjom średniego stopnia towarzyszą zaburzenia motoryczne i zaburzone zostaje funkcjonowanie w życiu codziennym.
3. *Otępienie związane z HIV (HIV-1 associated dementia)* objęte klasyfikacją ICD-10 [Grant i wsp. 1999, Łojek 2001].

Otępienie w przebiegu w pełni rozwiniętego zespołu nabytego braku odporności (*ADC, AIDS dementia complex*) stanowi poważny problem kliniczny, dotyczy bowiem ono około kilkunastu procent chorych. Otępienie to wykazuje charakter otępienia podkorowego (podobnie jak w przebiegu choroby

Parkinsona czy płasawicy Huntingtona) i wyraźnie różni się od otępień korowych, np. w przebiegu choroby Alzheimera czy otępienia czołowo-skroniowego [Suarez i wsp. 2000].

Światowa Organizacja Zdrowia podaje szczegółowe kryteria dla otępienia związanego z HIV-1.

- 1a. Objawy zaburzeń poznawczych (co najmniej przez jeden miesiąc) w minimum dwóch poniższych zakresach: uwagi, szybkości przetwarzania informacji, czynności abstrahowania i wnioskowania, zdolności wzrokowo-przestrzennych, pamięci i uczenia się, procesów językowych.
- 1b. Dysfunkcje funkcji poznawczych zakłócają funkcjonowanie w życiu codziennym, czego nie można wyjaśnić chorobami ogólnoustrojowymi.
- 2a. Istnieją objawy zaburzeń funkcji motorycznych lub wykonaniowych (związanych z płacami czołowymi), takie jak: spowolnienie wykonywania ruchów szybkich, nieprawidłowy chód, brak koordynacji ruchowej, słabość kończyn, zmniejszenie sprawności manualnej i zdolności psychomotorycznych.
- 2b. Występuje obniżenie siły procesów motywacyjnych lub utrata kontroli emocji, bądź zmiana w zachowaniach społecznych. Zaburzeniom tym towarzyszy zmiana w strukturze osobowości objawiająca się apatią, beczynnością, labilnością emocjonalną, zaburzeniami oceny, rozhamowaniem, zachowaniem nieadekwatnym społecznie.
3. Niewystępowanie zaburzeń przytomności w czasie wystarczającym do rozpoznania powyższych kryteriów.
4. Wykluczona jest inna etiologia zaburzeń, włącznie z infekcjami oportunistycznymi mózgu, nowotworami oraz chorobami psychicznymi [Evarall 1995, Łojek 2001].

Price i wsp. podali podział otępienia w przebiegu AIDS na cztery stopnie cięż-

kości odbiegający od kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia i kryteriów neuropsychologicznych podanych przez zespół Granta [Price i wsp. 1988].

0,5 *subkliniczny* – charakteryzuje się względnie prawidłowym funkcjonowaniem przy minimalnych zaburzeniach neuropsychologicznych,

1. *lekki* – chory może poruszać się przy pomocy asystenta, wykazuje deficyty neuropsychologiczne i zaburzenia motoryczne,
 2. *umiarkowany* – chory może zadbać o swoje potrzeby w warunkach domowych,
 3. *ciężki* – chory jest niesamodzielny, wymaga ciągłej opieki osób trzecich, komunikacja z nim sprawia trudność z powodu zaburzeń funkcji językowych i poznawczych,
 4. *terminalny* – z chorym nie można nawiązać kontaktu z powodu całkowitej afazji, poruszanie się jest niemożliwe. Ten stopień zaawansowania poprzedza zgon.
-
-

W przebiegu rozwiniętego otępienia mogą wystąpić objawy wytwórcze (urojenia, halucynacje). Ich pojawienie się uważane jest za niekorzystny czynnik rokowniczy i objaw postępu choroby [Grant i wsp. 1999, Łojek 2001]. Dotyczą 3% populacji z otępieniem w przebiegu HIV.

Osobnym zagadnieniem pośrednio związanym z otępieniem są zaburzenia emocjonalne w przebiegu infekcji wirusem HIV. Depresja występuje u 25–35% zakażonych wirusem HIV, a więc jest znacznie częstsza niż otępienie. Depresja i lęk w przebiegu AIDS zależy od trzech zmiennych. Pierwszą z nich (typowo psychologiczną) jest lęk przed chorobą, lęk przed śmiercią i świadomość jej nieuchronności, negatywne postawy wobec chorych, odrzucenie społeczne. Drugą zmienną stanowią choroby somatyczne w przebiegu infekcji wirusem HIV, upośledzające jakość życia i stanowiące somatyczną przyczynę depresji. Szczególnie dokuczliwe dla chorych jest nieustanne uczu-

cie zmęczenia i zaburzenia snu. Trzecią zmienną jest uszkodzenie mózgu przez wirus HIV z wtórnym zaburzeniem transmisji w układach serotonergicznym i adrenergicznym, co objawia się obniżeniem nastroju i lękiem. Depresja w przebiegu AIDS jest typową depresją o złożonej etiologii reaktywnej, somatycznej i endogennej. Wyniki wielu badań wskazują, że zaburzenia afektywne są zjawiskiem statystycznie niezależnym od otępienia, w związku z czym depresji i lęku nie można łączyć u zakażonych z otępieniem i deficytami neuropsychologicznymi w jedną jednostkę nozologiczną. Na rynku polskojęzycznym ukazała się wyczerpująca monografia przedstawiająca zagadnienia neuropsychologiczne w przebiegu infekcji wirusem HIV, zawierająca również interesujące badania własne autorki i ich szczegółowe omówienie [Łojek 2001].

ANATOMICZNE USZKODZENIE STRUKTUR OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO A OBJAWY OTĘPIENIA W PRZEBIEGU AIDS

Objawy deficytów funkcji poznawczych doprowadzające do otępienia zależą od uszkodzonej struktury w o.u.n., mniej zaś od przyczyny powodującej uszkodzenie komórek nerwowych i glejowych. Przy uszkodzeniu mózgu wyróżnia się zespoły nozologiczne odpowiadające danej jednostce chorobowej i zespoły lokalizacyjne, związane z uszkodzeniami określonych struktur anatomicznych w mózgu. Vallar wprowadził inną klasyfikację syndromów w neuropsychologii dzieląc je na anatomiczne (objawy związane z dysfunkcją kilku sąsiadujących ze sobą struktur), funkcjonalne (objawy związane z uszkodzeniem jakiejś funkcji poznawczej lub emocjonalnej – w sensie modułu wg Fodora) i anatomiczno-funkcjonalne (zespół objawów powstałych w wyniku zaburzeń więcej niż jednej funkcji w następstwie uszkodzenia więcej niż jednej struktury w mózgu) [Vallar 1991]. Otępienie w przebiegu HIV należy traktować jako zespół anatomiczno-funkcjonalny.

Uszkodzone funkcje poznawcze (moduły) bada się przy pomocy testów psychologicznych, uszkodzenie struktur anatomicznych metodami neuroobrazowymi (tomografia komputerowa, magnetyczny rezonans jądrowy, pozytronowa tomografia emisyjna, pośmiertne badanie sekcyjne) i pośrednio również przy pomocy testów psychologicznych o dużej specyficzności wobec uszkodzonych struktur w ośrodkowym układzie nerwowym. Deficyty pamięci u zakażonych wiąże się z uszkodzeniem struktur podkorowych – części przednio-bocznych prążkowiec [Becker i wsp. 1995]. Również uszkodzenie hipokampa i płatów skroniowych wydaje się być kluczowe dla powstania zaburzeń pamięci, otępienia, podobnie jak w otępieniu w przebiegu choroby Alzheimera [Stout i wsp. 1995, Stout i wsp. 1998]. Zaburzenia myślenia abstrakcyjnego, płynności (fluencji) werbalnej i pozawerbalnej, planowania i przewidywania, procesów motywacyjnych i struktury osobowości zależą od uszkodzenia płatów czołowych, a w szczególności kory przedczołowej i dróg czołowo-podkorowych [Mega i wsp. 1994, Marder i wsp. 1995]. Spowolnienie psychoruchowe, zaburzenie koordynacji ruchowej i motoryczne zależą od uszkodzenia kory ruchowej, jąder podkorowych układu pozapiramidowego i mózdzku [Mega i wsp. 1994, Schmahmann 1991]. Szczególnie niedoceniana jest rola mózdzku w funkcjonowaniu procesów poznawczych u człowieka [Schmahmann 1991].

W badaniu histopatologicznym wyróżnia się trzy postacie zmian w przebiegu otępienia w AIDS [Budka 1998, Brouwers i wsp. 1994, Simpson 1999]. Zapalenie mózgu wywołane wirusem HIV (*HIV-1 encephalitis*) cechuje się naciekaniami tkanki mózgowej przez komórki odczynu zapalnego, w tym makrofagi, komórki mikrogleju i wielojądrzaste komórki powstałe z fuzji makrofagów i komórek mikrogleju [Budka 1998, Brouwers i wsp. 1994, Simpson 1999]. Zapalenie mózgu wywołane wirusem HIV dotyczy struktur podkorowych i głębszych warstw kory mózgu. Występuje tylko u 50% zmarłych z powodu otępie-

nia. Leukoencefalopatia (*HIV leukoencephalopathy*) występuje u wszystkich chorych z otępieniem i dotyczy substancji białej. Polega na demielinizacji włókien nerwowych z towarzyszącym rozplemem komórek glejowych i makrofagów, w tym komórek olbrzymich [Budka 1998, Brouwers i wsp. 1994, Simpson 1999]. Rozsiana dystrofia (*diffuse gliodystrophy*) polega na zaniku istoty szarej i zastępowaniu jej komórkami glejowymi [Budka 1998, Brouwers i wsp. 1994, Simpson 1999]. Obraz ten przypomina zwyrodnienie gąbczaste obserwowane w przebiegu zakaźnych beta-amylodoz wywoływanych przez priony. Zupełnie inny obraz patomorfologiczny występuje u dzieci i polega na zwapnianiu jąder podstawy, a szczególnie *centrum semiovale*. Zwapnienia jąder podstawy są stosunkowo rzadkie u dorosłych [Brouwers i wsp. 1994].

PRÓBY WYTLUMACZENIA PATOGENEZY OTĘPIENIA W PRZEBIEGU HIV

Wirus HIV-1 jest niewątpliwie przyczyną rozwoju otępienia w przebiegu zakażenia. Otępienie nie jest bezpośrednio związane z immunosupresją, w przebiegu której rozwijają się infekcje oportunistyczne, ani z namnażaniem się wirusa w neuronach. Deficyty neuropsychologiczne z wtórnym otępieniem nie korelują ani z liczbą limfocytów CD4, ani z obecnością oportunistycznych infekcji, nawet tych neurotropowych. Wirus HIV wykazuje natomiast duże powinowactwo i zdolność namnażania w mononuklearnych fagocytach (makrofagach i komórkach mikrogleju) w ośrodkowym układzie nerwowym. Zakażone komórki żerne są prawdopodobnie przyczyną obserwowanych zmian neurodegeneracyjnych [Wiley i wsp. 1986]. W badaniach udowodniono, że zmiany neuropsychologiczne korelują z poziomem wirusowego RNA w płynie mózgowo-rdzeniowym [Brew i wsp. 1997]. Nie znaleziono podobnych korelacji względem cytoplazma-

tycznego poziomu HIV-1 RNA [Brew i wsp. 1997]. Poziom HIV-1 RNA nie może być jednak dobrym wskaźnikiem postępu choroby, gdyż jego zawartość w płynie mózgowo-rdzeniowym jest znacznie mniejsza niż w surowicy [Brew i wsp. 1997]. Oczywiście kliniczną trudność sprawia ciągle pobieranie płynu mózgowo-rdzeniowego, zwłaszcza u chorych z immunosupresją. Makrofagi zakażają się wirusem HIV poprzez receptory dla β -chemokin (CCR2, CCR3, CCR5). Genetycznie uwarunkowana mutacja genu dla CCR5 dotycząca około 1% populacji rasy kaukaskiej czyni człowieka opornym na zakażenie wirusem [Brew i wsp. 1997].

Uwalniane z makrofagów i zakażonych limfocytów cząsteczki białek wirusa indukują apoptozę neuronów doprowadzając do ubytku ich liczby i przez to do ostępnienia. Patel i wsp. udowodnili, że dwa białka wirusowe – glikoproteina otoczkowa gp120 i białko Vpr w stężeniu od 1 do 100 ng/ml indukują apoptozę w komórkach hipokampa poprzez aktywowanie enzymu proteolitycznego kaspazy 8 [Patel i wsp. 2000]. Białko gp120 łączy cząsteczkę wirusa z limfocytym CD4, a konkretnie fragment białka gp120 rozpoznaje antygen CD4 i wykazuje do niego duże powinowactwo. Białko Vpr należy do tzw. białek regulatorowych i odpowiada za łączenie się cząsteczki prowirusa z genomem gospodarza w komórkach nie dzielących się w fazie G2 cyklu komórkowego [Patel i wsp. 2000]. Białka te z drugiej strony indukują apoptozę, co zapobiega szerzeniu się infekcji, lecz doprowadza do nieodwracalnych uszkodzeń licznych narządów, w tym mózgowia [Patel i wsp. 2000]. Ostatnio wykazano, że również czynnik transkrypcyjny tat kodowany przez genom wirusa posiada zdolność uruchamiania mechanizmów apoptozy w komórkach nerwowych [Gavriil i wsp. 2000]. Stwierdzono również, że białko otoczki wirusa gp41 indukuje wydzielanie prekursora beta-amyloidu z astrocytów ludzkich hodowanych *in vitro* i powstawanie złogów beta-amyloidu [Chong i wsp. 1999]. Obserwacja ta wska-

zuje na zbieżne punkty w łańcuchu patogenetycznym rozwoju ostępnienia w przebiegu HIV i ostępień zależnych od odkładania się złogów amyloidu w o.u.n., chociaż złogi te nie odgrywają pierwszorzędowej roli w patogenezie omawianej choroby.

Udowodniono, że zakażone wirusem HIV monocyty znacznie łatwiej przekraczają barierę krew–mózg, niż monocyty niezakażone [Persidky i wsp. 2000]. Wynika to ze zmniejszonej ekspresji cząsteczek adhezyjnych na powierzchni makrofagów [Persidky i wsp. 2000]. Boven i wsp. dowiedli, że na makrofagach zakażonych wirusem HIV zmniejszonej ekspresji ulega antygen CD68, a na złączach komórkowych bariery krew–mózg jest mniejsza ilość białek styków zwartych (*tight junction*) i obwódki zamykającej (*zonula occludens*) [Boven i wsp. 2000]. (Terminologię połączeń międzykomórkowych podano według monografii Kłyszajko-Stefanowicz [Kłyszajko-Stefanowicz 1998]). Zakażone makrofagi przedostające się z łatwością do ośrodkowego układu nerwowego rozpoczynają procesy zapalne i procesy wydzielania neurotoksyn niszczących neurony. Makrofagi są odporne na bezpośrednie cytolityczne działanie wirusa, ale czyni to z nich rezerwuar wirusa w narządzie, do którego dotarły zakażając inne makrofagi i limfocyty CD4 [Smits i wsp. 2000].

Zakażone wirusem makrofagi wydzielają do mikrośrodowiska prozapalne cytokiny i metabolity, takie jak tlenek azotu, czynnik aktywujący płytki (*platelet activating factor* – PAF), metabolity kwasu arachidonowego (głównie leukotrieny), czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor-TNF*), interferon alfa, interferon beta, interleukinę 1-beta, interleukinę 6 [Sanders i wsp. 1998, Smits i wsp. 2000]. Mediatory te uszkadzają komórki nerwowe łącząc się z receptorami powierzchniowymi, w tym CXCR4, indukując proces programowanej śmierci komórki – apoptozy [Sanders i wsp. 1998, Smits i wsp. 2000]. Udowodniono również, że aktywacji ulegają receptory dla N-metyl-D-asparagianu (NMDA) otwierające dokomórkowy

kanal wapniowy. Aktywacja ta następuje pod wpływem wydzielania pod wpływem mediatorów zapalenia naturalnych agonistów receptora, w tym kwasu glutaminowego. Nadmierna aktywacja receptorów NMDA doprowadza do nieodwracalnej aktywacji lipaz, fosfolipaz, syntazy tlenu azotu, co wywołuje programowaną śmierć komórki [Lipton 1992]. Nadmierną aktywacją receptorów NMDA tłumaczy się uszkodzenie komórek nerwowych w udarze i chorobach neurodegeneracyjnych. Receptor ten odgrywa kluczową rolę w powstawaniu wszystkich chorób neurodegeneracyjnych. Aktywowane makrofagi wytwarzają również anionorodnik ponadtlenu rozpoczynający szkodliwe (w nadmiernej ilości) łańcuchowe reakcje peroksydacji lipidów uszkadzające błony biologiczne, a wtórnie kanały jonowe i przekaźnictwo nerwowe. Udział procesu peroksydacji lipidów w patogenezie otępień omówiono poprzednio [Pietras 1999]. Podkreśla się, że patologiczna i przewlekła aktywacja makrofagów jest wspólnym elementem patogenetycznym w rozwoju różnych rodzajów otępień, w tym otępienia korowego w przebiegu choroby Alzheimera i podkorowego, jakim jest np. otępienie w przebiegu AIDS [Sanders i wsp. 1998, Smits i wsp. 2000]. Wymienione powyżej prozapalne czynniki wytwarzane przez makrofagi uszkadzają również komórki glejowe (astrocyty) doprowadzając do zmniejszenia ich liczby. Ginące astrocyty wytwarzają czynniki neurotoksyczne, w tym tlenek azotu i agonistów receptorów NMDA (kwas chinolinowy, glutamaninian). Udowodniono addytywny wpływ cytotoksyczny mediatorów wytwarzanych przez makrofagi i przez astrocyty na komórki nerwowe [Simpson i wsp. 1996, Simpson 1999].

W przeciwieństwie do otępienia w chorobie Alzheimera, w otępieniu po infekcji wirusem HIV (podobnie, jak w innych otępieniach podkorowych) uszkodzeniu ulega układ dopaminergiczny odgrywający kluczową rolę w funkcjonowaniu układu pozapiramidowego i w procesach motywacyjnych [Lopez i wsp. 1999]. Uszkodzeniem

układu dopaminergicznego tłumaczy się nadwrażliwość na neuroleptyki występującą w przebiegu choroby oraz znaczną część zaburzeń motorycznych w przebiegu choroby [Lopez i wsp. 1999]. Z drugiej strony utrudnia to leczenie objawów wytwórczych występujących w przebiegu otępienia, albowiem blokada receptorów dopaminergicznych D1 i D2 przez neuroleptyki pogarsza nasilenie objawów motorycznych i wywołuje zaburzenia funkcji poznawczych i procesów motywacyjnych, w których dopamina odgrywa rolę pierwszoplanową.

Patogeneza otępienia w przebiegu infekcji wirusem HIV ma złożony i nie do końca poznany mechanizm. Próbuując usystematyzować wiedzę na ten temat należy podkreślić kluczową rolę zakażonych makrofagów migrujących do ośrodkowego układu nerwowego i odczyn zapalny indukowany przez mediatory wydzielane do mikrośrodowiska z makrofagów. Równoległym i równie ważnym procesem wydaje się być działanie niektórych białek wirusowych w indukowaniu programowanej śmierci komórki. W rezultacie dochodzi do śmierci komórek nerwowych i uszkodzenia czynności mózgu.

PRÓBY TERAPII OTĘPIENIA W PRZEBIEGU INFEKCJI WIRUSEM HIV

Leczenie otępienia w przebiegu HIV można rozpatrywać w dwóch aspektach. Pierwszy to leczenie antyretrowirusowe i jego wpływ na opóźnienie wystąpienia objawów otępienia, drugi to leczenie deficytów neuropsychologicznych i zaburzeń funkcji poznawczych. Osobnym problemem jest leczenie powikłań otępienia i zespołów nałożonych na otępienie, a więc leczenie zespołów psychotycznych w przebiegu choroby.

Leczenie zakażenia wirusem HIV ujęte jest w standardy. Od 1996 roku podaje się trzy różne leki antyretrowirusowe lub terapię wielolekową (*HAART – high active antiretroviral therapy*). Leczenie rozpoczyna się jednocześnie

nie wszystkimi lekami (podobnie, jak w leczeniu gruźlicy), ze względu na możliwość powstania lekooporności. Odwrotna transkryptaza wirusa HIV – enzym odpowiedzialny za replikację posiada właściwości mutatorowe (duża ilość błędów przy replikacji), w związku z czym powstają liczne mutacje wirusa, którym jest zakażony chory (w tym mutacje odporne na leki) [DeClercq 1994]. Istnieją różne grupy leków: nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (zydowudyna, stawudyna, didanozyna, zalcytabina, lamiwudyna, abakawir), nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (adefowir), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (newirapina, efawirens), inhibitory proteazy wirusowej (saquinawir, ritonawir, nelfinawir, amprenawir, indinawir) [DeClercq 1995]. Opracowano schematy leczenia, które dokładnie omówione są w dostępnej na rynku polskim monografii pod redakcją Gładysza [Gładysz i wsp. 2000]:

1. dwa nukleozydowe inhibitory i inhibitor proteazy (najczęściej zalecany schemat),
2. dwa inhibitory proteazy z jednym lub dwoma nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy,
3. inhibitor proteazy z nukleozydowym i nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy,
4. dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy z nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy,
5. trzy nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy,
6. inne zestawy wielolekowe, w tym program Mega-HAART.

Leczenie infekcji wirusem HIV monitoruje się pod kontrolą liczby limfocytów CD4 i ilości HIV RNA [Gładysz i wsp. 2000]. Problemem w leczeniu antyretrowirusowym AIDS jest przenikanie leków przez barierę krew-mózg. Zidowudyna osiąga stężenie w mózgu 60% wartości w surowicy, newira-

pina 45%, stawudyna 40%, abacavir 36%, didanozyna i zalcytabina po 20%, ale inne leki znacznie mniej, bądź wcale, lub nie zostały przebadane w tym kierunku. Oznacza to, że leczenie antyretrowirusowe w ośrodkowym układzie nerwowym jest utrudnione. Istnieją liczne kontrolowane prace kliniczne podsumowane przez Simpsona, potwierdzające przypuszczenie, że leczenie antyretrowirusowe opóźnia powstawanie deficytów neuropsychologicznych i wystąpienie ołepienia [Simpson 1999]. Większość cytowanych badań dotyczy zidowudyny (Retrovir) – najstarszego i najbardziej znanego inhibitora odwrotnej transkryptazy wirusa HIV. Z metaanalizy jednoznacznie wynika, że stosowanie jej opóźnia rozwój zaburzeń funkcji poznawczych i wydłuża życie chorych [Simpson 1999]. Autor ten omawia wyniki około 20 prac klinicznych, w większości których (choć nie we wszystkich!) stwierdza się korzystny wpływ terapii antyretrowirusowej na rozwój deficytów funkcji poznawczych. Na uwagę zasługuje fakt, że w każdej pracy zastosowany sposób terapii antyretrowirusowej zawsze obejmował wśród kilku leków zidowudynę [Simpson 1999]. Z drugiej strony fakt, że nie we wszystkich badaniach potwierdzono korzystny wpływ terapii antyretrowirusowej na rozwój i przebieg ołepienia pozostawia problem nadal otwarty.

Istnieją doniesienia, że antyoksydanty takie, jak dysmutaza ponadtlenkowa, tokoferol, glutation, N-acetylocysteina, flawonoidy roślinne pochodzące z miłorzębu hamują replikację wirusa HIV [Edeas i wsp. 1997]. Szczególne nadzieje wiąże się z flawonoidami, które *in vitro* są inhibitorami odwrotnej transkryptazy. Prace te pochodzą jednak z jednego ośrodka i brak potwierdzenia skuteczności antyoksydantów i flawonoidów w kontrolowanych badaniach klinicznych. Doniesienia w prasie popularnej na ten temat mogą wręcz okazać się szkodliwe z powodu zaprzestania drogiej terapii antyretrowirusowej i zastępowania jej nie przebadanymi pod tym kątem surowcami roślinnego pochodzenia! Hamujący efekt zmiataaczy reaktywnych

postaci tlenu jest jednak prawdopodobny, gdyż stres oksydacyjny odgrywa ważną rolę w patogenezie wszystkich rodzajów otępień, włączając w to otępienie w przebiegu HIV [Pietras 1999].

W roku 2000 Kristiansen i wsp. opublikowali interesującą pracę, w której udowodniają, że znany neuroleptyk pochodna tioksantenu – flupentiksol, oraz dwa leki przeciwdepresyjne: inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny – paroksetyna i femoksetyna hamują replikację wirusa HIV. Stwarza to nowe potencjalne korzyści ze stosowania tych leków psychotropowych u chorych z otępieniem wywołanym AIDS, wymagające dalszych badań laboratoryjnych i klinicznych [Kristiansen i wsp. 2000]. Z drugiej strony flupentiksol może niekorzystnie wpływać na przebieg choroby z powodu uszkodzenia dróg dopaminergicznych w przebiegu otępień podkorowych [Lopez i wsp. 1999]. Z tego też powodu objawy wytwórcze w otępieniu HIV próbuje się leczyć atypowym neuroleptykiem kłozapiną, chociaż praca, w której omówiono zagadnienie ma charakter pilotażowy [Lera i wsp. 1999].

Ostatnio wiąże się duże nadzieje z riluzonem – antagonistą receptorów NMDA [Doble 1999]. Lek ten hamując uszkodzenie komórki nerwowej wywołane nadmiernym wydzielaniem glutamianu może okazać się pomocny w otępieniu wywołanym przez wirusa HIV, podobnie jak w stwardnieniu zanikowym bocznym i innych chorobach neurodegeneracyjnych [Doble 1999].

ZAKOŃCZENIE

Otępienie wywołane wirusem HIV stanowi ważny problem w klinice chorób zakaźnych i w klinice psychiatrycznej. Narastająca częstość zakażenia sprawia, że w niedługim czasie stanie się ta choroba jedną z częstych przyczyn otępień. Zatem wiedza o tej chorobie jest niezbędna, a jej leczenie wymaga współdziałania lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, lekarza chorób zakaźnych, psy-

chiatry, neuropsychologa, specjalisty z dziedziny rehabilitacji, farmakologii zakażeń wirusowych i psychofarmakologii. Interdyscyplinarność zagadnienia, duże koszty leczenia i brak skutecznego leczenia choroby stanowią, że jednostka ta jest nowym wyzwaniem dla współczesnej medycyny.

PIŚMIENNICTWO

1. Becker JT, Caldararo R, Lopez OL, i in. Qualitative features of the memory deficit associated with HIV infection and AIDS: Cross-validation of a discriminant function classification scheme. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995; 17: 134–42.
2. Boven LA, Middel J, Verhoef J, i in. Monocyte infiltration is highly associated with loss of the tight junction protein zonula occludens in HIV-1-associated dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000; 26: 356–60.
3. Brew BJ, Pemberton L, Cunningham P, i in. Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage. *J Infect Dis* 1997; 175: 963–6.
4. Brouwers P, Belman AL, Epstein L. Central nervous system involvement: manifestations, evaluation, and pathogenesis. W: Pizzo PA, Wilfert CM, red. *Pediatric Aids*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994: 433–55.
5. Budka H. HIV – associated neuropathology. W: Gendelman HE, Lipton SA, Epstein L, Seindells S, red. *The Neurology of AIDS*. New York: Chapman & Hall; 1998: 241–60.
6. Chong YH, Lee MJ. Effect of HIV-1 gp41 peptides on secretion of beta-amyloid precursor protein in human astroglial cell line, T98G. *J Mol Neurosci* 1999; 12: 147–56.
7. DeClercq E. HIV resistance to reverse transcriptase inhibitors. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 155–69.
8. DeClercq E. Toward improved anti-HIV chemotherapy: therapeutic strategies, for interventions with HIV infections. *J Med Chem* 1995; 38: 2491–517.
9. Doble A. The role of excitotoxicity in neurodegenerative disease: implications for therapy. *Pharmacol Ther* 1999; 81: 163–221.
10. Edeas MA, Emerit I, Khalfoun Y, i in. Clastogenic factors in plasma of HIV-1 infected patients activate HIV-1 replication in vitro: inhibi-

- tion by superoxide dismutase. *Free Rad Biol Med* 1997; 23: 571–8.
11. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 535–44.
 12. Evarall IP. Neuropsychiatric aspects of HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 399–402.
 13. Gavriil ES, Cooney R, Weeks BS. Tat mediates apoptosis in vivo in the rat central nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 267: 252–6.
 14. Gładysz A, Simon K, Inglot M, i in. Współczesne leczenie HIV i AIDS. Wrocław: Wydawnictwo Volumed; 2000.
 15. Grant I, Marcotte TD, Heaton RK, i in. Neurocognitive complications of HIV disease. *Psychol Sci* 1999; 10: 191–5.
 16. Gray F, Gherardi R, Scaravilli F. The neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Brain* 1988; 111: 245–66.
 17. Jasnoski ML, Schwartz GE. A synchronous system model for health. *Am Behav Sci* 1985; 28: 468–85.
 18. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Kraków–Warszawa: Uniw. Wyd. Med. „Vesalius”, IPIŃ; 1997.
 19. Kłyszajko-Stefanowicz L. Cytobiochemia. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 1998.
 20. Kristiansen JE, Hansen JB. Inhibition of HIV replication by neuroleptic agents and their potential use in HIV infected patients with AIDS related dementia. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14: 209–13.
 21. Lera G, Zirulnik J. Pilot study with clozapine in patients with HIV-associated psychosis and drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* 1999; 14: 128–31.
 22. Lipton SA. Model of neuronal injury in AIDS: another role of NMDA receptor? *Trends Neurosci* 1992; 15: 75–80.
 23. Lopez OL, Smith G, Meltzer CC, i in. Dopamine systems in human immunodeficiency virus-associated dementia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1999; 12: 184–92.
 24. Łojek E. Zagadnienia emocjonalne w wybranych chorobach struktur podkorowych mózgu. Lublin: Wyd. Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej; 1999: 131–50.
 25. Łojek E. Neuropsychologia osób zakażonych wirusem HIV i chorych na AIDS. Warszawa: Wydawnictwo Medyk; 2001.
 26. Marder K, Liu X, Stern Y, i in. Neurologic signs and symptoms in cohort of homosexual men followed for 4,5 years. *Neurology* 1995; 45: 261–7.
 27. Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuitry and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry* 1994; 6: 358–70.
 28. Nasierowski T, Bogucka A, Matsumoto H. Zaburzenia psychiczne w przebiegu AIDS. Czy istnieje psychoza HIV? *Psychiatr Pol* 1991; 25: 56–66.
 29. Nasierowski T, Matsumoto H. Nadążyć za HIV. Nowe doniesienia na temat patofizjologii i leczenia zaburzeń psychicznych w przebiegu AIDS. *Psychiatr Pol* 1997; 31: 197–210.
 30. Nasierowski T, Kamińska-Kopicz E. Zaburzenia psychiczne a deprywacja sensoryczna w przebiegu AIDS. Opis przypadku. *Psychiatr Pol* 1997; 31: 211–4.
 31. Osiejuk-Łojek E, Marcopulos BA. Zaburzenia neuropsychologiczne w infekcji wirusem HIV i AIDS. W: Związek mózg–zachowanie w ujęciu neuropsychologii klinicznej. Lublin: Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej; 1997: 247–68.
 32. Patel CA, Mukhtar M, Pomerantz RJ. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces apoptosis in human neuronal cells. *J Virol* 2000; 74: 9717–26.
 33. Persidsky Y, Zheng J, Miller D, i in. Mononuclear phagocytes mediate blood-brain barrier compromise and neuronal injury during HIV-1-associated dementia. *J Leuko Biol* 2000; 68: 413–22.
 34. Pietras T. Udział procesu peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w patogeniezie zespołów otepiennych. *Post Psychiatr Neurol* 1999; 8: 419–30.
 35. Price RW, Brew BJ. The AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 1988; 158: 1079–83.
 36. Rogowska-Szadkowska D. Sposoby zmniejszenia ryzyka zakażenia i postępowanie po kontakcie z wirusem HIV. Szczecin: SWA Ottonianum; 1999.
 37. Sanders VJ, Pittman CA, White MG, i in. Chemokines and receptors in HIV encephalitis. *AIDS* 1998; 12: 1021–6.
 38. Schmahmann JD. The cerebral contribution to higher function. *Arch Neurol* 1991; 48: 1178–87.
 39. Selnes OA, Jacobson L, Machado AM, i in. Normative data for a brief neuropsychological screening battery. Multicenter AIDS Cohort Study. *Percept Mot Skills* 1991; 73: 539–50.
 40. Selnes OA, McArthur JC, Royal W, i in. HIV-1 infection and intravenous drug use: longitudinal

- neuropsychological evaluation of asymptomatic subjects. *Neurology* 1992; 42: 1924–30.
41. Selnes OA, Galai N, Bacellar H, i in. Cognitive performance after progression to AIDS: a longitudinal study from the multicenter AIDS cohort study. *Neurology* 1995; 45: 267–75.
 42. Simpson DM, Berger JR. Neurologic manifestation of HIV infection. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1363–94.
 43. Simpson DM. Human immunodeficiency virus-associated dementia: review of pathogenesis, prophylaxis, and treatment studies of zidovudine therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 19–34.
 44. Smits HA, Boven LA, Pereira CF, i in. Role of macrophage activation in the pathogenesis of Alzheimer's disease and human immunodeficiency virus type-1 associated dementia. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 469–70.
 45. Stout JC, Salmon DP, Butters N, i in. Decline in working memory associated with HIV infection. *Psychol Med* 1995; 25: 1221–32.
 46. Stout JC, Ellis RJ, Jernigan TL, i in. Progressive cerebral volume loss in human immunodeficiency virus infection. A longitudinal volumetric magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 1998; 55: 161–8.
 47. Suarez SV, Stankoff B, Conquy L, i in. Similar subcortical pattern of cognitive impairment in AIDS patients with and without dementia. *Eur J Neurol* 2000; 7: 151–8.
 48. Vallar G. Current methodological issues in human neuropsychology. W: Boller F, Grafman J, red. *Handbook of neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier; 1991: 343–78.
 49. White DA, Heaton RK, Monsch AU. Neuropsychological studies of asymptomatic human immunodeficiency virus-type-1 infected individuals. *J Int Neuropsychol Soc* 1995; 1: 304–15.
 50. Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA, i in. Cellular localisation of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immune deficiency syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 7089–93.

*Adres: Dr Tadeusz Pietras, Klinika Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej,
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel. 6787505, fax: 6782129*