



La Demencia Asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido y la Hipótesis Dopaminérgica

AUTORES:

Oscar L. López, M.D.
James T. Becker, Ph.D.

Neuropsychology Research Program
Departments of Neurology and Psychiatry
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania, U.S.A.

Oscar L. Lopez, M.D.
Neuropsychology Research Program
3600 Forbes Ave., Suite 502
Pittsburgh, PA 15213
U.S.A.

E-MAIL: Lopezol@msx.upmc.edu

ÍNDICE:

1. [Introducción](#)
2. [Trastornos Neuropsiquiátricos asociados al VHI](#)
3. [Demencia asociada al VHI](#)
4. [Síntomas psiquiátricos](#)
5. [Neuroradiología](#)
6. [Características neuropatológicas](#)
7. [La hipótesis dopaminérgica](#)
8. [Tratamiento](#)
9. [Bibliografía](#)

I. Introducción

El virus humano de inmunodeficiencia (VHI) es un retrovirus que causa un proceso citolítico en la población de linfocitos T. El mecanismo exacto de este proceso no está completamente dilucidado, aunque está reconocido que el receptor CD4+ es el principal blanco del VHI. Lo que conduce a una supresión del sistema inmunitario con el consiguiente desarrollo de infecciones latentes y oportunistas. Una de las características más importantes del VHI es que puede replicarse dentro del sistema nervioso

central (CNS). Por lo tanto las manifestaciones neurológicas del mismo pueden ser la causa de una afectación focal o difusa del CNS, ya sea causada por el VHI o por infecciones oportunistas (1). Estudios post-mortem han encontrado que un 80%-90% de los infectados por el VHI tenían evidencia de daño en el SNC (2, 3). En este capítulo se describen las características de la demencia asociada al VHI (D-VHI) y se discute la hipótesis de la vulnerabilidad del sistema dopamigérgico al VHI.

II. Características Neuropsiquiátricas

Desde el comienzo de la epidemia se observó que algunos pacientes desarrollaban una triada compuesta por entecimiento motor, lentitud en procesos mentales y apatía. A esto se lo demoninó Complejo SIDA-Demencia (AIDS-dementia complex) (2). El CDC también elaboró una serie de criterios diagnósticos para caracterizar la encefalopatía asociada al VHI (4). Sin embargo estudios más recientes han establecido que existen dos tipos de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la infección por el VHI (5).

1. Demencia asociada al VHI (D-VHI): Este es un síndrome más severo con un importante deterioro en las actividades de la vida diaria.

2. Deterioro cognoscitivo mínimo: Este es un síndrome menos severo, el cual es frecuentemente identificado con exámenes neuropsicológicos y tiene un menor efecto en el deterioro de las actividades de la vida diaria.

La American Academy of Neurology AIDS Task Force (6) ha desarrollado una serie de diagnósticos clínicos que intentan abarcar todo el espectro de trastornos neuropsiquiátricos que se observan en la infección por el VHI. Estos criterios proponen el nombre de *Complejo demencial asociado al VHI* al síndrome cognoscitivo/motor que afecta severamente las actividades de la vida diaria. Para los casos menos severos, en donde no hay mayor afectación de las actividades de la vida diaria pero con deterioro cognoscitivo se propuso el nombre de *Trastorno cognoscitivo/motor mínimo asociado al VHI*.

Uno de los problemas actuales en el estudio de la D-VHI es poca información que tenemos con respecto al curso natural de este síndrome. Desde ya se ha progresado significativamente dicotomizando este proceso en un claro síndrome demencial y en un trastorno neuropsicológico mínimo y toda la información científica disponible está por lo general centrada alrededor de estos dos extremos del espectro clínico. Además, es importante destacar que no todos los pacientes con el síndrome cognoscitivo mínimo progresan a una D-VHI.

III. Demencia asociada al VHI

Prevalencia: La prevalencia de la D-VHI se ha estimado entre 6-30% en adultos con SIDA (7-9). La introducción de las terapias antivirales y una mejor definición de la D-VHI podrían explicar las discrepancias entre estudios sobre prevalencia hechos al comienzo de la epidemia (2) y reportes más recientes (10, 11).

Factores de riesgo: Los factores de riesgo más importantes son: anemia y peso corporal antes de desarrollar SIDA. Lo que sugiere que los individuos más enfermos son los que tienen mayor riesgo de desarrollar demencia (12). Estudios recientes han mostrado que pacientes con una elevada carga viral (por ej. VHI ARN >30.000 copias/ml) también tienen un elevado riesgo de desarrollar la D-VHI.

Síntomas clínicos: El aspecto más importante de la D-VHI es un deterioro cognoscitivo progresivo. En estadios tempranos estos pacientes manifiestan dificultad para coordinar tareas rutinarias. Progresivamente los pacientes van desarrollando apatía, síntomas depresivos, un moderado a severo entecimiento psicomotor, dificultad en la concentración, y un deterioro de las funciones mnésicas (2, 13, 14). A medida que la D-VHI progresa los problemas con la memoria son más severos, el paciente está más lento y desarrolla trastornos del lenguaje. Este síndrome cognoscitivo-motor es similar al observado en otras demencias subcorticales como la enfermedad de Parkinson y la de Huntington. El estadio terminal se caracteriza por un deterioro neuropsicológico global y un entecimiento severo. La D-VHI tiene un curso relativamente rápido que lleva al individuo a la muerte en pocos meses. La media de supervivencia es de seis meses desde el momento que se ha hecho el diagnóstico (15).

Características neuropsicológicas: La D-VHI es un síndrome que comprende síntomas y signos neurológicos, psiquiátricos y neuropsicológicos. Sin embargo la manifestación neuropsicológica es considerada la pieza fundamental de este síndrome. Por lo general se recomienda usar baterías neuropsicológicas que abarquen todas las áreas cognitivas (16). De esta manera se aumenta la sensibilidad para detectar deterioros mínimos, se puede tener un mejor patrón del deterioro cognoscitivo y se puede establecer una mejor relación con problemas médicos y psicosociales concomitantes (17). Además se sugiere que en pacientes que presentan graves cuadros de debilidad física el tiempo de testeo sea breve. Por lo tanto el *National Institute of Mental Health* ha propuesto una batería neuropsicológica que abarca la mayoría de las áreas cognitivas y otra más corta para los casos donde no se pueda usar la batería principal (16).

Los tests de velocidad psicomotriz y flexibilidad mental son los más sensitivos para detectar el proceso demencial. A diferencia de otros criterios clínicos para demencia (por ej., DSM-IV, ICD-10) (18, 19) *los pacientes con la D-VHI no necesitan tener un deterioro de la memoria* (20). No obstante la memoria puede estar afectada en estadios tempranos. Por lo general la memoria verbal (recuerdo de palabras) está afectada con una relativa preservación del reconocimiento de información verbal y no verbal (reconocen imágenes o palabras escritas previamente mostradas) (21-23). Además se ha descrito una alteración temprana de la memoria procedimental motora usando el *Rotor Pursuit Test* (16, 24).

Como se dijo previamente la característica neuropsicológica más importante de los pacientes infectados con el VHI ya sea con o sin SIDA es el enlentecimiento de los procesos de información mental (24-26), con una relativa preservación de los procesos de conceptualización y planeamiento. Esto es el resultado de una degeneración de las fibras aferentes que se proyectan desde los ganglios de la base a la corteza frontal lo que resulta en una desconexión frontal-subcortical. A medida que la infección progresa estos pacientes desarrollan alteraciones visuoespaciales, visuoconstructivas, de concentración simple y de la *working memory* (5, 14, 27). Los tests de lenguaje se hallan alterados en estadios terminales.

Características neurológicas: El deterioro cognoscitivo va asociado con signos neurológicos como hiperreflexia, alteración de los movimientos oculares, aumento del tono muscular, clonus, temblores, ataxia, mioclonías, incontinencia fecal y urinaria y convulsiones (2, 13).

Factores que influyen en el curso clínico: Se ha demostrado que pacientes con la D-VHI con antecedentes de drogadicción y uso de drogas endovenosas, factores raciales y una baja cuenta de células CD4+ tienen un curso más rápido que aquellos pacientes sin estas características (28). Además se vio que los pacientes con mayor enlentecimiento mental progresaban más rápido. Aquellos que en los cuales el curso de la D-VHI era lento o no progresaba tenían una menor cantidad de macrófagos activados en los ganglios de la base y en la corteza prefrontal.

IV. Características psiquiátricas

Delirio: El delirio es la manifestación psiquiátrica más común de la infección por el VHI en pacientes hospitalizados (29), y en especial en la D-VHI. Se caracteriza por un estado confusional de comienzo brusco, agitación, trastornos en la concentración y un lenguaje incoherente. Puede ser causado uno o varios problemas médicos tales como infecciones oportunistas, reacción tóxica a la medicación, desordenes metabólicos o una lesión primaria en el SNC.

Depresión: Estados depresivos han sido descritos hasta en un 76% de los pacientes con la infección por el VHI y depresión mayor en un 10-15% (30-32). El VHI afecta estructuras corticales y subcorticales que participan en la modulación del afecto por lo tanto la presencia de depresión no sería solamente una reacción emocional a la enfermedad sino una manifestación de la acción del VHI en el SNC (33).

Psicosis: Síntomas psicóticos (ideas delirantes y alucinaciones) son raros en pacientes con el VHI (34) y su etiología es difícil de establecer. Síntomas psicóticos por lo general aparecen en el contexto de delirio y estadios terminales de la D-VHI o como síntomas asociados a esquizofrenia, estados paranoides, depresión con características psicóticas o como una reacción psicótica breve reactiva a un alto grado de stress.

Mania: Mania se a descrito en varios pacientes con el VHI (35-37). El mayor problema metodológico en el estudio de la mania en la infección por el VHI es que el comienzo de la infección (por ej., 20-45 años) es coincidente con la edad en que aparecen la mayoría de los trastornos afectivos en la población en general. Sin embargo se ha notado que existe una relación entre mania y el VHI. La presencia de mania en un paciente con el VHI es considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de la D-VHI (38). Pacientes con mania pueden presentar un hiperdensidad difusa de las meninges en estudios con resonancia magnetica cerebral, lo que indicaría la presencia de un proceso inflamatorio (37). Asi mismo el uso de agentes antivirales (por ej., AZT, ddI) pueden causar mania.

V. Neuroradiología

Los estudios radiológicos son fundamentales en el diagnóstico diferencial de la D-VHI ya que pueden identificar lesiones por infecciones oportunistas, linfomas cerebrales o accidentes cerebrovasculares.

Tomografía computarizada (TC) y Resonancia Nuclear Magnética (RNM): Estudios con TC y RNM han mostrado que pacientes con el VHI tienen un mayor grado de atrofia cerebral central y de lesiones de sustancia blanca que los controles seronegativos (39-41). Estudios recientes en pacientes con la D-VHI han mostrado una reducción específica en el tamaño del los ganglios de la base y de la corteza cerebral posterior como así también una generalizada reducción de la sustancia blanca (42).

Tomografía por emisión de fotones (SPECT) y Tomografía por emisión de positrones (PET): Estos métodos por lo general no están al alcance de todos los médicos tratantes y su interpretación y cuantificación es difícil porque los adictos a la cocaína pueden presentar imágenes similares a las que se observa en la infección por el VHI. A pesar de ello se han hecho estudios sumamente interesantes con PET. Estos estudios muestran que pacientes con D-VHI tienen un hipermetabolismo subcortical en estadios tempranos y un hipometabolismo cortical y subcortical en estadios tardios (43). Las imágenes observadas en el PET se normalizan con terapia antiviral (44).

Resonancia magnetica espectroscopica (RMe): Existen varios estudios hechos con RMe que han mostrado una reducción del N-acetil-aspartato (NAA) en la sustancia gris de pacientes con el VHI, lo que indicaría un daño neuronal (45-47). También se ha visto disminuido el índice NAA/colina en regiones subcorticales (tálamo y núcleo lenticular) (48) y corticales (lóbulos parietales y occipitales) (45) en pacientes con y sin deterioro cognoscitivo. A pesar de que los estudios hechos con RMe confirman el compromiso de regiones subcorticales en la infección por el VHI todavía no sabemos si estas alteraciones representan un marcador temprano de la D-VHI.

VI. Características neuropatológicas

El VHI tiene una tendencia a invadir áreas subcorticales del SNC. Kure (49) demostró que la mayor concentración de gp41 estaba en el globo pálido, tálamo, cuerpo estriado y núcleo dentado. Además se ha encontrado una pérdida de neuronas y sinapsis y simplificación de dendritas en áreas del neocórtex, especialmente el lóbulo frontal (50, 51, 52). Este tropismo por áreas frontales-subcorticales podría explicar el patrón de déficit en la atención y memoria, dificultad para ejecutar tareas mentales complejas y un enlentecimiento en los procesos de información mental que se observan en individuos con el VHI.

La relación entre los hallazgos neuropatológicos y la D-VHI no son tan claros como en otras demencias. La presencia de células gigantes multinucleadas son sensitivas pero no específicas para el diagnóstico de la D-VHI. Esto significa que también pueden estar en el SNC de pacientes que no tienen D-VHI. Por el contrario el diagnóstico de encefalitis por el VHI parece ser sensitivo y específico. Si usamos la carga viral en el SNC como marcador diagnóstico se puede diagnosticar con certeza el 90% de los pacientes con D-VHI (52).

Otro mecanismo de daño neuronal parece ser consecuencia de neurotoxinas liberadas por los macrófagos activados o infectados dentro del SNC o fuera del mismo pero que pueden cruzar la barrera hematoencefálica (53, 54). Las citocinas liberadas por el VHI tienen un rol fundamental en este proceso de daño cerebral. Altos niveles de citocinas como la interleukina-1-beta, interleukina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa están presentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con SIDA (55). La interleukina-1-beta y el factor tumoral alfa producen astrocitosis, y este último aumenta la permeabilidad

de la barrera hematoencefálica y produce daño a oligodendrocitos *in vitro* (56, 57). Lipton ha sugerido que una activación de los canales de calcio juegan un papel fundamental en el daño celular en la infección por el VHI (55). Las toxinas sintetizadas por los macrófagos estimularían los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), lo que llevaría a una entrada excesiva de calcio a la célula con su consiguiente destrucción. Este proceso liberaría glutamato, el cual volvería a activar al receptor NMDA y así el ciclo continuaría produciendo un daño neuronal irreversible.

VII. La hipótesis dopamigérgica

Debido a que el VHI tiende a invadir estructuras subcorticales y la D-VHI tiene una gran similitud con las llamadas demencias subcorticales (por ej. Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, Parálisis supranuclear progresiva) (58, 59) ha conducido a varios investigadores a elaborar una hipótesis dopaminérgica como el eje central en la etiología de los síntomas asociados a la D-VHI (60).

Debido a que las neuronas dopaminérgicas se afectan en estadios tempranos de infección se cree que estas tendrían una mayor vulnerabilidad al VHI (61). Se han detectado niveles bajos de dopamina en el LCR de pacientes con o sin D-VHI (61) y estudios neuropatológicos han encontrado una disminución de dopamina y del ácido homovanílico (AHV) en el núcleo caudado de pacientes con SIDA (62). En pacientes con D-VHI en estadios tempranos se ha visto una fluctuación de los niveles de dopamina y del metabolito de la norepinefrina llamado metoxi-hidroxi-fenil-glicol en el LCR, con una disminución del AHV en estadios avanzados lo que indica una reducción de neuronas dopamigérgicas. Es importante destacar que los niveles de serotonina permanecen relativamente intactos durante el curso de la infección (63).

Existen una serie de manifestaciones clínicas que sustentan esta vulnerabilidad selectiva del sistema dopaminérgico al VHI. Por ejemplo, pacientes con SIDA que manifiestan síntomas psicóticos tienen una mayor tendencia a desarrollar parkinsonismo cuando se los trata con medicación neuroléptica que los pacientes psiquiátricos sin la infección por el VHI (64, 65), incluso cuando los neurolépticos son usados como antieméticos (66). Factor y colaboradores describieron un paciente con la D-VHI con síntomas psicóticos que fue tratado con una dosis baja de neurolépticos y desarrollo rigidez y distonia (67). Estos continuaron a pesar que se interrumpió el tratamiento. La autopsia de este paciente mostró una encefalitis generalizada y una marcada pérdida de neuronas en el globo pálido.

VIII. Tratamiento

Para poder inhibir la replicación viral en el CNS las drogas antivirales tienen que cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) y llegar a una adecuada concentración en el LCR. La droga más común para el tratamiento de la D-VHI es la azidotimidina (AZT). La AZT es un nucleósido antagonista de la transcriptasa inversa que penetra eficazmente la BHE y antagoniza la replicación del VHI en los macrófagos. El uso de AZT mejora el rendimiento neuropsicológico y las imágenes del PET. Se cree que la AZT ha tenido un efecto profiláctico en el desarrollo de la D-VHI lo que podría explicar la caída en su prevalencia desde 53% antes de que la AZT estuviera disponible a un 10% en estudios recientes (11).

La eficacia de otros agentes antivirales es incierta. La di-deoxi-inosina (ddI) aparentemente mejora las funciones cognitivas en niños pero no en adultos. La reciente introducción de los inhibidores de las proteasas (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir) en el tratamiento de la infección por el VHI abre nuevas perspectivas en el tratamiento para la D-VHI. A pesar de que parece haber una respuesta positiva cuando los inhibidores de las proteasas son administrados en combinación con AZT todavía no hay estudios que puedan demostrar su eficacia en la D-VHI a largo plazo.

Se han usado drogas específicamente orientadas a mejorar la sintomatología de la D-VHI y tienen una relación especial con el sistema dopaminérgico. Se ha demostrado que la selegilina que es un inhibidor de la mono-amino oxidasa B que mejora las funciones intelectuales en pacientes con la D-VHI (68). La selegilina es una droga comúnmente usada para tratar a la enfermedad de Parkinson y se cree que retarda el metabolismo de la dopamina y también puede tener un efecto neuroprotector. Los psicoestimulantes como las anfetaminas y el metilfenidato se los ha usado en pacientes con la infección por el VHI para mejorar su rendimiento neuropsicológico (69, 70). Estas drogas incrementan la liberación de dopamina en el cuerpo estriado (71, 72) y por lo tanto podrían mejorar la disfunción cortico-subcortical. Todavía no hay estudios doble ciego hechos en pacientes con la D-VHI.

Además existen drogas experimentales para el tratamiento de la D-VHI que están orientadas a obtener un efecto neuroprotector y no antiviral. Entre ellas podemos mencionar a los bloqueadores de citocinas como la pentoxifilina (73), bloqueadores de los canales de calcio como la nimodipina (74), antagonistas de los receptores NMDA como la memantina (75) y péptidos (como el péptido T) que bloquean la toxicidad causada por el gp120 (76).

Bibliografía

1. Levy RM, Berger JR. HIV and HTLV infections of the nervous system. In: Tyler KL, Martin JB, eds. *Infectious diseases of the central nervous system*. Philadelphia: F.A. Davis Co., 1993:47-75.
2. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986;19:517-524.
3. Gray F, Gherardi R, Scaravilli F. The neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Brain* 1988;111:245-266.
4. CDC. Revision of the CDC surveillance case definition for Acquired immunodeficiency syndrome. *Morbidity & Mortality Weekly* 1987;36(suppl 1S):3-15.
5. Grant I, Martin A. Neurocognitive disorders associated with HIV infection. In: Grant I, Martin A, eds. *Neuropsychology of HIV Infection*. New York: Oxford University Press, 1994:3-20.
6. AAN. Nomenclature and research case definitions for the neurological manifestations of human immunodeficiency virus type-1 infection. *Neurology* 1991;41:778-785.
7. McArthur J. Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine* 1987;66:407-437.
8. Qureshi AI, Hanson DL, Jones JL, Jansses RS. Estimation of the temporal probability of human immunodeficiency virus (HIV) dementia after risk stratification for HIV-infected persons. *Neurology* 1998;50:392-397.
9. Childs Ea, Lyles RH, Selnes OA, et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes as predictive markers for HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology* In Press.
10. McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, et al. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. *Neurology* 1993;43:2245-2253.
11. Portegies P, de Gans J, Lange JM, et al. Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment. *Brit Med J* 1989;299:819-821.
12. McArthur JC. Neurological and neuropathological manifestations of HIV infection. In: Grant I, Martin A, eds. *Neuropsychology of HIV Infection*. New York: Oxford University Press, 1994:56-107.
13. Price RW, Brew B, Sidtis J, Rosenblum M, Scheck AC, Cleary P. The brain in AIDS: Central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science* 1988;239:586-592.
14. Heaton RK, Grant I, Butters N, et al. The HNRC 500: Neuropsychology of HIV infection at different disease stages. *J Intl Neuropsychological Soc* 1995;1:231-251.
15. Price RW, Brew BJ. The AIDS dementia complex. *Journal of Infectious Diseases* 1988;158:1079-1083.
16. Butters N, Grant I, Haxby J. Assessment of AIDS-related cognitive changes: Recommendations of the NIMH workshop on neuropsychological assessment approaches. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990;12:963-968.

17. Selnes OA, Miller EN. Development of a screening battery for HIV-related cognitive impairment: The MACS experience. In: Grant I, Martin A, eds. *Neuropsychology of HIV Infection*. New York: Oxford University Press, 1994:176-190.
18. APA. *DSM-IV: Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
19. WHO. *The neurological adaptation of the International Classification of Diseases (ICD-10NA)*. Geneva: World Health Organization, 1991:
20. Becker JT, Martin A, Lopez OL. The dementias and AIDS. In: Grant I, Martin A, eds. *Neuropsychology of HIV Infection*. New York: Oxford University Press, 1994:133-145.
21. Collier AC, Marra C, Coombs RW. Central nervous system manifestations in Human Immunodeficiency Virus infection without AIDS. *JAIDS* 1992;5(3):229-241.
22. Becker JT, Sanchez J, Dew MA, Lopez OL, Dorst SK, Banks G. Neuropsychological abnormalities among HIV-infected individuals in a community-based sample. *Neuropsychology* 1997;11(4):592-601.
23. Lopez OL, Becker JT, Dew MA, Banks G, Dorst S. Speech motor control disorder after HIV infection. *Neurology* 1994;44:2187-2189.
24. Martin A, Heyes MP, Salazar AM, Law WA, Williams J. Impaired motor-skill learning, slowed reaction time, and elevated cerebrospinal-fluid quinolinic acid in a subgroup of HIV-infected individuals. *Neuropsychology* 1993;7(2):149-157.
25. Martin WRW, Clark C, Ammann W, Stoessel AJ, Shtybel W, Hayden MR. Cortical glucose metabolism in Huntington's disease. *Neurology* 1992;42:223-229.
26. Martin EM, Pitrak DL, Pursell KJ, Andersen BR, Mullane KM, Novak RM. Information processing and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *J Int Neuropsychol Soc* 1998;4(4):329-335.
27. Bornstein RA, Nasrallah HA, Para MF, Whitacre CC, Fass RJ. Change in neuropsychological performance in asymptomatic HIV infection: 1-year follow-up. *AIDS* 1993;7(12):1607-1611.
28. Bouwman FH, Skolasky RL, Hes D, et al. Variable progression of HIV-associated dementia. *Neurology* 1998;50:1814-1820.
29. Maj M, Starace F, Sartorius N. *Mental disorders in HIV-1 infection and AIDS*. Seattle: Hogrefe & Huber, 1993. (Sartorius N, Prilipko LL, eds. WHO Expert Series on Biological Psychiatry; vol 5).
30. Atkinson JH, Grant I, Kennedy CJ. Prevalence of psychiatric disorder among men infected with human immunodeficiency virus. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:859-864.
31. Maj M, Satz P, Janssen R, et al. WHO Neuropsychiatric AIDS Study, Cross Sectional Phase II. *Arch Gen Psychiat* 1994;51:51-61.
32. Dew MA, Becker JT, Sanchez J, et al. Prevalence and predictors of depressive, anxiety, and substance use disorders in HIV -infected and -uninfected men: A longitudinal evaluation. *Psychol Med* 1997;27:395-409.
33. Zorrilla EP, McKay JR, Luborsky L, Schmidt K. Relation of stressors and depressive symptoms to clinical progression of viral illness. *Am J Psychiatry* 1996;153(5):626-635.
34. Busch KA. Psychotic states in human immunodeficiency virus illness. *Current Opinion in Psychiatry* 1989;2:3-6.

35. Kermani EJ, Borod JC, Brown PH, Tunnel G. New psychopathological findings in AIDS: Case report. *J Clin Psychiatry* 1985;46:240-241.
36. Boccellari A, Dilley JW, Shore MD. Neuropsychiatric aspects of AIDS dementia complex: A report on a clinical series. *Neurotoxicology* 1988;9:381-390.
37. Kieburtz K, Zettelmaier AG, Ketonen L, Tuite M, Caine EC. Manic syndrome in AIDS. *Am J Psychiatry* 1991;148:1068-1070.
38. Lyketsos CG, Hoover DR, Guccione M, et al. Depressive symptoms as predictors of medical outcomes in HIV infection. *JAMA* 1993;270(21):2563-2567.
39. Gelman BB, Guinto FC. Morphometry, histopathology, and tomography of cerebral atrophy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1992;32:31-40.
40. Dal Pan JG, McArthur J, Aylward E, et al. Patterns of cerebral atrophy in HIV1-infected individuals: results of a quantitative MRI analysis. *Neurology* 1992;42:2125-2130.
41. Jakobsen J, Gyldensted C, Brun B, Bruhn P, Helweg-Larsen S, Arlien-Soborg P. Cerebral ventricular enlargement relates to neuropsychological measures in unselected AIDS patients. *Acta Neurol Scand* 1989;79:59-62.
42. Aylward EH, Brettschneider PD, McArthur JC, et al. Magnetic resonance imaging measurement of gray matter volume reductions in HIV dementia. *Am J Psychiatry* 1995;152:987-994.
43. Rottenberg D, Moeller J, Strother S. The metabolic pathology of the AIDS dementia complex. *Ann Neurol* 1987;22:700-706.
44. Yarchoan R, Berg G, Brouwers P. Response of human immunodeficiency virus-associated neurological disease to 3'-azido-3'-deoxythymidine. *Lancet* 1987;i(132-135).
45. Chong WK, Paley M, Wilkinson ID. Localized cerebral proton MR spectroscopy in HIV infection and AIDS. *Am J Neuroradiology* 1994;15(1):21-25.
46. Meyerhoff DJ, MacKay S, Bachman L. Reduced brain N-acetylaspartate in cognitively impaired human immunodeficiency virus-seropositive individuals suggests neuronal loss: In vivo 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology* 1993;43:509-515.
47. Harrison MJG, Newman SP, Hall-Craggs MA, et al. Evidence of CNS impairment in HIV infection: clinical, neuropsychological, EEG and MRI/MRS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:301-307.
48. Meyerhoff DJ, Bloomer C, Neilson-Bohlman L, Norman D, Fein G, Weiner MW. The regional pattern of brain white matter NAA reductions in HIV infection is associated with the severity of cognitive impairment. *International Society of Magnetic Resonance Fifth Annual Meeting* 1997;1:292.
49. Kure K, Weidenheim KM, Lyman WD, Dickson DW. Morphology and distribution of HIV-1 gp41-positive microglia in subacute AIDS encephalitis. *Acta Neuropathol* 1990;80:393-400.
50. Everall I, Luthert P, Lantos P. Neuronal loss in the frontal cortex in HIV infection. *Lancet* 1991;337:1119-1121.
51. Ketzler S, Weis S, Haug H, Budka H. Loss of neurons in the frontal cortex in AIDS brains. *Acta Neuropathol* 1990;80:92-94.
52. Wiley CA, Masliah E, Morey M, et al. Neocortical damage during HIV infection. *Ann Neurol* 1991;29:651-657.

53. Power C, Kong PA, Crawford TO, et al. Cerebral white matter changes in acquired immunodeficiency syndrome dementia: Alterations of the blood-brain barrier. *Ann Neurol* 1993;34:339-350.
54. Giulian D, Vaca K, Noonan CA. Secretion of neurotoxins by mononuclear phagocytes infected with HIV-1. *Science* 1990;250:1593-1596.
55. Lipton SA, Gendelman HE. Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *New Eng J Med* 1995;332:934-940.
56. Robbins DS, Shirazi Y, Drysdale BE, Liebermann A, Shin HS, Shin ML. Production of cytotoxic factor for oligodendrocytes by stimulated astrocytes. *Journal of Immunology* 1987;139:2593-2597.
57. Tyor WR, Glass JD, Griffin JW, et al. Cytokine expression in the brain during AIDS. *Ann Neurol* 1992;31:349-360.
58. Albert ML, Feldman RG, Willis AL. "The subcortical dementia" of progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1974;37:121-130.
59. Cummings JL, Benson DF. Subcortical dementia: Review of an emerging concept. *Arch Neurol* 1984;41:874-879.
60. Kieburtz KD, Epstein LG, Gelbard HA, Greenamyre JT. Excitotoxicity and dopaminergic dysfunction in the Acquired Immunodeficiency Syndrome Dementia COMplex. *Arch Neurol* 1991;48:1281-1284.
61. Berger JR, Kumar M, Kumar A, Fernandez JB, Levin B. Cerebrospinal fluid dopamine in HIV-1 infection. *AIDS* 1994;8(1):67-71.
62. Sardar AM, Czudek C, Reynolds GP. Dopamine deficits in the brain: the neurochemical basis of parkinsonian symptoms in AIDS. *Neuroreport* 1996;7(4):910-912.
63. Larsson M, Hagberg L, Forsman A, Nokrans G. Monoaminergic transmitter systems during HIV infection, Abstract #MB2018. *Int Conf AIDS* 1991;7(1):186.
64. Hriso E, Kuhn T, Masdeu JC, Grundman M. Extrapyrmidal symptoms due to dopamine-blocking agents in patients with AIDS encephalopathy. *Am J Psychiatry* 1991;148(11):1558-1561.
65. Mirsattari SM. Parkinsonism with HIV infection. *Mov Disord* 1998;13(4):684-689.
66. Swenson JR, Erman M, Labelle J, Dimsdale JE. Extrapyrmidal reactions. Neuropsychiatric mimics in patients with AIDS. *Gen Hosp Psychiatry* 1989;11(4):248-253.
67. Factor SA, Podskalny GD, Barron KD. Persistent neuroleptic-induced rigidity and dystonia in AIDS dementia complex: A clinico-pathological case report. *Journal of the Neurological Sciences* 1994;127(1):114-120.
68. Dana Consortium on the Therapy of HIV Dementia and Related Cognitive Disorders. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of deprenyl and thioctic acid in human immunodeficiency virus-associated cognitive impairment. *Neurology* 1998;50:645-651.
69. Fernandez F, Adams F, Levy JK, Holmes VF, Neidhart M, Mansell PW. Cognitive impairment due to AIDS-related complex and its response to psychostimulants. *Psychosomatics* 1988;29(1):38-46.
70. Angrist B, d'Hollosy M, Sanfilippo M, et al. Central nervous system stimulants as symptomatic treatments for AIDS-related neuropsychiatric impairment. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(4):268-272.

71. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, et al. SPECT imaging of striatal dopamine release after amphetamine challenge. *J Nucl Med* 1995;36(7):1182-1190.
72. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Effects of methylphenidate on regional brain glucose metabolism in humans: relationship to dopamine D2 receptors. *Am J Psychiatry* 1997;154(1):50-55.
73. Heinkelein M, Schneider-Schaulies J, Walker BD, Jassoy C. Inhibition of cytotoxicity and cytokine release of CD8+ HIV-specific cytotoxic T lymphocytes by pentoxifylline. *JAIDS* 1995;10:417-424.
74. Dreyer EB, Kaiser PK, Offermann JT, Lipton SA. HIV-1 coat protein neurotoxicity prevented by calcium channel antagonists. *Science* 1990;248(364-367).
75. Lipton SA. Memantine prevents HIV coat protein-induced neuronal injury in vitro. *Neurology* 1992;42:1403-1405.
76. Bridge P, Linde R, Ollo C, Mayer K. Neuropsychological results of control HIV-1 trial of peptide T. VII International Conference on AIDS. Florence, 1991:ThBP 237.