



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE**

HAND: disturbi neurocognitivi associati al virus HIV

Relatrice:

Chiar.ma Prof.ssa. ANNALISA PELOSI

Correlatrice:

Chiar.ma Prof.ssa OLIMPIA PINO

Laureanda:

GIULIA PICCHIONI

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

Sommario

ABSTRACT	5
INTRODUZIONE	7
LE DEMENZE	9
1.1.1 Classificazione e diagnosi	11
1.1.2 Demenze neurodegenerative.....	13
1.1.3 Demenze non neurodegenerative.....	14
HAND	17
2.1 HIV	17
2.2 HIV-Associated Neurocognitive Disorders	20
2.4 NEUROTOSSICITÀ DELLA cART	31
TRATTAMENTO	35
3.1 Trattamenti non farmacologici	35
3.2 CCT	42
DISCUSSIONE	45
CONCLUSIONI	50
BIBLIOGRAFIA	51

ABSTRACT

I disturbi neurocognitivi associati all'HIV (HAND) sono una comune conseguenza del virus. In questo lavoro, dopo un'introduzione sulle demenze, si è voluto confermare attraverso articoli e meta analisi recenti, l'importanza di inserire anche i trattamenti non farmacologici nelle terapie standard dei pazienti sieropositivi con HAND. Infatti, la terapia cART (terapia antiretrovirale di combinazione), ad oggi quella farmacologica di riferimento, ha effetti neurotossici comprovati che si vanno a sommare a quelli primari causati dal virus sul SNC (sistema nervoso centrale). Vengono riportati i risultati di varie tecniche di training volte al miglioramento non solo del funzionamento cognitivo, ma anche alla riduzione dei disturbi psicologici e comportamentali associati, come depressione ed ansia, e all'incremento della qualità di vita, tutti aspetti compromessi a vari livelli in HAND.

INTRODUZIONE

Alla fine del 2021, le persone positive all'HIV (Human immunodeficiency virus) erano globalmente 38.4 milioni, di cui 1.7 milioni erano bambini sotto i 15 anni d'età e il 54% donne e ragazze (UNAIDS, 2021; <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet#:~:text=Global%20HIV%20statistics,AIDS%2Drelated%20illnesses%20in%202021.>). 28,7 milioni di persone, cioè circa il 75%, avevano accesso alla terapia antiretrovirale, al momento la terapia farmacologica d'eccellenza, rispetto ai 7,8 milioni del 2010. Fra le donne incinte e positive al virus, aveva accesso alla terapia l'81% al fine di prevenire la trasmissione al feto (UNAIDS, ibidem). I nuovi casi di infezione sono stati ridotti del 54% rispetto al picco epidemico del 1996, in cui essi erano stimati essere 3.2 milioni contro i 1.5 milioni nel 2021. I decessi legati all'AIDS sono stati ridotti del 68% dal picco del 2004 e del 52% dal 2010. Dal 2010 la mortalità legata all'AIDS è diminuita del 57% tra le donne e le ragazze e del 47% tra gli uomini e i ragazzi (UNAIDS, ibidem). Poiché l'HIV è un virus neurotropico, colpisce le parti corticali e sottocorticali del cervello con conseguente deterioramento cognitivo (Mahadevan et al., 2007). Questo impatto del virus sul dominio cognitivo è conosciuto come HIV-associated neurocognitive disorder (HAND, disturbi neurocognitivi associati all'HIV) e, secondo una recentissima meta-analisi, riguarda più della metà dei pazienti che vivono con l'HIV (Zenebe et al., 2022). HAND coinvolge la memoria, l'attenzione, le abilità di problem solving, il linguaggio, le funzioni esecutive e le attività di vita quotidiana (Pinheiro et al., 2016). Nonostante il gran numero di persone che vivono con l'HIV/AIDS e l'importante prevalenza di disturbi mentali, neurologici e d'abuso nei pazienti affetti da HAND (Ayano et al., 2020; Necho et al., 2020; Necho, Belete e Tsehay, 2021; Necho, Tsehay, Zenebe, 2021), sono relativamente pochi gli studi che si sono concentrati su questi aspetti, soprattutto da un punto di vista non farmacologico. In questo lavoro ci si concentrerà su HAND e sui risultati di recenti meta-analisi riguardanti il suo trattamento non farmacologico, con particolare attenzione per il training cognitivo computerizzato (CCT).

CAPITOLO 1

LE DEMENZE

1.1 Definizioni

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la demenza come una sindrome, di natura progressiva o cronica, che porta al deterioramento cognitivo al di là di quanto ci si aspetterebbe come conseguenza del normale invecchiamento (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>). Essa può coinvolgere la memoria, il ragionamento, l'orientamento, la comprensione, il calcolo, l'apprendimento, il linguaggio e il pensiero. Questo deficit nel funzionamento cognitivo è spesso accompagnato, e a volte preceduto, da cambiamenti d'umore, deficit nel controllo emotivo, comportamentale e/o motivazionale.

La demenza è al momento la settima causa di morte fra tutte le patologie ed è una delle principali cause di disabilità tra gli anziani in tutto il mondo; circa 55 milioni di persone presentano questa sindrome, con oltre il 60% che vive in paesi a basso e medio reddito e circa 10 milioni di nuovi casi ogni anno (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>). Inoltre, poiché la percentuale di anziani è in continuo aumento, ci si aspetta che il numero di casi aumenti a 78 milioni nel 2030 e 139 milioni nel 2050 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>). Sintetizzando a uso del cittadino alcuni dati presi dall'ISTAT (Istituto nazionale di Statistica), Rinaldi et al. riportano come l'Italia dal 2003 sia il paese con il più alto indice di vecchiaia al mondo (1.83, cioè 183 anziani età >65 ogni 100 giovani età <15) e l'ottavo paese per longevità a livello mondiale, con un numero di anziani di 13,9 milioni, pari al 23,4% della popolazione totale, secondo i dati aggiornati al 1° gennaio 2021 (<http://dati.istat.it/Index.aspx?QueryId=42869#>).

La demenza ha un grosso impatto fisico, psicologico, sociale ed economico non solo per chi ne è affetto, ma anche per chi se ne occupa, per i familiari e per la società in generale. Nel 2019 il costo sociale di questa sindrome stimato in tutto il mondo è stato di 1.3 trilioni di dollari e ci si aspetta che questa stima aumenti a 2.8 trilioni di dollari nel 2030 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>). Sempre nel 2019 le famiglie che si occupano di pazienti con demenza hanno speso in media 5 ore al giorno assistendoli, con elevati livelli di stress derivanti dalla forte pressione emotiva, fisica ed economica (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>). La demenza colpisce ciascuna persona in modo diverso a seconda delle cause sottostanti, della presenza o meno di patologie pregresse e del funzionamento cognitivo precedente. In generale i suoi segni e sintomi possono essere raggruppati in 3 stadi, spesso preceduti da una sorta di stato di transizione fra l'invecchiamento fisiologico e la forma più grave della demenza, il Decadimento Cognitivo Lieve o MCI (Mild Cognitive Impairment) (Petersen et al., 2014). Il primo stadio della demenza, che viene spesso trascurato perché graduale, comprende sintomi comuni quali dimenticanze e perdita di orientamento spazio-temporale; il secondo prevede la perdita di memoria di eventi recenti e dei nomi di persone conosciute, una confusione presente anche in luoghi familiari, difficoltà comunicative, necessità di aiuto nella vita quotidiana e la presenza di deficit comportamentali come il vagare e il ripetere costantemente le stesse domande; il terzo stadio prevede una quasi totale dipendenza e inattività, i deficit della memoria sono gravi e i sintomi fisici sono chiari, ad esempio la totale inconsapevolezza di luogo e tempo in cui ci si trova, difficoltà nel riconoscere amici e familiari, dipendenza dagli altri, difficoltà motorie e deficit comportamentali gravi che possono risultare anche in aggressività (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>). Fra i fattori di rischio non modificabili della demenza il principale è l'età anche se la sindrome non ne è una conseguenza inevitabile, la sua incidenza raddoppia circa ogni 10 anni dopo i 60 anni; l'85% dei casi è riscontrabile nella popolazione con più di 75 anni, con una prevalenza del 50% nella popolazione che ha superato i 90 anni (Carone et al., 2014) . È più frequente nel genere femminile e in coloro che hanno un livello di istruzione più

basso, tuttavia nelle persone con livelli di istruzione più alti il declino, una volta instaurato, è più veloce (Chen et al., 2009). Vi sono inoltre fattori di rischio genetici per cui una storia familiare di demenza è associata a un aumento di circa il doppio del rischio relativo di essere diagnosticati (Chen et al., 2009).

Fra i fattori di rischio modificabili troviamo un'alimentazione scorretta, un consumo eccessivo di alcol, il fumo, l'uso di droghe, l'inattività fisica, una ridotta vita sociale e varie comorbilità, fra cui fattori di rischio cardiometabolici e la depressione (Chen et al., 2009). In merito a quest'ultima, i sintomi depressivi possono essere una manifestazione precoce di demenza. Tuttavia la depressione è uno dei principali esempi di errata diagnosi di demenza, nel senso che molte persone erroneamente etichettate come affette da MCI sono in realtà affette da disturbi depressivi (Potter et al., 2007).

1.1.1 Classificazione e diagnosi

Esistono diverse classificazioni delle demenze, alcune in base all'età d'esordio, altre in base alla sede delle lesioni, altre ancora in base all'eziologia. Classicamente possono essere raggruppate in due macrocategorie: quelle neurodegenerative, originariamente dette 'irreversibili' e quelle non neurodegenerative o 'potenzialmente reversibili'(Tabella 1).

La maggior parte delle demenze negli anziani ricade nella prima categoria, con netta prevalenza della Malattia d'Alzheimer (60-70% dei casi); seguono la demenza a corpi di Lewy, la demenza frontotemporale e la malattia di Parkinson (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>). Cause comuni invece delle non degenerative possono essere ictus, deficit di vitamine, l'ipotiroidismo, l'idrocefalo normoteso, l'alcolismo, disfunzioni cognitive dovute alla chemioterapia, tumori, infezioni, traumi cranici e patologie psichiatriche (Gale et al., 2018). Un aspetto iniziale importante di questa sindrome è lo screening volto al conseguimento di diagnosi precoci che permettano una migliore gestione della malattia sia per il paziente che per i caregiver. A

tal proposito, esistono vari strumenti, come ad esempio questionari autosomministrati, valutazioni faccia a faccia, valutazioni telefoniche ed altri che vengono utilizzati per chi lamenta problemi soggettivi di memoria (Castanho et al., 2014; Galvin et al., 2005; Moorhouse, 2009). In Italia, ma non solo, uno degli strumenti di screening per la demenza più utilizzati è il Mini-Mental State Examination (MMSE, Folstein et al., 1975). Nella sua più recente versione validata per l'Italia (Carpinelli Mazzi et al., 2020; Foderaro et al., 2022), il test presenta un cut-off ≥ 26 con coefficienti aggiustati per età, livello di scolarizzazione e genere. Nonostante la mancanza di item che valutino le funzioni esecutive e la sua scarsa sensibilità per il Decadimento Cognitivo Lieve (MCI) (Galluzzi et al., 2001; Lonie et al., 2009), esso rimane il test di screening cognitivo più diffuso (Di Pucchio et al., 2018). Un altro strumento che può essere utilizzato in sostituzione del primo è l' Addenbrooke's Cognitive Examination- Revised (ACE-R: versione A,B,C – versione italiana di Pigliautile et al., 2015; Siciliano et al., 2016) che nella sua versione più recente ACE-III (Pigliautile et al., 2019) è stato revisionato sostituendo la maggior parte degli item del MMSE presenti e aggiustato per età e livello di scolarizzazione; in esso il punteggio massimo ottenibile è 100, suddiviso nelle varie sottocategorie cognitive prese in esame ed alti punteggi denotano un migliore funzionamento cognitivo globale. Un ultimo esempio di test di screening, in questo caso più sensibile all'individuazione degli MCI, è il Montreal Cognitive Assessment (MoCA, Nasreddine et al., 2005), una breve batteria validata in Italia (Conti et al., 2015; Santangelo et al., 2015) che valuta diversi domini cognitivi e il cui punteggio viene corretto per alcuni fattori come età e anni di scolarizzazione. Successivamente a questa fase di individuazione dei soggetti che necessitano di una maggiore attenzione, seguono la valutazione iniziale e la diagnosi di demenza che includono quattro elementi: la storia clinica del paziente, l'esame neurologico con enfasi sulla valutazione dello stato mentale, analisi di laboratorio per individuare eventuali anomalie metaboliche/fisiche e una scansione cerebrale strutturale; l'intervista clinica deve porre particolare attenzione nel determinare la modalità d'esordio dei sintomi, se improvvisi o gradualmente, e la loro progressione, ad esempio un declino in pochi mesi vs in anni (Gale et al., 2018). Un esame neurologico dettagliato

valuterà i diversi domini cognitivi, come attenzione, memoria, abilità visuospatiali, funzioni esecutive e comportamento sociale attraverso strumenti dominio-specifici alla ricerca di quale o quali di essi è compromesso. Questa valutazione comprende anche le autonomie di vita quotidiana e i sintomi neuro-psichiatrici, come deliri, insonnia e disturbi dell'umore.

1.1.2 Demenze neurodegenerative

Negli Stati Uniti, si stimava che nel 2020 6,07 milioni di adulti di età pari o superiore a 65 anni fossero affetti da **malattia di Alzheimer** e che sarebbero aumentati a 13,85 milioni nel 2060 (Rajan et al., 2021); di questi, sempre nel 2020, il numero di soggetti con AD era più alto tra gli ultra 85enni rispetto ai gruppi più giovani, ma si stimava che a partire dal 2022 il numero di 75-84enni con AD clinico avrebbe superato quello degli 85enni e oltre, andando a determinare un cambiamento nell'onere della popolazione con AD clinico (Rajan et al., 2021). Inoltre, nel 2017, circa il 5% delle diagnosi riguardava soggetti con età inferiore ai 65 anni, convenzionalmente detta demenza ad esordio precoce (Mendez et al., 2017). Il decorso della malattia è lento e in media i pazienti possono vivere fino a 8-10 anni dopo la diagnosi. Sintomo tipico è un lento ma progressivo deterioramento della memoria, anche se in forme meno comuni questo declino può interessare il dominio comportamentale, visuospatial o linguistico (Gale et al., 2018). In uno stadio preclinico è possibile osservare un graduale accumolo di placche amiloidi e viluppi neuro-fibrillari già da 20 anni prima dell'esordio riconosciuto (Dubois et al., 2016; Sperling et al., 2014). Con il progredire della malattia immagini strutturali del cervello mostrano atrofia del lobo medio temporale che coinvolge l'ippocampo e le strutture limitrofe, mentre un'analisi funzionale mostra un ipometabolismo bilaterale del lobo temporoparietale e il deposito di placche in varie regioni cerebrali (Roman et al., 2012). Ad oggi non esiste un trattamento farmacologico specifico per la malattia di Alzheimer, solitamente vengono utilizzati inibitori dell'acetilcolinesterasi ed antagonisti dei recettori NDMA che pur non impedendo il progredire della malattia, migliorano i sintomi cognitivi e comportamentali (Birks J., 2006; Tan et al., 2014).

La **demenza a corpi di Lewy** è la seconda tipologia di demenza neurodegenerativa più comune dopo quella di Alzheimer e rappresenta il 30% dei casi nelle persone di età superiore ai 65 anni (Valença et al., 2022); una sua diagnosi precoce rappresenta una sfida in particolare nel contesto della sua differenziazione dalle altre demenze e dai disturbi dell'umore come la depressione (Yousaf et al., 2019); la sua sintomatologia include una cognizione fluttuante con variazioni pronunciate nell'attenzione e nella prontezza, allucinazioni, disturbi del sonno e alcune caratteristiche del parkinsonismo (McKeith et al., 2017). Questi disturbi cognitivi, motori e del sonno sono condivisi con la **demenza da malattia di Parkinson**, termine utilizzato per descrivere una tipologia di demenza che può incorrere almeno un anno dopo l'esordio della malattia.

Le **demenze fronto temporali** sono un gruppo di malattie neurodegenerative legate dal deterioramento selettivo dei lobi frontali e temporali. Questa tipologia è la terza causa più comune di demenza e la seconda in pazienti di età inferiore ai 65 anni (Snowden et al., 2002). Le sindromi più comuni che rientrano in questa categoria sono la variante comportamentale della demenza frontotemporale, quella linguistica, conosciuta come afasia primaria progressiva, la sindrome corticobasale e la paralisi sopranucleare progressiva (Finger, 2016). Il trattamento prevede di alleviare la sintomatologia neuropsichiatrica e motoria con antidepressivi e modulatori della dopamina (Karageorgiou e Miller, 2014).

1.1.3 Demenze non neurodegenerative

Fra le demenze non neurodegenerative la forma più comune è la **demenza vascolare** (Skrobot et al., 2017). Le cause eziologiche possono essere molte ed includono: ictus singoli o multipli, la malattia dei piccoli vasi cerebrali, alcune rare malattie ereditarie come l'arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e l'angiopatia amiloide cerebrale (Gorelick et al., 2011). Il deterioramento cognitivo vascolare è la seconda causa più comune di demenza dopo la malattia di Alzheimer e la sua prevalenza aumenta con l'età, raggiungendo il 1.5% negli adulti sopra i 65 anni d'età (Cao et al., 2020). Nonostante la sua incidenza aumenti ogni anno, la causa

rimane sconosciuta, rendendo difficili la classificazione clinica, la diagnosi e l'intervento (Romay et al., 2019). Alcuni fattori di rischio sono l'ipertensione (Knopman et al., 2011; Shah et al., 2012), il diabete (Knopman et al., 2011), il fumo (Zhong et al., 2015) e l'ipercolesterolemia (Gorelick et al., 2011). Nel caso di ictus, i deficit cognitivi possono comparire subito dopo o in fase subacuta, solitamente si stabilizzano dopo poche settimane o mesi e possono subire un peggioramento in seguito ad ulteriori lesioni cerebrali. Deficit sensorimotori, come una debolezza lateralizzata o perdita del campo visivo, possono accompagnare quelli cognitivi soprattutto in caso di eziologia multi-infartuale (Gale et al., 2018). Una particolare attenzione nel trattamento dei fattori di rischio vascolari e nell'uso dei neurofarmaci sono fondamentali nella prevenzione del deterioramento cognitivo vascolare (Gale et al., 2018).

All'interno di questa categoria altre cause eziologiche possono essere di natura nutrizionale come una carenza o alterazione dei livelli vitaminici o dei nutrienti; per esempio una grave mancanza di vitamina B1 può causare inizialmente un'encefalopatia di Wernicke per poi, se diventa cronica, portare alla sindrome di Korsakoff (Ropper e Samuels, 2014), patologia tipica anche dell'alcolismo; la carenza di vitamina D è risultata associata ad un più alto rischio di incorrere in tutte le tipologie di demenza (Afzal et al., 2014; Licher et al., 2017; Littlejohns et al., 2014).

In alcuni casi la causa eziologica è di natura tossica: qualsiasi medicinale preso in eccesso o in combinazione con altre sostanze può causare deficit cognitivi e ciò si verifica per effetti neurotossici diretti o indiretti (Pasqualetti et al., 2015). L'esposizione ad agenti chimici, inquinanti o metalli pesanti possono causare l'insorgere di demenza che spesso è di natura non degenerativa (Genuis e Kelln, 2015), ma può aumentare il rischio di svilupparne una degenerativa nel corso degli anni (Lin et al., 2015; Yegambaram et al., 2015).

Le cause possono essere metaboliche, come l'ipotiroidismo (Aubert et al., 2017), l'uremia cronica, malattie epatiche, disturbi paratiroidei, emodialisi cronica o ipercortisolismo (Isaac e Larson, 2014;

Lourida et al., 2015; Murray, 2008) oppure di natura infettiva. Tra queste si ritrova l'argomento di questo lavoro che tratterà una forma di demenza causata dal virus dell'HIV.

Tabella 1 Esempi di deficit cognitivi selettivi/demenze, divisi in due macrocategorie: neurodegenerative e non neurodegenerative. (modificato da Gale et al., 2018)

Neurodegenerative	Non-neurodegenerative
Malattia d'Alzheimer	Demenza vascolare (demenza multi-infartuale, malattia ischemica dei piccoli vasi, ematomi subdurali cronici/subacuti, encefalopatia ipossica/ischemica)
Demenza a corpi di Lewy, malattia di Parkinson	Idrocefalo a pressione normale
Degenerazione frontotemporale	Cause metaboliche (ipotiroidismo, uremia cronica, malnutrizione, sindrome di Cushing)
Atrofia sistemica multipla	Cause autoimmuni (Encefalite limbica, encefalopatia di Hashimoto, encefalopatia dei canali a voltaggio del potassio)
Disturbi del movimento non parkinsoniani (malattia di Huntington, malattia di Wilson, atrofia dentatorubrica-pallidolusiana)	Depressione, disturbo bipolare (storicamente detta "Pseudo-dementia")
Deterioramento cognitivo/demenza alcolica	Cause neoplastiche/paraneoplastiche (encefalopatia da recettori NMDA e anticorpi CRMP-5, tumore cerebrale)
Encefalopatia traumatica cronica	Cause infettive (sifilide, disturbo neurocognitivo associato all'HIV)
Malattia dei Prioni (malattia di Creutzfeldt-Jakob, insonnia familiare fatale)	Cause tossiche (piombo, arsenico, pesticidi organofosfati)
Demenza correlata alla sclerosi multipla	Vasculiti (vasculite primaria del sistema nervoso centrale, malattia di Behcet, LES)
Malattia del motoneurone (sclerosi laterale amiotrofica, sclerosi laterale primaria)	Carenza di vitamine (B12, tiamina, niacina, acido folico)

CAPITOLO 2

HAND

2.1 HIV

L'HIV (Human immunodeficiency virus) si è probabilmente diffuso dai primati non umani all'uomo sporadicamente nel corso del 1900 (Faria et al., 2014; Keele et al., 2006), ma soltanto negli anni '80 il virus acquistò rilevanza mondiale, quando iniziarono a presentarsi all'attenzione pubblica vari casi di uomini omosessuali con un'avanzata ed inspiegabile immunodeficienza (Gottlieb et al., 1981). A due anni dal primo report di ciò che verrà poi conosciuto come sindrome da immunodeficienza acquisita (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS), gli scienziati scoprirono la causa di questa nuova malattia: il virus dell'HIV (Barre-Sinoussi et al., 1983; Gallo et al., 1983).

Il target primario di questo virus sono le cellule T CD4+, una tipologia di globuli bianchi con un ruolo fondamentale nel funzionamento del sistema immunitario. In seguito all'evento di trasmissione, l'HIV infetta le cellule delle mucose e nel giro di pochi giorni si diffonde agli organi linfoidi (Haase, 2005). Dopo circa 10 giorni il virus diventa rilevabile nel sangue e continua a diffondersi in modo esponenziale nelle settimane successive raggiungendo spesso un picco intorno al 30° giorno, quando i livelli di anticorpi dell'HIV diventano rilevabili, designando il momento di massima infettività (Deeks et al., 2015). A questo punto il sistema immunitario riesce a riprendere un certo grado di controllo e si stabilisce ad un livello in cui la replicazione del virus rimane relativamente stabile, spesso anche per anni (Mellors et al., 1996). Attraverso meccanismi multidimensionali e non ancora pienamente definiti, l'HIV causa una progressiva perdita delle cellule T CD4+ e una serie di anomalie immunologiche (McCune, 2001; Moir et al., 2011). Dopo

vari anni, emerge una grave immunodeficienza e gli individui affetti sviluppano tipicamente una complicazione infettiva o oncologica (complicazioni che definiscono l'AIDS). Nonostante comunemente un paziente con HIV non trattato abbia un'aspettativa di vita in media di 10 anni, in alcuni la malattia progredisce molto rapidamente, mentre in altri rari casi essa non progredisce affatto o lo fa molto lentamente (Deeks e Walker, 2007).

L'HIV è un retrovirus ad RNA e come tale è in grado di integrare il suo materiale genetico nel genoma dell'ospite, caratteristica che lo rende estremamente difficile da eradicare. Avvenuta questa integrazione, sfruttando gli enzimi del soggetto ospite, il DNA del virus viene trascritto, vengono prodotte e scisse proteine e vengono rilasciati virioni maturi, cioè particelle virali in grado di produrre migliaia di copie di se stesso. Esistono due tipologie di virus: l'HIV-1, più diffuso e patogeno, è il principale responsabile della diffusione mondiale della malattia e l'HIV-2, meno patogeno grazie al suo minor grado di replicabilità e proprio per questo la sua incidenza è molto più bassa. Il recettore primario dell'HIV-1 è il CD4 che è espresso sulla superficie dei linfociti T, dei monociti, dei macrofagi e delle cellule dendritiche. Nonostante quest'ultime siano più difficili da infettare, esse possono "catturare" il virus e trasportarlo ai linfociti T vicini (Wu e KewalRamani, 2006). Uno dei tratti distintivi dell'HIV-1 è l'altissimo tasso di variazione, che si stima essere nell'ordine di una ogni pochi eventi di replicazione (Overbaugh e Bangham, 2001). Questa frequenza d'errore, insieme agli alti ritmi di replicazione, portano a variazioni importanti nel virus, in misura minore anche all'interno dello stesso individuo (Korber et al., 2001; Piantadosi et al., 2009). La detezione del virus nel sangue è spesso associata ad una breve fase sintomatica caratterizzata da febbre, linfoadenopatia generalizzata, eruzione cutanea aspecifica, mialgie e/o malessere. Durante questa fase possono svilupparsi anche complicazioni più gravi, come la meningite, ma spesso i soggetti sono asintomatici (Kelley et al., 2007). Durante questo periodo di infezione primaria o acuta, i livelli di RNA del virus nel plasma raggiungono tipicamente il picco e la gravità dei sintomi è fortemente correlata a questa carica virale (Kelley et al., 2007). Una volta stabilitasi anche la risposta immunitaria (Koup et al, 1994), questi livelli diminuiscono fino a un plateau detto setpoint

virale. Questo è correlato all'outcome clinico: soggetti con setpoint alto tendono a sviluppare l'AIDS e a morire più rapidamente degli altri (Mellors et al., 1996). I meccanismi attraverso cui il virus riesce a eliminare le cellule T CD4+ sono vari. L'HIV può essere direttamente citopatico, anche se è improbabile che questa caratteristica spieghi tutta la morte cellulare, soprattutto nell'infezione cronica, e l'infezione dei linfociti può generare una trascrizione inversa incompleta provocando così un'intensa risposta infiammatoria e la morte delle cellule locali non infette (Doitsh et al., 2014). Oltre a ciò, il virus impatta negativamente sulla capacità del sistema immunitario di generare nuove cellule T CD4+ (McCune, 2001). Negli ultimi 25 anni vari progressi scientifici hanno migliorato drasticamente l'assistenza e la prognosi dei soggetti sieropositivi, cambiando il corso della malattia da un'infezione limitante, che era spesso complicata da infezioni opportunistiche e tumori maligni fatali, a un'infezione cronica gestibile, associata ad una durata di vita quasi normale ed in cui le infezioni opportunistiche sono diventate rare (Fauci e Marston, 2015). Fra questi progressi vi è sicuramente lo sviluppo e la diffusione della terapia antiretrovirale combinata (combination antiretroviral therapy, CART), efficace nel provvedere alla soppressione della replicazione del virus: la sua introduzione nella metà degli anni '90 ha portato ad una riduzione del 50% nei tassi di morte da AIDS (Saylor et al., 2016). Nonostante ciò, la terapia antiretrovirale (Antiretroviral Therapy, ART) non è curativa, se il trattamento viene sospeso il virus riprende invariabilmente a replicarsi entro poche settimane (Archin et al., 2012).

È importante sottolineare un aspetto di questa malattia: in assenza di terapia ART, la percentuale di trasmissione da madre a feto è alta (15-25%), ancora di più in caso di allattamento (35-40%) (Nduati et al., 2000). Questo contagio può avvenire durante la gravidanza, il travaglio o il parto, ma l'ART lo previene riducendo la carica virale della madre ed agendo come profilassi preventiva per il feto. La somministrazione della terapia alle donne incinte e durante poi il periodo dell'allattamento riduce il rischio di trasmissione a meno del 5% (de Vincenzi, 2011).

Lo sviluppo dell'ART è considerato una delle più grandi conquiste della medicina moderna. Quando assunta correttamente, in poche settimane essa riduce così tanto il grado di carica virale che

la sua evoluzione e l'emergere di mutazioni farmaco resistenti vengono impediti. Grazie a ciò, il sistema immunitario è in grado di recuperare molte delle sue funzionalità compromesse e viene bloccata la progressione a AIDS (Deeks et al., 2015). Purtroppo l'ART non è sempre completamente efficace. In alcuni casi lo sviluppo e trasmissione di mutazioni farmaco resistenti avviene e a volte anche quando la soppressione della carica virale risulta effettiva, molti individui non recuperano una funzionalità del sistema immunitario ottimale anche dopo diversi anni di terapia. Inoltre, come per tutti i farmaci, c'è il rischio di una potenziale tossicità a breve o lungo termine. In questo caso, essendo una terapia a vita, è importante considerare anche l'effetto cumulativo di potenziali tossicità lievi (Deeks et al., 2015). I farmaci che compongono l'ART coprono cinque classi terapeutiche, ognuna delle quali ha come bersaglio una fase del ciclo vitale del virus (Deeks et al., 2015). La prima è costituita dagli inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa di HIV (NRTIs), analoghi ai nucleosidi e ai nucleotidi naturali, essi agiscono venendo incorporati nel DNA del virus e interrompono la sua sintesi. La seconda è formata dagli inibitori dell'integrasi che prevengono l'integrazione del genoma virale in quello dell'ospite. Ci sono poi gli inibitori non nucleotidici della trascrittasi inversa (NNRTIs) che agiscono provocando un cambiamento conformazionale dell'enzima e quindi l'inibizione della trascrittasi inversa. La quarta categoria comprende gli inibitori della proteasi, quando il virione matura e si stacca dalla cellula, le lunghe catene polipeptidiche vengono scisse dagli enzimi proteasi del virus in proteine funzionali. I farmaci di questa categoria bloccano questo ultimo step nel ciclo di vita dell'HIV. Infine vi sono gli inibitori dell'entrata del virus, un gruppo eterogeneo di farmaci che impediscono l'ingresso dell'HIV nella cellula (Deeks et al., 2015).

2.2 HIV-Associated Neurocognitive Disorders

HAND è l'acronimo di HIV-associated neurocognitive disorders (disturbi neurocognitivi associati all'HIV) ed è legato all'effetto del virus e di un contesto infiammatorio sul sistema nervoso

centrale (SNC). Una volta avvenuto il contagio, il virus raggiunge il SNC e può essere rilevato sia nel fluido cerebrospinale che nel tessuto cerebrale già dopo otto giorni (Spudich et al., 2011). Oltre ad essere associato a sintomi neurologici acuti simili a quelli di una meningoencefalite virale, questo processo porta in alcuni pazienti ad un'alta carica virale nel fluido cerebrospinale, ad una forte attivazione immunitaria locale, a cambiamenti strutturali rilevabili con la risonanza magnetica (MRI) e a deficit cognitivi parzialmente reversibili (Kore et al., 2015; Suh et al., 2014; Wright et al., 2016). Nei mesi seguenti queste perturbazioni mediate dall'infiammazione sembrano aumentare il rischio di danni neuronali cronici: esistono infatti molte evidenze a supporto della relazione fra lo stato immunodepressivo e l'incidenza di HAND (Heaton et al., 2015). Le particelle virali possono entrare nel SNC direttamente o tramite linfociti e, potenzialmente, monociti infetti (*Figura 1*). Una volta penetrati è stato dimostrato che esse infettano la microglia, i macrofagi perivascolari e gli astrociti (Zayyad e Spudich, 2015). Il danno neuronale sembrerebbe seguire indirettamente la produzione di elementi neurotossici come i radicali liberi e specie reattive di ossigeno da parte delle cellule infette.

Meccanismi di infiltrazione dell'HIV nella BBE

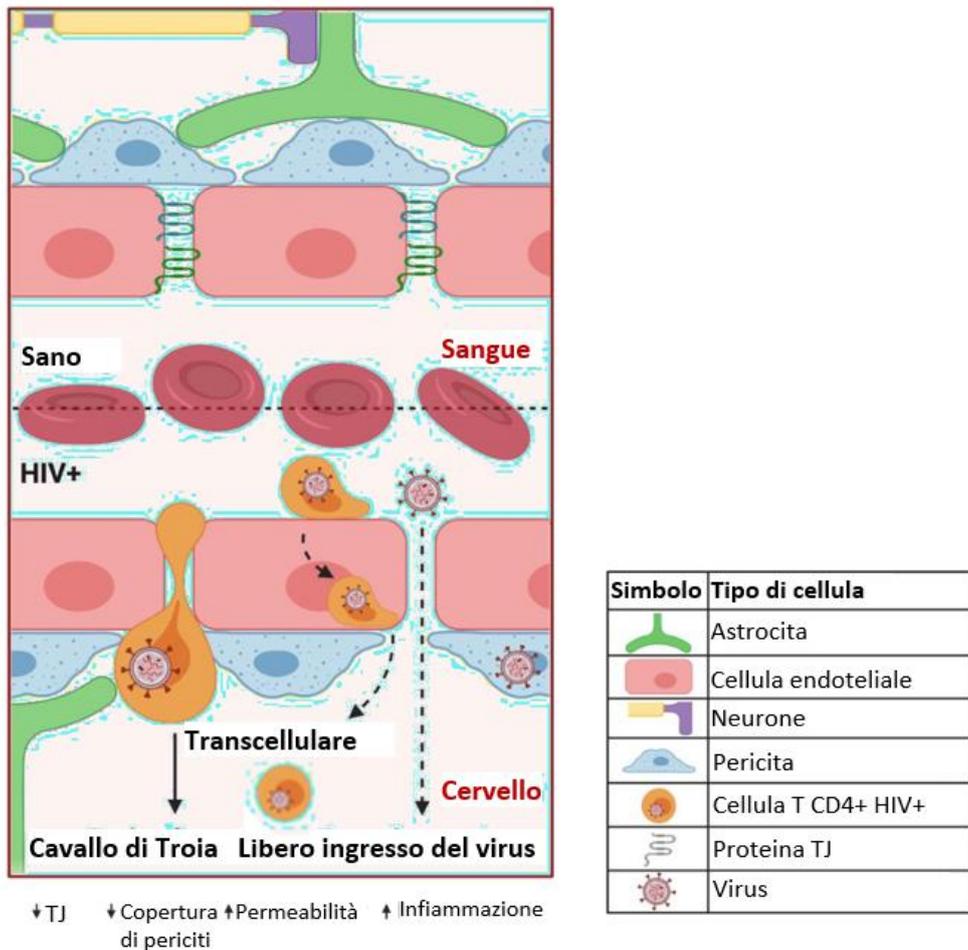


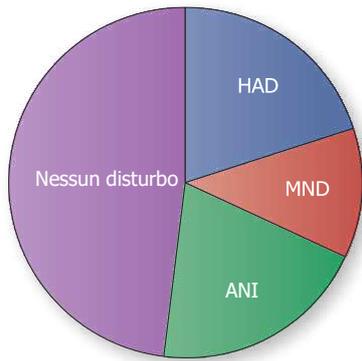
Figura 1 Meccanismo di penetrazione dell'HIV nella barriera ematoencefalica (BEE). Una volta raggiunta la BEE, le cellule CD4+ e i monociti infetti possono attraversarla in vari modi. Il principale prevede che l'HIV utilizzi le cellule infette come "cavalli di Troia" per infiltrarsi in modo paracellulare nel parenchima. I monociti infetti possono anche passare transcellularmente attraverso lo strato di cellule endoteliali microvascolari cerebrali che costituiscono le pareti dei capillari della BEE (CMECs). Inoltre mano a mano che l'infezione del SNC progredisce, l'aumento di permeabilità della barriera e la diminuzione d'espressione delle proteine TJ che costituiscono le strette giunzioni fra le cellule endoteliali apre una via diretta d'entrata al virus (modificato da Rudd & Toborek, 2022).

Inoltre, le proteine dell'HIV influenzano diverse funzioni del sistema immunitario del sistema nervoso centrale e la permeabilità della barriera emato-encefalica (BEE). La proteina regolatoria transattivante dell'HIV (TAT) è stata ampiamente studiata ed è stata associata a molti degli sviluppi patogeni del danno neuronale causato dal virus (Maubert et al., 2016). Con il passare degli anni, nel caso in cui la malattia non venga trattata, molti dei marker di danno neuronale aumentano insieme all'avanzare dell'immunodeficienza, così come i neurofilamenti e la proteina tau (Peterson et al., 2014). Nonostante solo il 5-10% degli astrociti venga infettato e non vengano prodotte particelle

virali mature, il coinvolgimento di queste cellule è fondamentale in quanto fanno parte del sistema cerebrovascolare e costituiscono parte della barriera emato-encefalica. L'HIV potrebbe alterare la stabilità delle loro strette giunzioni facendo sì che la permeabilità della BEE risulti compromessa (Awan et al., 2014; Eugenin et al., 2011). Questo sintomo è stato osservato in praticamente il 100% dei pazienti con demenza da HIV, ma anche in pazienti gravemente immunodeficienti senza disturbi neurocognitivi; inoltre, un'alterazione della BEE potrebbe alimentare la replicazione del virus nel SNC migliorando il traffico dello stesso da e verso la circolazione sistemica (Calcagno et al., 2014; Petit e Cash, 1992). Tutto ciò porta a disfunzione neuronale, fino alla perdita delle cellule ed eventualmente all'atrofia cerebrale.

Secondo la classificazione di Frascati (Antinori et al., 2007), i pazienti affetti da HAND possono essere suddivisi in tre categorie: con deficit neurocognitivi asintomatici (asymptomatic neurocognitive impairment, ANI), con disturbi neurocognitivi lievi (mild neurocognitive disorder, MND) e con demenza associata all'HIV (HIV-associated dementia, HAD). A livello di valutazione neuropsicologica, i pazienti con ANI e MND si situano a una deviazione standard sotto la media del controllo in almeno due domini cognitivi; e ciò che li differenzia è il coinvolgimento o meno delle attività di vita quotidiana, intatte nei pazienti con ANI; i pazienti con HAD si collocano, invece, a due deviazioni standard sotto il livello normativo. Prima della diffusione delle terapie antiretrovirali, più della metà delle persone con HIV presentava deficit neurocognitivi gravi (Grant., 1987); oggi, anche se l'HAD è diventata più rara grazie alle terapie, le forme più lievi restano comuni (*Figura 2*).

Era pre-cART



Era cART

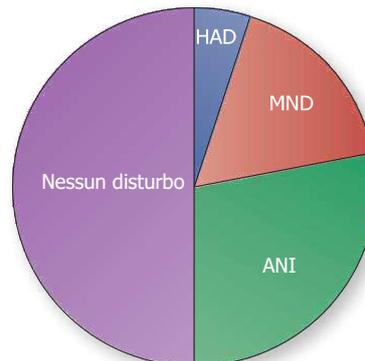


Figura 2. Terapie più efficaci hanno ridotto la gravità dei disturbi neurocognitivi legati all'HIV (HAND). Dall'introduzione negli anni '90 delle terapie antiretrovirali combinate, la proporzione di pazienti positivi all'HIV con sintomi neurocognitivi è rimasta invariata, ma la proporzione di quelli con sintomi gravi è diminuita facendo sì che i pazienti con HAD siano molto meno comuni, mentre quelli con ANI costituiscano ora la maggioranza. (modificata da Saylor et al., 2016).

In una recente meta-analisi di Wang e collaboratori (Wang et al., 2020) si stima che la prevalenza globale di HAND è del 42,6% di cui l'88% è costituito da pazienti con ANI e MND. Questa percentuale è simile a quella dell'era pre cART (Grant et al., 2005; McArthur et al., 1997; McArthur et al., 2010), anche se la prevalenza delle forme più gravi di HAD è scesa dal 10-20% a meno del 5%. Ad oggi le forme più lievi predominano, ma restano di grande interesse poiché il deterioramento cognitivo, sia sintomatico che asintomatico, è associato a una scarsa sopravvivenza e qualità di vita, a una bassa aderenza al trattamento e al funzionamento quotidiano (Gorman et al., 2009; Heaton et al., 1994). Inoltre, anche se i pazienti con ANI, la forma più comune di HAND nell'era cART, non presentano una compromissione del funzionamento quotidiano, hanno un rischio maggiore di progredire verso deficit sintomatici (Grant et al., 2014). Per esempio, i partecipanti all'importante studio CHARTER (CNS HIV Antiretroviral Therapy Effects Research, 2004), a cui erano stati diagnosticati ANI alla baseline, avevano dalle due alle sei volte in più di probabilità di sviluppare HAND sintomatico durante i vari anni di follow-up rispetto ai soggetti neurocognitivamente sani alla baseline (Grant et al., 2014). Questo rischio maggiore potrebbe riflettere la scoperta che in alcuni soggetti il coinvolgimento del cervello avviene molto rapidamente dopo il contagio. Ad esempio, in alcuni casi dei cambiamenti strutturali sono già

visibili tramite neuroimmagini nei primi 100 giorni dal contagio, anche in assenza di sintomi (Ragin et al., 2015; Vo et al., 2013).

Man mano che le terapie antiretrovirali diventano sempre più diffuse anche in contesti con risorse limitate e che la speranza di vita si allunga, l'impatto globale a lungo termine di HAND diventa sempre più significativo. È già stato ampiamente dimostrato che l'infezione cronica dovuta a HIV accelera l'incidenza di malattie cardiovascolari, renali, epatiche e polmonari, normalmente limitate alla popolazione più anziana (Althoff et al., 2015; Guaraldi et al., 2011; Schouten et al., 2014). Ne consegue che lo stato infiammatorio cronico potrebbe predisporre il cervello ad un invecchiamento precoce anche in caso di trattamento sistematico efficace dal punto di vista virologico (Smail e Brew, 2018). La sintomatologia dei pazienti con HAND è varia: riportano scarse capacità di concentrazione, rallentamento del pensiero, dimenticanze e cambiamenti nel comportamento (Brew, 2001; Kranick e Nath, 2012). Alcuni faticano a mantenere il focus attentivo o a tenere il passo in una conversazione. I deficit tendono a sorgere prima nelle aree sub-corticali, perciò, almeno inizialmente, non sono presenti afasia, agrafia o alessia. Un'instabilità nell'andatura, goffaggine e raramente disturbi del movimento, compresi parkinsonismo, tremore, corea e discinesia, possono verificarsi nell'HAD e a volte anche nell'MND. La scrittura potrebbe diventare più disordinata e piccola, i pazienti potrebbero far cadere le cose più facilmente o inciampare più frequentemente (Smail e Brew, 2018). Sebbene sia necessario sottolineare che questi sintomi e segni sono poco comuni nei pazienti trattati, in alcuni casi possono riemergere con l'invecchiamento (Valcour et al., 2008). Alcuni sintomi associati sono esitazione o urgenza urinaria ed effetti psichiatrici come depressione o ipomania. Il rallentamento psicomotorio e l'apatia con ritiro sociale e irritabilità possono confondersi con la depressione. L'insight è relativamente conservato fino alle fasi più avanzate della malattia (Smail e Brew, 2018). Per quanto riguarda le attività di vita quotidiana, è stato dimostrato come esse risultino compromesse anche nelle forme più lievi di HAND, è più probabile che questi soggetti siano disoccupati, trovino difficile guidare e siano dipendenti dagli altri per cucinare, fare acquisti, occuparsi delle attività finanziarie o di internet (Albert, 1995; Heaton

et al., 2004; Marcotte et al., 1999; Woods et al., 2017). Aspetto fondamentale, inoltre, è che anche la terapia risulta influenzata (Hinkin et al., 2002; Kamal et al., 2017), ponendoli a rischio di sviluppare una farmaco-resistenza e di peggiorare così sia HAND che l'HIV stesso.

Durante l'esame neuropsicologico vengono perciò testati i domini cognitivi quali l'attenzione, la memoria di lavoro, le funzioni esecutive e d'astrazione e la velocità d'elaborazione. Nonostante un declino in queste aree con l'età sia normale, la presenza di HAND potrebbe accelerare questo processo naturale (Kramer e Madden, 2008; Robertson et al., 2007; Woods et al., 2009). A livello macroscopico, il virus riduce il volume cerebrale anche a distanza di un solo anno dal contagio (Becker et al., 2012; Jernigan et al., 2011; Kuper et al., 2011; Pfefferbaum et al., 2014; Ragin et al., 2012). Ciò riguarda soprattutto le strutture sottocorticali come l'amigdala, il caudato, il corpo calloso e i gangli della base (Ances et al., 2012; Brew et al., 1995). La disfunzione e l'atrofia dell'ippocampo contribuiscono ai deficit di memoria, anche se questi sono dovuti primariamente ai deficit nelle funzioni esecutive dovute al danneggiamento delle aree fronto-subcorticali. Inoltre, la scoperta di depositi amiloidi nel cervello di pazienti HAD ha sollevato la questione di un possibile collegamento fra la malattia neurologica dovuta all'HIV e quella d'Alzheimer (Anthony et al., 2006; Esiri et al., 1998; Green et al., 2005; Khanlou et al., 2009; Rempel e Pulliam, 2005). L'analisi della distribuzione e della natura delle placche ha mostrato dei depositi non solo nell'ippocampo, ma anche nei lobi frontali, fatto atipico nell'AD (Brew et al., 2009).

È stato dimostrato che la terapia antiretrovirale non rallenta questo decadimento, nonostante l'effettiva soppressione virale (Cardenas et al., 2009). Ciò è dovuto a molteplici fattori (Mothobi e Brew, 2012; Palmer et al., 2008), ad esempio i danni neuronali irreversibili iniziali precedenti all'inizio dell'ART, il traffico continuo di monociti infetti nel SNC, una viremia a basso livello che si sviluppa nel SNC causando una tossicità diretta o tramite mediatori infiammatori, dei cambiamenti metabolici indotti dal virus che aumentano il rischio cerebrovascolare e il deposito di amiloidi, oppure un effetto inadeguato dell'ART sul sistema nervoso centrale, nonché la sua stessa neurotossicità a lungo termine.

2.3 HAND nell'era cART

Nonostante, come già precedentemente detto, la cART era abbia diminuito la gravità di HAND, vi sono anche altre caratteristiche epidemiologiche che hanno subito un cambiamento. Ad esempio, prima la condizione HAD era riscontrata principalmente negli stadi avanzati della malattia (Janssen et al., 1992), ora, sebbene più raramente, quando viene diagnosticata si trova anche in pazienti con una immunodepressione molto minore (Heaton et al., 2011). Inoltre, nella pre-cART era l'HAD era associato ai livelli di cellule T CD4+ (Childs et al., 1999) e a quelli di carica virale nel fluido cerebrospinale e nel plasma (McArthur et al., 1997); attualmente, questi bio-marker non risultano più associati in modo coerente con il deterioramento cognitivo nei pazienti trattati (Heaton et al., 2011). D'altra parte, i livelli di T CD4+ rimangono fortemente associati all'HAND e una storia di AIDS clinicamente definito è associata all'insorgenza del deterioramento cognitivo a un'età più giovane (<50 anni; Ellis et al., 2011; Heaton et al., 2010; Heaton et al., 2011; Molsberry et al., 2015). Sorprendentemente, il vero impatto della terapia antiretrovirale su HAND rimane non ben definito. HAND generalmente rimane stabile durante il trattamento, ma raramente si risolve completamente. A tal proposito, uno studio di 4 anni su 197 pazienti trattati ha dimostrato che il 77% di essi è rimasto neurocognitivamente stabile, con solo il 13% di essi che è peggiorato verso forme più gravi di HAND e il 10% che ha mostrato invece miglioramenti (Sacktor et al., 2016). Pertanto, tipicamente HAND non è progressivo nella maggior parte degli individui aviremici sotto trattamento. Il fatto che bassi livelli di T CD4+ costituiscano un fattore di rischio per lo sviluppo dei disturbi neurocognitivi legati all'HIV (Heaton et al., 2010) sembrerebbe suggerire che iniziare il prima possibile un trattamento per prevenire una grave immunodeficienza potrebbe ridurre la gravità di HAND, cioè portare la sua sintomatologia tipica da HAD a MND o ANI. Tuttavia, lo START trial ha fallito nel confermare questa ipotesi (The INSIGHT START Study Group, 2015; Wright et al., 2015). In esso, pazienti sieropositivi provenienti da diversi Paesi, che non avevano ancora iniziato la cART, senza storia di AIDS e con un conteggio di T CD4+ superiore a 500 cellule

per millimetro cubo, erano stati randomizzati in due gruppi sperimentali: quello “inizio tempestivo”, che aveva iniziato la terapia subito e quello “inizio differito”, in cui si era atteso che il conteggio di T CD4+ fosse sceso sotto i 350 cellule per millimetro cubo o lo sviluppo di una condizione correlata all’AIDS. Anche se un tempestivo inizio del trattamento aveva portato a meno casi di AIDS rispetto a quello differito, la performance nei test neuropsicologici non era significativamente diversa nei due gruppi dopo una media di 3.3 anni di follow-up, indicando come iniziare subito la cART potrebbe non influire in modo marcato sullo sviluppo di HAND (Wright et al., 2015).

Come precedentemente accenato, la gran parte dei biomarker associati alla patologia, lo sono più con HAD che alle altre forme (Saylor et al., 2016). In realtà sarebbe utile avere dei biomarker validati per queste tipologie ad oggi più comuni per poterle diagnosticare in modo più accurato, ma anche per riuscire a delineare le primissime fasi di HAND, che spesso risultano molto difficili da distinguere rispetto ad altre comorbidità. Inoltre, sarebbe utile per predire le traiettorie di funzionamento cognitivo nei pazienti positivi. Dei biomarker che potessero identificare uno stadio preclinico di HAND o un peggioramento cognitivo, soprattutto in soggetti con ANI altamente a rischio, aprirebbbero la possibilità di iniziare un trattamento già nelle primissime fasi del declino cognitivo, quando esso avrebbe le maggiori probabilità di essere efficace. Altrettanto importante è l’identificazione di biomarker associati al miglioramento cognitivo, che permetterebbero una valutazione più accurata nella I/II fase dei trial clinici che sono troppo brevi per una valutazione affidabile con i test neuropsicologici. Infine, una migliore comprensione dei diversi meccanismi molecolari nelle varie fasi di HAND faciliterebbe l’identificazione e lo sviluppo di terapie mirate (Saylor et al., 2016). Questi biomarker possono essere grossolanamente suddivisi in quattro categorie:

- i solubili legati ad un’attivazione immunitaria;
- correlati a stress metabolico o cellulare;
- quelli che indicano un danno neuronale;
- i rilevabili tramite neuroimaging.

A tal proposito, negli individui che sviluppano ANI o MND i marker di attivazione immunitaria (Burdo et al., 2013; Kamat et al., 2012; Lyons, et al., 2011) e delle citochine (Sacktor et al., 2014; Yuan et al., 2013) sono più pronunciati rispetto ai soggetti positivi ma senza danno cognitivo. Allo stesso modo, dei cambiamenti nella bioenergetica, misurati tramite neuroimaging (Haughey et al., 2004; Mohamed et al., 2010; Towgood et al., 2013) ed applicazioni di metabolomica (Cassol et al., 2014; Dickens et al., 2015) sono prontamente riscontrabili in questi soggetti, così come degli accumuli di lipidi bioattivi, come la ceramide, e dei segnalatori steroidei di stress cellulare (Bandaru et al., 2007; Bandaru et al., 2013). I cambiamenti nel cervello (Archibald et al., 2014) e i deficit progressivi nel metabolismo energetico e lipidico (Bandaru et al., 2013; Chang et al., 2004; Ernst et al., 2010; Gongvatana et al., 2013; Mielke et al., 2010), nella regolazione immunitaria (Kamat et al., 2012; McGuire et al., 2015; Suh et al., 2014) e nel metabolismo (Cassol et al., 2013; Cassol et al., 2014) peggiorano con l'età e con la durata dell'infezione (Canizares et al., 2014; Chang et al., 2014; Holt et al., 2012; Pfefferbaum et al., 2014; Seider et al., 2016; Thomas et al., 2013). Per quanto riguarda il danno neuronale e assonale, non è del tutto chiaro se i relativi marker siano elevati durante la fase acuta dell'infezione. Studi iniziali avevano mostrato come alcuni di essi, come la proteina della catena leggera del neurofilamento, tau e le proteine precursori dell'amiloide, non fossero alti durante i primi stadi di ANI o nei primi momenti successivi all'inizio della cART (Peluso et al., 2015; Peterson et al., 2014). Piuttosto, questi marker appaiono tipicamente nelle fasi intermedie e tardive della malattia (Abdulle et al., 2007; Angel et al., 2012; Peterson et al., 2014) e correlano con bassi valori di cellule T CD4+ (Jessen et al., 2014) e con la presenza di danno neuronale visibile con MRI (Peluso et al., 2013). Tuttavia, misure ultrasensibili dei livelli di catene leggere del neurofilamento hanno identificato che il 44% delle persone con infezione primaria da HIV mostra marcatori elevati di danno neuronale, suggerendo che un subset di individui infettati da poco tempo possono già mostrare segni di danno neurologico.

Questi risultati dimostrano che il coinvolgimento neuronale avviene presto (Peluso et al., 2013), ma la relazione precisa tra questo e l'insorgenza del deterioramento cognitivo è sconosciuta.

L'intervallo di tempo fra questo coinvolgimento precoce ed il manifestarsi clinico di HAND suggerisce l'esistenza di una lunga finestra temporale terapeutica durante la quale interventi mirati potrebbero riuscire a preservare il funzionamento cognitivo (Saylor et al., 2016).

Oltre che per le conseguenze neurologiche, la presenza del virus nel cervello è importante anche dal punto di vista delle "strategie di eradicazione", uno degli obiettivi terapeutici per chi cerca una cura definitiva per l'HIV (figura 3).

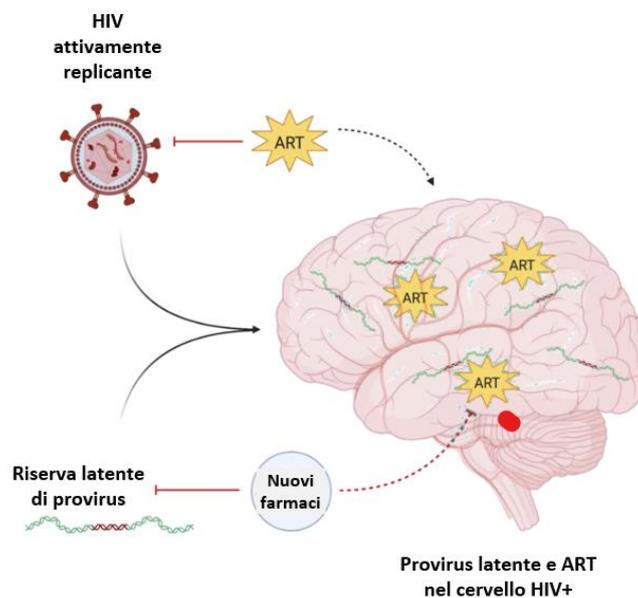


Figura 3. L'enigma del provirus latente dell'HIV nonostante la terapia antiretrovirale (ART). Sia la forma attiva che quella latente del virus possono penetrare nel sistema nervoso centrale (SNC), provocando una patofisiologia neuroinfiammatoria. Nonostante ART sia efficace contro la forma attiva dell'HIV, non lo è per quanto riguarda le riserve latenti persistenti. L'uso in tandem di ART e nuovi approcci terapeutici è necessario per colpire ed eliminare entrambe dal SNC (modificato da Rudd & Toborek, 2022).

Infatti, vari studi su livelli di RNA del virus nel fluido cerebrospinale hanno suggerito una sua presenza latente nel cervello anche nei casi in cui esso non sia più rilevabile nel plasma, fenomeno noto col termine di "CSF viral escape" (Fois e Brew, 2015). Questo avviene nel 5-10% dei pazienti trattati con cART ed è associato ad attivazione immunitaria (Dahl et al., 2014) e al disturbo depressivo maggiore (Hammond et al., 2016). L'eliminazione dal cervello dell'HIV sia produttivo sia latente deve essere alla base di un qualsiasi approccio terapeutico volto all'eradicazione. I macrofagi e la microglia, le cellule cerebrali che ospitano il virus e ne producono i virioni infettivi,

sono molto longevi, con tassi di ricambio di mesi o anni (Crowe e Muller, 2003). L'importanza della penetrazione relativa dei diversi antiretrovirali nel cervello rimane dibattuta (Caniglia et al., 2014), ma è certamente possibile che concentrazioni più basse dei farmaci nel SNC potrebbero portare ad una soppressione virologica non ottimale. La farmacologia cellulare dei cART per quanto riguarda il tessuto dei macrofagi è relativamente poco studiata. Una maggiore concentrazione massima efficace nei macrofagi piuttosto che nei linfociti potrebbe ridurre l'efficacia in questi ultimi (Gavegnano e Schinazi, 2009). Inoltre, fino al 20% degli astrociti isolati direttamente dal tessuto cerebrale autoptico di individui positivi contiene dell'HIV integrato (Churchill et al., 2006). L'abilità del virus di integrarsi negli astrociti terminalmente differenziati suggerisce la presenza di una riserva permanente di provirus nel cervello che influenza lo sviluppo e il probabile successo di una cura definitiva

2.4 NEUROTOSSICITÀ DELLA cART

Ci sono diversi modi con cui viene limitata l'entrata dei farmaci nel SNC. Le molecole che possono diffondere o essere trasportate attraverso l'endotelio, comprese le ART, possono essere attivamente rimosse dalle pompe di efflusso come la P-glicoproteina, le proteine di resistenza multifarmaco e i trasportatori di anioni organici (Bertrand et al., 2019). Questo fa sì che sia difficile per i farmaci antiretrovirali raggiungere la concentrazione necessaria a fini terapeutici nel SNC e apre la possibilità di una viremia di ritorno. Va comunque sottolineato che diversi fattori possono modulare l'espressione di queste proteine di trasporto, come lo stato infiammatorio, la genetica o le interazioni indotte dai farmaci (Bertrand et al., 2021). Di particolare interesse per quanto riguarda l'accesso limitato dei farmaci ART sono le P-glicoproteine. È stato dimostrato che l'esposizione dei capillari a bassi livelli di fattori proinfiammatori provoca una rapida perdita della funzione trasportatrice della proteina senza cambiamenti nella sua espressione. D'altra parte, una prolungata esposizione a fattori proinfiammatori ha un effetto opposto, regolandone l'espressione attraverso

complessi meccanismi (Miller et al., 2008). Il ruolo dei fattori infiammatori sulla modulazione dell'attività delle P-glicoproteine è stato confermato in vari studi (Deng et al., 2018), così come l'effetto regolatore dell'HIV sulle stesse in seguito all'esposizione (Roy et al., 2013; Rudd e Toborek, 2022). La capacità di un farmaco di attraversare la BEE dipende anche da altri fattori, tra cui la dimensione molecolare, la polarità o le proprietà fisico-chimiche, come anche dalla modulazione dell'espressione delle proteine trasportatrici indotta dai farmaci, che potrebbe aumentare la permeabilità dell'endotelio cerebrale all'ART, ma allo stesso tempo esporre il SNC ad un più alto livello di tossicità (Bertrand et al., 2016).

Come già detto, la terapia antiretrovirale è in grado di agire sulle diverse fasi del ciclo replicativo dell'HIV (**Tabella 2**) ma, anche se questo risulta sufficiente per sopprimere i livelli di virus attivo e stabilizzare la viremia, il provirus latente non si replica attivamente e perciò non costituisce un bersaglio per questi farmaci. Nonostante vari anni di terapia, il provirus può sopravvivere in modo latente nel DNA delle cellule T CD4+ (Osborne et al., 2020). Questi potenti serbatoi provirali si stabiliscono entro poche ore dall'infezione e sono estremamente stabili, con un'emivita media di circa 44 mesi (Kuo e Lichterfeld, 2018; Murray et al., 2016).

Tutti questi aspetti contribuiscono all'attuale grande dibattito centrato su quale sia la combinazione ideale di farmaci antiretrovirali che possano superare la sfida della penetrazione della BEE e allo stesso tempo ottimizzare i benefici terapeutici e minimizzare gli effetti tossici (Rudd e Toborek, 2022). I farmaci con un più alto punteggio nella scala di efficienza penetrativa del SNC potrebbero essere vantaggiosi in termini di regolazione dell'infezione all'interno del cervello, ma d'altro canto, raggiungendo alte concentrazioni, potrebbero portare a più alti livelli d'esposizione tossica (Bertrand et al., 2019). Questa, a sua volta, potrebbe condurre alla neurodegenerazione, all'infiammazione cronica ed a tantissime co-morbilità, ad esempio malattie cardiovascolari, metaboliche e neurologiche (Bertrand et al., 2016; Bertrand et al., 2019; Bhatia e Chow, 2016; Clifford e Ances, 2013; d'Ettorre et al., 2016; Deeks et al., 2013; Lake e Currier, 2013; Martin-

Iguacel et al., 2016; Nasi et al., 2016; Nduka et al., 2016; Peltenburg et al., 2018; Robertson et al., 2012; Vouri et al., 2013). Queste, unite al fatto che la terapia va portata avanti a vita, può portare i pazienti positivi ad alterare o interrompere i loro regimi farmacologici, causando in ultima analisi una viremia di rimbalzo. È stato dimostrato che l'uso dell'ART influenza vari aspetti del funzionamento cellulare nel SNC, in particolare inducendo effetti neurotossici (Robertson et al., 2012) e riducendo la vitalità delle cellule endoteliali esposte, anche a concentrazioni relativamente basse (Churchill et al., 2016). La tossicità vascolare indotta dai farmaci può portare ad una ridotta espressione della proteina TJ e quindi ad un indebolimento della BEE (Bertrand et al., 2019). Inoltre è stato dimostrato che l'uso di questi farmaci provoca danno ossidativo e disfunzionamento mitocondriale nelle cellule endoteliali (Bertrand et al., 2019; Marincowitz et al., 2019; Schank et al., 2021; Smith et al., 2017; Wang et al., 2021) e nei neuroni (Akay et al., 2014; De Benedetto et al., 2020; Robertson et al., 2012). Tutto ciò stimola l'induzione degli inflammasomi e porta ad un aumento delle citochine infiammatorie (Cohen et al., 2018; Peyravian et al., 2019; Tripathi et al., 2019; Voirin et al., 2020). Detto ciò, nonostante tutto, ad oggi la terapia antiretrovirale rimane necessaria per controllare l'infezione, evitare che si sviluppi in AIDS e permettere ai pazienti positivi di vivere vite relativamente normali.

Tabella 2. Classi dei farmaci antiretrovirali, funzione, esempi, punteggio sull'efficienza penetrativa del SNC (CPE) ed effetti collaterali.

Classe terapeutica	Funzione	Esempi di farmaci	Punteggio CPE	Effetti collaterali
Inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTIs)	Inibiscono la trascrittasi inversa bloccando così la sintesi di DNA virale	Lamivudina	2	Nausea, vertigini, acidosi lattica, pancreatiti, IRIS
		Zidovudina	4	Nausea, vertigini, acidosi lattica, problemi epatici, miopatia, anemia, neutropenia, IRIS, lipoatrofia
		Emtricitabina	3	Nausea, vertigini, acidosi lattica, IRIS, possibile riacutizzazione dell'HBV
		Tenofovir	1	Nausea, vertigini, acidosi lattica, insufficienza renale
Inibitori non nucleotidici della trascrittasi inversa (NNRTIs)	Si legano e bloccano la trascrittasi inversa dell'HIV, bloccando così la sintesi di DNA virale	Efavirenz	3	Nausea, vertigini, effetti psichiatrici, problemi epatici, grave rash, problemi al SNC, epilessia, IRIS, lipodistrofia, iperlipidemia
		Nevirapina	4	Nausea, vertigini, gravi problemi epatici, rash cutaneo, IRIS, sindrome lipodistrofica
Inibitori dell'integrasi	Prevencono l'integrazione del DNA virale in quello ospite	Dolutegravir	ND	Nausea, vertigini, reazioni allergiche, problemi epatici, IRIS, disturbi del sonno
		Raltegravir	3	Nausea, vertigini, reazioni allergiche, eruzioni cutanee gravi, problemi epatici, IRIS
Inibitori della proteasi	Blocca le proteasi necessarie alla replicazione virale	Atazanavir	2	Nausea, vertigini, aritmia cardiaca, grave rash, problemi epatici, possibili interazioni farmacologiche mortali, malattia renale cronica, calcoli renali, problemi alla cistifellea, IRIS, lipodistrofia, sanguinamento negli emofiliaci, diabete, iperglicemia
		Darunavir	3	Nausea, vertigini, problemi epatici, gravi reazioni cutanee, diabete, iperglicemia, lipodistrofia, IRIS
		Ritonavir	1	Nausea, vertigini, pancreatiti, aritmia cardiaca, reazioni allergiche gravi, problemi epatici, iperlipidemia, iperglicemia, IRIS, lipodistrofia, sanguinamento negli emofiliaci, problemi gastrointestinali
Inibitori della fusione (FI)	Impediscono la fusione dell'HIV al target dell'ospite prevenendone l'entrata	Albuvirtide	ND	Nausea, mal di testa, diarrea, rash, iperlipidemia
		Enfuvirtide	1	Reazioni allergiche, nausea, mal di testa, polmonite, nevralgia, IRIS

Il range CPE va da basso (1) a alto (4); la terapia cART ha un effetto cumulativo con CPE che varia da basso (<8) a alto (>8).

Abbreviazioni: IRIS = sindrome infiammatoria da immunoricostruzione;

HBV = virus dell'epatite B.

(modificato da Rudd e Toborek, 2022).

CAPITOLO 3

TRATTAMENTO

3.1 Trattamenti non farmacologici

Qualsiasi tipologia di demenza nei suoi stadi da lieve a moderata ha i propri caratteristici profili di cambiamenti cognitivi, dimostrabili tramite test neuropsicologici, anche se nel suo progredire queste differenze diventano meno distinguibili (Weintraub et al., 2012). Dal momento che non esiste una cura per la demenza, si è cercato di identificare i fattori che possano ritardarne l'insorgenza e rallentarne la progressione. Per questo motivo, negli ultimi decenni si sono sviluppate varie tipologie di approcci psicosociali volti al miglioramento e al mantenimento delle capacità cognitive (Klimova e Maresova. 2017; Wei et al., 2020). I concetti di 'riserva cognitiva' e 'neuroplasticità' hanno guadagnato attenzione come potenziali fattori per ritardare il declino cognitivo (Soldan et al., 2017). Il primo viene descritto come una capacità strutturale e dinamica del cervello di far fronte ai cambiamenti associati all'invecchiamento normale o a danni. In quest'ottica, le persone con una più alta riserva cognitiva riescono ad affrontare meglio patologie, atrofie o lesioni (Stern, 2012). Seguendo questo ragionamento, una recente review dimostra che la riserva cognitiva potrebbe essere in relazione con la prevalenza della demenza e con la performance di specifici domini cognitivi (Lavrencic et al., 2018). La neuroplasticità, invece, è definita come l'abilità del cervello di generare cambiamenti morfologici in risposta a stimoli ambientali (Shaffer, 2016). Grazie ad essa, il cervello può regolarsi e compensare in seguito ad alterazioni cognitive, rafforzando connessioni esistenti o creandone di nuove. Sia la riserva cognitiva sia la neuroplasticità sono influenzate da vari fattori, anche lungo l'arco di vita, per esempio la genetica, il livello educativo, l'occupazione, fattori socioeconomici, la salute fisica, lo stile di vita e l'attività mentale

(Sampedro-Piquero e Begega, 2017). Per migliorare il funzionamento cognitivo di pazienti con deficit cognitivi e/o demenze, sono stati sviluppati nel tempo tre tipologie di interventi cognitivi non farmacologici (Irazoki et al., 2020). Uno di essi è la **stimolazione cognitiva**, che si riferisce ad un'ampia varietà di esercizi non specifici centrati sul rinforzo del funzionamento cognitivo e sociale (Clare et al., 2003). Le discussioni, la terapia della reminiscenza (Irazoki et al., 2017) e l'orientamento alla realtà, oltre ad altre caratteristiche, sono esempi di tecniche di stimolazione che vengono somministrate per lo più in un gruppo. Vi è un'ampia letteratura sulla sua efficacia, tra cui due recentissime meta-analisi: Wong et al. (2021), in cui la maggior parte del campione presentava una demenza d'Alzheimer, e Chen (2022), in cui però solo uno studio sui 10 presi in considerazione riportava la tipologia di demenza (AD). Un'altra tecnica è quella del **training cognitivo** che mira a mantenere o migliorare un aspetto particolare del funzionamento cognitivo, ad esempio la memoria o l'attenzione, attraverso una pratica strutturata e guidata, somministrata individualmente o in gruppo (Bahar-Fuchs et al., 2019). Il livello di difficoltà delle attività può essere adattato al funzionamento individuale. La sua efficacia è stata dimostrata in pazienti con demenza d'Alzheimer moderata (Tsantali et al., 2017). Infine, vi è la **riabilitazione cognitiva**, un intervento individualizzato che si focalizza esplicitamente sui bisogni di una persona (Clare et al., 2013). In questo approccio l'enfasi è posta nel migliorare o mantenere le abilità cognitive necessarie nei compiti di tutti i giorni, compensando i deficit ed incoraggiando l'indipendenza (NCC for Mental Health., 2007). È considerato uno degli interventi più efficaci, poiché si è mostrato in grado di rallentare il progredire del declino cognitivo nei pazienti con demenza d'Alzheimer (Amieva et al., 2016). Per quanto riguarda HAND, sono relativamente pochi gli studi che hanno indagato l'efficacia di queste tecniche su pazienti sieropositivi con deficit cognitivi. Infatti, in una recente rassegna bibliografica (Hussain et al., 2022) sono stati individuati i 100 articoli scientifici più citati sulla demenza da HIV. I ricercatori hanno utilizzato il database "Web of Science" (WOS), le parole chiave "HIV dementia" e "HIV-associated neurocognitive disorders" (HAND) ed hanno incluso tutti gli articoli pubblicati fino a Settembre 2020 al fine di determinare quali fossero gli aspetti più

studiati e con un più alto impatto. Avendo utilizzato come criterio la frequenza di citazione, non è sorprendente il fatto che i 100 articoli selezionati fossero stati pubblicati fra il 1986 e il 2016, con più dei due terzi di essi situati nella prima metà dei 31 anni e che gli istituti americani predominassero. Fra questi l'aspetto più studiato era la patogenesi, seguita da incidenza e prevalenza, le caratteristiche cliniche, i pro e i contro della terapia antiretrovirale. Ciò che spicca per la sua mancanza è che, nonostante venga espressa la necessità di indagare ulteriormente nuove terapie farmacologiche, nessun articolo fra questi prenda in considerazione una tecnica psicosociale come parte integrante della cura. L'HIV può impattare negativamente sulla riserva cognitiva in modo sia diretto che indiretto, creando nel primo caso un ambiente neurotossico e nel secondo attraverso una serie di comorbidità, quali per esempio l'abuso di sostanze, l'epatite C, malattie cardiache, disturbi dell'umore e mancanza di impegno neurocognitivo (Vance et al., 2017). Questo ultimo punto, in particolare, riguarda il ritiro sociale e gli alti tassi di disoccupazione che caratterizzano questi soggetti (Rabkin et al., 2004).

Vi sono vari studi che hanno dimostrato che la cART non altera la prevalenza dei deficit cognitivi nei pazienti con HIV (Heaton et al., 2011; Simioni et al., 2010; Tozzi et al., 2007). Non solo, l'uso intensivo della terapia ha mostrato nuove complicazioni neurologiche legate all'HIV, soprattutto encefaliti (Lescure et al., 2013; Mukerji et al., 2018). È anche emerso che alcuni antiretrovirali hanno una tossicità diretta sul SNC (Ciccarelli et al., 2011; Robertson et al., 2012).

Risulta quindi imperativo concentrarsi anche su tecniche di riabilitazione cognitiva non farmacologiche, tema preso in considerazione in un'interessante lavoro del 2020 di Chan et al. In esso sono stati analizzati vari studi che hanno valutato l'efficacia di interventi riabilitativi farmacologici e non in persone con HIV. Fra gli interventi non farmacologici, una delle tecniche utilizzate è la **stimolazione transcranica con correnti dirette** (tDCS) in cui elettrodi vengono posizionati su zone precise dello scalpo ed attraverso l'emissione di una corrente continua a bassa intensità influenzano l'attività neuronale sottostante. Questa tecnica è stata testata in una

simulazione di guida ed i risultati dimostrano che nel gruppo sperimentale vi sono state minori deviazioni di corsia e una velocità media minore rispetto al gruppo di controllo (Pope et al., 2018). È stata anche testata una combinazione di addestramento alla velocità di elaborazione (Speed of processing training, Ball et al., 2013) e stimolazione transcranica in un gruppo di 33 soggetti con HIV di età superiore ai 50 anni. I test neuropsicologici successivi al trattamento hanno mostrato da lievi a moderati effetti nella velocità d'elaborazione e da forti a medi effetti nell'attenzione e nella lettura. Inoltre, vi sono stati effetti da lievi a moderati e da moderati a forti in alcune misure relative alla velocità di processamento, ma nella direzione opposta: è stato il gruppo di controllo, non sottoposto alla stimolazione transcranica, ad aver mostrato un miglioramento. Tuttavia, l'unico effetto statisticamente significativo riguardava le misure di lettura ad alta voce (Fazeli et al., 2019).

Un'altra tecnica utilizzata riguarda **l'attività fisica**, già comprovata essere efficace nella popolazione senza HIV (Hishikawa et al., 2019; Hötting e Röder, 2013). In uno studio (McDermott et al., 2017) sono stati randomizzati 11 pazienti HIV in un gruppo sperimentale (n=5), sottoposto ad un programma di esercizi aerobici 3 volte a settimana per 16 settimane, e in un gruppo di controllo. I risultati mostrano che una maggiore attività fisica correlava con punteggi al MOCA (Montreal Cognitive Assessment) migliori, ma in modo non significativo. Tra le possibili cause di questo risultato si trovano: la bassa aderenza generale osservata nello studio, pari circa al 60%, il fatto che i partecipanti non presentassero deficit cognitivi alla baseline e il piccolo campione utilizzato. Inoltre, l'intensità e la durata delle sessioni di esercizi nelle prime otto settimane dello studio potrebbero essere state troppo basse per suscitare cambiamenti nel funzionamento cognitivo ed anche la durata totale dell'intervento potrebbe non essere stato sufficiente, in quanto spesso si raccomanda un periodo di sei mesi tra le valutazioni per osservare dei cambiamenti nelle prestazioni cognitive (Bartels et al., 2010). In un altro studio è stato testato lo yoga come strategia per migliorare la cognizione in 16 adolescenti con HIV in un centro di riabilitazione in India. Le sedute prevedevano 1 ora di esercizi al giorno per 6 mesi. Dalle misure pre e post intervento sulla salute generale, parametri sul sistema immunitario, qualità della vita e funzionamento cognitivo si evince

che vi è stato un miglioramento nella salute generale dei partecipanti, ma l'analisi dei risultati sul funzionamento cognitivo non risultava univoca, con dei miglioramenti nella performance psicomotoria e un peggioramento nel funzionamento esecutivo (Hari Chandra et al., 2019).

Un'altra tecnica riabilitativa non farmacologica presa in esame da Chan e colleghi è quella degli **esercizi su carta**. Uno studio ha utilizzato il Goal Management Training (GMT), il cui obiettivo è quello di addestrare i pazienti ad arrestare il comportamento in corso allo scopo di definire le gerarchie di scopi e monitorare la prestazione tramite l'utilizzo di istruzioni, compiti interattivi, discussione delle difficoltà dei pazienti nella vita quotidiana e assegnazione di compiti a casa e tecniche di metacognizione. Novanta pazienti con HIV, con storia di abuso di sostanze e difficoltà nel funzionamento esecutivo, sono stati randomizzati in 3 gruppi: solo GMT, GMT e training metacognizione, controllo (Casaletto et al., 2016). I risultati hanno mostrato che una breve singola sessione di GMT ha degli effetti positivi sulle abilità di multitasking.

Un interessante studio preso in esame, questa volta italiano, è un esempio di un intervento misto di esercizi su carta e computerizzati (Livelli et al., 2015). Trentadue soggetti con HIV, metà dei quali con HAND, sono stati randomizzati in un gruppo sperimentale, sottoposto a otto diversi esercizi di circa 50 minuti totali, ripetuti 36 volte in 4 mesi, e un gruppo di controllo. Tutti i partecipanti sono stati testati neurocognitivamente alla baseline e al termine del trattamento; il gruppo sperimentale è stato valutato anche a sei mesi dall'intervento. L'obiettivo del training era quello di migliorare quattro domini cognitivi: l'attenzione, la memoria visiva e verbale e l'apprendimento, il funzionamento esecutivo e la memoria di lavoro e la consapevolezza metacognitiva. Il gruppo sperimentale ha mostrato miglioramenti nell'apprendimento, nella memoria, nelle funzioni esecutive, nella fluenza verbale, nell'attenzione e in compiti funzionali, mentre il gruppo di controllo ha mostrato un peggioramento negli stessi domini. Dopo 6 mesi, i partecipanti al training avevano mantenuto i guadagni nel funzionamento esecutivo, nell'attenzione, nella memoria di lavoro e nei compiti funzionali. Questo risultato è molto importante perché dimostra che i pazienti, partecipando a un protocollo riabilitativo, possono non solo ottenere dei miglioramenti, ma anche

mantenerli a lungo termine.

Infine, l'ultima tecnica presa in esame è stata la più utilizzata negli ultimi anni, **le strategie di allenamento cognitivo computerizzate**, che hanno il grosso vantaggio di poter essere potenzialmente somministrate da casa e senza supervisione. In uno studio parzialmente randomizzato (Becker et al., 2012), 30 soggetti con HIV e 30 senza sono stati divisi nei due gruppi sperimentale e di controllo. Al primo è stato chiesto di utilizzare il programma SmartBrain (SmartBrain Technologies, 2013) dai loro computer a casa per 24 settimane, inizialmente per 10 minuti e successivamente aumentando settimanalmente fino ad un massimo di 30. Il programma SmartBrain contiene 14 moduli, strutturati come giochi, nei domini dell'attenzione, della memoria, delle conoscenze e delle funzioni esecutive. I partecipanti sono stati testati con un'ampia batteria di test neuropsicologici prima e dopo l'intervento. I risultati non hanno rilevato effetti significativi del programma nella cognizione globale, indipendentemente dall'essere sieropositivi o no. Va però sottolineato che l'effettiva partecipazione è stata scarsa: solo il 54% del campione è stato in grado di utilizzare il programma più di una volta. Un'analisi post hoc ha mostrato come i benefici maggiori siano stati raggiunti da coloro che avevano utilizzato il programma più frequentemente.

In un importante studio (Boivin et al., 2016), 159 bambini ugandesi sieropositivi dai 6 ai 12 anni, sono stati randomizzati in tre gruppi: uno sottoposto ad un programma riabilitativo computerizzato tramite dei giochi progressivamente sempre più complessi, uno ad un programma limitato che generava giochi con grado di difficoltà random e uno senza interventi computerizzati, per un periodo di 2 mesi. Il programma si chiamava Captain's Log (BrainTrain Corporation) ed era volto al miglioramento della memoria di lavoro, dell'attenzione e dell'analisi spazio-visiva. I risultati mostrano che i domini del ragionamento e delle conoscenze sono migliorati significativamente in entrambi i gruppi sperimentali rispetto al controllo. Ciò dimostra che questa strategia potrebbe essere molto valida anche nelle situazioni più svantaggiate.

Fra i protocolli più utilizzati con la popolazione geriatrica è possibile trovare il già citato "*Speed of processing training*" (Ball et al., 2013). In uno studio del 2012, Vance e colleghi hanno casualmente

diviso 46 soggetti affetti da HIV, di età pari o superiore a 40 anni, in un gruppo sperimentale, sottoposto a 10 ore di training computerizzato, e un gruppo di controllo. Il protocollo prevedeva cinque diverse tipologie di gioco, con diversi goals di performance, ma accumulate dalla presentazione di stimoli visivi cui il partecipante doveva rispondere il più rapidamente possibile. Le risposte corrette rendevano più veloci le presentazioni successive, mentre quelle scorrette le rallentavano, in modo da mantenere i partecipanti prossimi alla loro soglia prestazionale, evitando sia frustrazione sia noia. Il gruppo sperimentale ha dimostrato un miglioramento significativo nel test “Useful Field of View”, una misura della velocità di processamento visivo, e soprattutto nel Timed Instrumental Activities of Daily Living (TIADL), che valuta il tempo necessario e l’accuratezza nel completare cinque attività di vita quotidiana.

In uno studio di follow-up del 2015, Cody e colleghi hanno utilizzato un disegno within-group per testare la risposta di 20 soggetti con HIV (età media: 50 anni) ad un programma domiciliare di speed of processing training, con una durata media di 8.20 ore. Sono stati osservati significativi miglioramenti post-test sia nel test “Useful Field of View” che nel TIADL. I partecipanti hanno anche riportato un’autovalutazione di moderato miglioramento nelle loro abilità cognitive complessive, la memoria, la velocità di processamento e l’attenzione. Questi risultati supportano l’idea che queste strategie di allenamento cognitivo possono essere condotte con successo nella propria casa, cosa che potrebbe essere particolarmente importante per tutti quei pazienti meno propensi a recarsi in clinica a causa dello stigma sociale (Slater et al., 2015).

La velocità di processamento, inoltre, è un’importante abilità cognitiva coinvolta nella guida. In un altro studio, Vance e colleghi (Vance et al., 2014) hanno esaminato la relazione fra la performance in una simulazione di guida e il funzionamento cognitivo in un gruppo di 26 pazienti con HIV di più di 40 anni. Hanno trovato che minore era la velocità di processamento visivo, più lunghi erano i tempi di reazione nella simulazione. Questi risultati erano particolarmente interessanti dal momento che i tempi di reazione erano significativamente correlati al numero di incidenti riportati negli ultimi due anni.

3.2 CCT

Come già accennato, una delle tecniche non farmacologiche preferite nella riabilitazione dei pazienti HAND è quella degli esercizi computerizzati (Dardiotis et al., 2018; Gates et al., 2019; Martin et al., 2020). Da un punto di vista neuropsicologico (Bredesen, 2014), la CCT ha la potenzialità di modificare la struttura cerebrale e riorganizzare il suo funzionamento negli anziani cognitivamente sani (Bahar-Fuchs et al., 2020; Gates et al., 2020; Lenze et al., 2020), nei pazienti con la malattia di Alzheimer (Cavallo et al., 2016; D'Antonio et al., 2019), in quelli con il morbo di Parkinson (Smith et al., 2019; Zimmermann et al., 2014), nei casi di deficit attentivi (Simone et al., 2018) e nei traumi cerebrali acquisiti (Bogdanova et al., 2016). Inoltre, alcuni parametri fisiologici, inclusi il metabolismo cerebrale (Cherif et al., 2016), il suo stato infiammatorio (Darweesh et al., 2018), quello ormonale (Zhang et al., 2019) ed alcuni fattori legati al sonno (Lutsey et al., 2018), possono essere modificati attraverso la plasticità neuronale (Bredesen, 2014). Molti interventi cognitivi classici sono stati adattati per l'uso su dispositivi elettronici quali smartphone, tablet e computer (Meiland et al., 2017). La somministrazione del training cognitivo, della stimolazione e/o della riabilitazione tramite uno strumento digitale potrebbe essere una strategia promettente per mantenere il funzionamento cognitivo di anziani sani e pazienti con MCI (Zhang et al., 2019). I programmi di intervento cognitivo, in generale, non sono esplicitamente diretti alle sole persone con demenza, ma anche ad altre condizioni cliniche. In una review recente (Irazoki et al., 2020), che aveva come scopo di identificare e comparare i diversi software utilizzati per pazienti con MCI o con demenza d'Alzheimer, vascolare e frontotemporale, nessuno di quelli presi in considerazione era progettato espressamente per le sole demenze. Infatti, molti di essi si rivolgevano a un'ampia gamma di disturbi che causano il deterioramento cognitivo. Questo fatto può essere considerato indice della forza e flessibilità di questi programmi e soprattutto che essi sono stati progettati per migliorare il funzionamento cognitivo indipendentemente dall'origine del problema (Irazoki et al., 2020).

In una recente meta-analisi, i ricercatori hanno cercato di determinare l'associazione fra i programmi CCT (computerized cognitive training) ed il funzionamento nei vari domini cognitivi e nelle attività di vita quotidiana dei pazienti con HIV rispetto a gruppi di controllo (Wei et al., 2022). I 12 studi che hanno superato i criteri di selezione provenivano dagli Stati Uniti (Chang et al., 2017; Cody et al., 2020; Fazeli et al., 2019; Ownby et al., 2017; Pope et al., 2018; Towe et al., 2017; Towe et al., 2021; Vance et al., 2012; Vance, Fazeli, Azuero, Frank et al., 2021; Vance, Fazeli, Azuero, Wadley et al., 2021), dall'Uganda (Ezeamama et al., 2020) e dall'Italia (Livelli et al., 2015). Il numero totale di sessioni variava da 6 a 48, la loro durata da 20 a 90 minuti e la loro frequenza da 2 sedute a settimana a 4. Inoltre, anche se tutti gli studi hanno utilizzato la CCT, alcuni (Cody et al., 2020; Fazeli et al., 2019; Pope et al., 2018) l'hanno fatto tramite lo stesso programma (BrainHQ.com; Posit Science) associato a stimolazione transcranica diretta (tDCS), Ownby et al. (2017) tramite un video game (GT Racing 2; Gameloft) associato alla tDCS, Towe et al. (2021) utilizzando uno strumento attivo di stimolazione cognitiva (Lumosity web-based cognitive games; Lumos Labs, Inc), Chang et al. (2017) con una piattaforma per il training adattativo della memoria di lavoro (Cogmed; Neural Assembly); lo studio ugandese ha utilizzato un software per la riabilitazione cognitiva (Captain's Log MindPower Builder; Brain Train, Inc) e quello italiano una combinazione di esercizi su carta e su computer. Infine, Vance et al. hanno utilizzato un programma per computer (InSight; Posit Science) nello studio del 2012 e un training cognitivo individualizzato negli altri due studi del 2021. Le condizioni di controllo sono state divise in tre tipologie: quella placebo (Cody et al., 2020; Ezeamama et al., 2020; Fazeli et al., 2019; Livelli et al., 2015; Ownby et al., 2017; Pope et al., 2018), quella no contact (Vance et al., 2012; Vance, Fazeli, Azuero, Frank et al., 2021; Vance, Fazeli, Azuero, Wadley et al., 2021) e altre tipologie (Towe et al., 2017; Towe et al., 2021). Sono stati presi in considerazione otto domini cognitivi: funzionamento esecutivo/astrattivo, memoria di lavoro/attenzione, memoria, abilità motorie, velocità d'elaborazione, funzionamento quotidiano, abilità sensoriali/percettive e abilità verbali/linguaggio. L'analisi statistica dei dati ha mostrato che l'associazione fra CCT e miglioramento cognitivo era

significativa per quanto riguardava le funzioni esecutive/astrazione, memoria di lavoro/attenzione, memoria, abilità motorie, velocità d'elaborazione e funzionamento quotidiano, mentre non lo era per le abilità sensoriali/percettive e per quelle linguistiche (Wei et al., 2022). Per quanto riguarda la quantità di CCT, la meta-analisi mostra che i risultati migliori sono ottenuti con le sedute più lunghe (oltre i 60 minuti), forse perché è più facile trovare gli effetti della plasticità sinaptica con stimolazione di durata minima di 30-60 minuti (Holtzer et al., 2010).

Bisogna notare che una meta-analisi sulla malattia di Alzheimer ha raggiunto conclusioni simili (Lampit et al., 2014). Nonostante, quindi, l'approccio migliore nel training cognitivo dei pazienti HIV sia composto da sedute piuttosto lunghe, molti prodotti commerciali progettati per la stimolazione cognitiva a casa utilizzano protocolli brevi, che potrebbero perciò rivelarsi inadeguati. Un altro aspetto interessante indagato in questa meta-analisi (Wei et al., 2022) riguarda il carico virale e la quantità di cellule T CD4+. I pazienti con carico virale non rintracciabile e cellule T CD4+ maggiori di 500 cellule/ μ L hanno avuto una prestazione migliore degli altri, soprattutto nel dominio della memoria di lavoro/attenzione. La patogenesi di HAND potrebbe spiegare questo fenomeno: dopo essere entrato nel sistema nervoso centrale, il virus stimola la neuroinfiammazione cronica che interagisce con le proteine del virus e causa danno cognitivo (Farhadian et al., 2017). Per questo motivo coloro che hanno una carica virale minore e più cellule T CD4+, e quindi un migliore stato immunitario, potrebbero trarre i maggiori vantaggi dalla CCT. Questa meta-analisi ha comunque dei limiti importanti, ad esempio il piccolo numero di lavori inclusi, che, tra le altre cose, fa sì che rimanga poco chiaro quale sia il disegno d'intervento ottimale, nonché il fatto che gli studi clinici randomizzati scelti non tenevano conto dei trattamenti concomitanti all'intervento CCT quali l'ART, la tDCS, l'esercizio fisico o la mindfulness. Ciononostante, è un lavoro fondamentale, non solo perché recente, ma anche perché mette in relazione una delle tecniche di riabilitazione cognitiva più utilizzate con vari domini cognitivi singolarmente considerati, fornendo prove della sua efficacia e soprattutto importanti spunti di riflessione e suggerimenti utili su quali potrebbero essere le caratteristiche migliori per un intervento efficace.

CAPITOLO 4

DISCUSSIONE

In tutti gli articoli e studi presi in considerazione, alcuni elementi risultano chiari. Ad oggi, pur con tutti i dibattiti e le controversie a riguardo, la terapia antiretrovirale rimane necessaria per il trattamento dell'HIV. Il virus, se non trattato, porta a progressiva immunodeficienza e quindi a varie complicazioni infettive e/o immunologiche fino alla diagnosi di AIDS e una decina d'anni di aspettativa di vita dal contagio. Si tratta di un retrovirus aggressivo, difficile da debellare una volta integratosi nel genoma ospite e capace di penetrare nel cervello dopo pochissimo tempo, causando, una volta accaduto ciò, anche un progressivo indebolimento della barriera ematoencefalica ed esponendo perciò i soggetti affetti già fragili a rischi maggiori. Inoltre, è dimostrato che in assenza di cART la percentuale di trasmissione da madre a feto è alta, ancora di più con l'allattamento, mentre sottoporsi adeguatamente alla terapia durante la gravidanza e il periodo successivo riduce significativamente questo rischio.

Nella maggior parte dei casi, perciò, questi farmaci risultano imprescindibili e nel corso degli anni hanno portato ad una diminuzione delle forme più gravi di demenza dovute al virus (HAD), anche se d'altra parte hanno allungato la speranza di vita di questi soggetti e di conseguenza la possibilità di manifestare dei disturbi neurocognitivi associati all'HIV (HAND), come anche la possibilità di subire le conseguenze di un'esposizione continuativa a farmaci neurotossici, il cui effetto cumulativo potrebbe portare a neurodegenerazione, infiammazione cronica e tantissime comorbilità ulteriori. A tutto ciò si sommano i risultati di alcune recenti meta-analisi e review sistematiche che mostrano come il 35.8% dei pazienti con HIV/AIDS presentano sintomi depressivi (Necho, Belete e Tsehay, 2021), il 32.67% un disturbo post traumatico da stress (Ayano et al., 2020), il 22.02% disturbi legati al consumo d'alcol (Necho et al., 2020) e il 21.7% intenti suicidi (Necho, Tsehay e

Zenebe, 2021). Risulta lampante da tutti questi dati che l'approccio terapeutico per questa malattia debba essere multimodale.

Accanto alla ricerca e sviluppo continui di nuovi farmaci antiretrovirali più efficaci sul sistema nervoso centrale e con una neurotossicità accettabile, è necessario proseguire la ricerca di biomarker adeguati all'individuazione della fase preclinica di HAND e ad un eventuale peggioramento dei pazienti affetti dalla sua forma più lieve (ANI), come anche di nuove terapie, ad esempio quella genica, un vaccino efficace o una combinazione di diversi approcci. Al di là di tutto ciò, lo scopo di questo lavoro è quello di sottolineare l'importanza dei trattamenti non farmacologici come parte integrante fondamentale in un approccio multimodale volto al miglioramento della salute dei pazienti affetti da HIV. Il punto di partenza è che quando si parla di demenza è ormai prassi comune fare riferimento anche agli interventi riabilitativi e psicosociali, generalmente detti "Trattamenti non farmacologici" (TNF) volti a ritardare il declino cognitivo e funzionale, ridurre i disturbi psicologici e comportamentali e, di conseguenza, migliorare la qualità di vita della persona malata e della sua famiglia. La base concettuale di questi interventi è sostenuta da due caratteristiche del tessuto nervoso: la neuroplasticità e la riserva funzionale. Le ricerche scientifiche relative all'efficacia degli interventi non farmacologici evidenziano un impatto positivo sulle funzioni cognitive, sui sintomi neuropsichiatrici e sulla qualità della vita, oltre che potenziare gli effetti della terapia farmacologica.

Nonostante ad oggi, come precedentemente riportato, i casi di vera e propria demenza legati al virus dell'HIV siano più rari rispetto all'era pre terapia antiretrovirale, proporzionalmente sono aumentate le forme asintomatiche e lievi, cosa che costituisce sicuramente un vantaggio dal punto di vista clinico. Infatti, un intervento tempestivo, addirittura in fase pre clinica, potrebbe prevenire in alcuni casi un declino più marcato e, nei soggetti con ANI, la comparsa di deficit sintomatici. A tal proposito va ricordato che queste forme più lievi sono comunque associate a una ridotta sopravvivenza, a una peggiore qualità della vita, a una bassa aderenza al trattamento che si potrebbe trasformare in una viremia di ritorno, e a un peggior funzionamento quotidiano. Da un punto di

vista clinico, tipicamente i pazienti con HAND presentano una disfunzione esecutiva e una compromissione della memoria, con disturbi evidenti dell'attenzione, del multitasking, del controllo degli impulsi, della capacità di giudizio, della codifica e recupero della memoria. A volte possono mostrare anche disfunzione motoria, tra cui bradicinesia, perdita di coordinazione e squilibrio dell'andatura. Va però sottolineato che, mentre i deficit motori e psicomotori erano le manifestazioni più comuni prima dell'era cART, adesso lo sono i deficit nell'apprendimento, nella memoria e nelle funzioni esecutive (Heaton et al., 2011).

In questo lavoro si è voluto presentare i risultati di alcune meta analisi recenti che riportavano gli effetti di varie tecniche di training su queste e ad altre aree cognitive in pazienti con HIV. La lettura di queste, nonché la grande quantità di articoli in merito, anche recenti, porterebbero ad ipotizzare che la tecnica migliore di training cognitivo per le persone positive all'HIV sia quella degli esercizi computerizzati. Questi hanno il grosso vantaggio di poter essere somministrati direttamente a casa, a favore di tutti quegli individui che potrebbero non aderire o ritirarsi dal programma a causa dello stigma sociale ancora associato alla loro condizione (Tan et al., 2023). Inoltre, queste tecniche sono relativamente economiche e di facile somministrazione, cosa che le rende fruibili anche nelle situazioni più svantaggiate, in cui l'uso della cART potrebbe essere diventato prassi comune solo recentemente e quindi sarebbe possibile trovare tanti bambini sieropositivi. Presentano, infine, il vantaggio relativo di poter essere potenzialmente somministrate senza supervisione. Quest'ultimo aspetto racchiude in sé senza dubbio un tornaconto di natura economica, in quanto necessiterebbe di minor personale, ed anche di un giovamento per chi si occupa della persona positiva che potrebbe esercitarsi indipendentemente, se in grado; allo stesso tempo, però, racchiude in sé la necessità di una forte motivazione nei pazienti per mantenere l'impegno e renderlo efficace. A tal proposito, uno studio del 2019 di Vance e colleghi ha mostrato come una diagnosi di HAND possa generare molta ansia e confusione. In esso gli autori hanno informato i partecipanti della loro condizione e successivamente, in una fase post test, hanno valutato la loro reazione. Ovviamente, molte fra esse

comprendevano tristezza, ansia, sorpresa, preoccupazione o indifferenza, ma, sorprendentemente, anche senso di conferma, perché sapevano di star sperimentando problemi cognitivi, desiderio di sapere e desiderio di migliorare. I partecipanti esprimevano un forte desiderio di capire come curare HAND, come migliorare e proteggere le loro abilità cognitive, così da placare le loro paure e migliorare la loro qualità di vita. Impegnarsi in un training cognitivo può essere parte di questo approccio, così come l'aggiunta di sedute informative per i pazienti e per i caregiver potrebbero rinforzare periodicamente la motivazione. Zokaei et al. (2017) affermano che i compiti somministrati tramite interventi cognitivi computerizzati sono utili perché: possono essere diretti ad un dominio cognitivo specifico, come memoria o attenzione, possono essere continuamente aggiustati in base alla performance del partecipante, possono essere progettati in modo da essere molto immersivi e divertenti, possono fornire un feedback quantitativo praticamente istantaneo e possono essere attivamente accessibili su strumenti digitali portatili. Infine, negli approcci computerizzati per il miglioramento del funzionamento cognitivo è possibile applicare un mix di tecniche di stimolazione cognitiva, training cognitivo e riabilitazione cognitiva sullo stesso computer (González-Palau et al., 2014). Un altro aspetto interessante del training cognitivo computerizzato viene mostrato nello studio italiano di Livelli e colleghi del 2015. In esso, utilizzando una tecnica mista di esercizi su carta e computerizzati, è stato dimostrato non solo un miglioramento immediato nell'attenzione, nelle funzioni esecutive, nella fluenza verbale e nell'attenzione, ma anche il suo importantissimo mantenimento dopo 6 mesi, dimostrandone l'efficacia a lungo termine. Non va dimenticato che i disturbi cognitivi derivanti da HIV, che a volte si traducono in demenza, rientrano nella categoria delle demenze secondarie, a volte considerate anche reversibili. Questo aspetto è stato preso in considerazione in un lavoro di Vance e colleghi del 2021 (Vance, Fazeli, Azuero, Frank et al., 2021). In esso, gli autori partivano da un'interessantissima ipotesi: poiché la diagnosi di HAND viene fatta quando la performance del soggetto ricade anche appena sotto una deviazione standard dalla media normativa di riferimento in due o più domini cognitivi, se esistessero degli interventi che fossero in grado di migliorare il

funzionamento cognitivo anche solo di quel poco necessario, sarebbe possibile ridurre l'incidenza della diagnosi di HAND. Ovviamente questa prospettiva ottimistica risulterebbe confinata a quella parte di pazienti che si situa poco al di sotto della media e che presenta una sintomatologia relativamente stabile, diversa dalle condizioni degenerative come nel caso della malattia d'Alzheimer, ma sarebbe comunque un passo avanti nella prospettiva, se non della piena reversibilità, almeno della cura. In questo studio i ricercatori hanno deciso di utilizzare un allenamento cognitivo computerizzato individualizzato e mirato, che si basava sull'assunto per cui, per non caricare eccessivamente i soggetti, il training avrebbe dovuto concentrarsi sui due domini cognitivi meno compromessi tra quelli comunque deficitari. Hanno scelto di concentrarsi su pazienti positivi che mostravano deficit nella velocità d'elaborazione e nell'attenzione, in quanto vi sono varie evidenze in letteratura che questi domini risultano fondamentali e costituiscono un supporto per gli altri. Purtroppo, nonostante l'intervento abbia portato dei benefici sia sui singoli domini che sul punteggio clinico globale, questo non si è rivelato sufficiente nel cambiare la diagnosi. Nonostante ciò, questo studio apre interessanti spunti di riflessione e tante opzioni di ricerca, come ad esempio la scelta di quali e quanti domini andare ad esercitare oppure se sia meglio coinvolgere i meno o i più danneggiati. In questo studio hanno scelto la prima opzione, ma la letteratura ci dice che maggiore è la variabilità nella performance fra i diversi domini cognitivi, ad esempio scarse funzioni esecutive e velocità d'elaborazione, ma ottima memoria verbale, più alta è la possibilità di un progressivo declino cognitivo. Infatti, la variabilità intra-individuale è legata al declino cognitivo negli adulti più anziani (Hilborn et al., 2009), all'atrofia strutturale dell'ippocampo e delle aree entorinali negli anziani sani e nei pazienti con MCI (Bangen et al., 2019) e ai deficit nel funzionamento quotidiano nei soggetti con HIV (Morgan et al., 2012).

CONCLUSIONI

In conclusione, nonostante i grandi passi avanti che sono stati fatti, è ancora lunga la strada della ricerca in merito ad HAND, da un punto di vista clinico, fisiologico, neuropsicologico. L'allungarsi dell'aspettativa di vita legata alla terapia antiretrovirale ha fatto sì che i disturbi neurocognitivi legati all'HIV diventassero un tema caldo di pubblico interesse. La neurotossicità dei farmaci a vita, insieme ai danni che lo stesso virus provoca al tessuto cerebrale, rendono necessario accompagnare alla terapia farmacologica anche quella psicosociale. Molti più studi clinici con follow-up sono necessari per l'individuazione di linee guida generali per il trattamento di HAND, ad oggi ancora inesistenti e per l'identificazione dei trattamenti più efficaci. Il training cognitivo computerizzato sembrerebbe essere una buona strada in tal senso, così come il coinvolgimento dei domini cognitivi di attenzione e velocità d'elaborazione. Restano da indagare gli effetti, soprattutto a lungo termine, di interventi misti, come ad esempio training cognitivo e stimolazione transcranica con correnti dirette o sedute miste di training cognitivo e attività fisica.

BIBLIOGRAFIA

**lavori citati nelle meta-analisi illustrate*

- Abdulle, S., Mellgren, A., Brew, B. J., Cinque, P., Hagberg, L., Price, R. W., Rosengren, L., & Gisslén, M. (2007). CSF neurofilament protein (NFL) -- a marker of active HIV-related neurodegeneration. *Journal of neurology*, 254(8), 1026–1032. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0481-8>
- Afzal, S., Brøndum-Jacobsen, P., Bojesen, S. E., & Nordestgaard, B. G. (2014). Vitamin D concentration, obesity, and risk of diabetes: a mendelian randomisation study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(4), 298–306. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70200-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70200-6)
- Akay, C., Cooper, M., Odeleye, A., Jensen, B. K., White, M. G., Vassoler, F., Gannon, P. J., Mankowski, J., Dorsey, J. L., Buch, A. M., Cross, S. A., Cook, D. R., Peña, M.-M., Andersen, E. S., Christofidou-Solomidou, M., Lindl, K. A., Zink, M. C., Clements, J., Pierce, R. C., ... Jordan-Sciutto, K. L. (2014). Antiretroviral drugs induce oxidative stress and neuronal damage in the central nervous system. *Journal of NeuroVirology*, 20(1), 39–53. <https://doi.org/10.1007/s13365-013-0227-1>
- Albert, S. M. (1995). Neuropsychologic Impairment in Early HIV Infection: A Risk Factor for Work Disability. *Archives of Neurology*, 52(5), 525. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540290115027>
- Althoff, K. N., McGinnis, K. A., Wyatt, C. M., Freiberg, M. S., Gilbert, C., Oursler, K. K., Rimland, D., Rodriguez-Barradas, M. C., Dubrow, R., Park, L. S., Skanderson, M., Shiels, M. S., Gange, S. J., Gebo, K. A., & Justice, A. C. (2015). Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-AIDS-defining Cancer in HIV-infected versus uninfected adults. *Clinical Infectious Diseases*, 60(4), 627–638. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu869>

- Amieva, H., Robert, P. H., Grandoulier, A.-S., Meillon, C., De Rotrou, J., Andrieu, S., Berr, C., Desgranges, B., Dubois, B., Girtanner, C., Joël, M.-E., Lavallart, B., Nourhashemi, F., Pasquier, F., Rainfray, M., Touchon, J., Chêne, G., & Dartigues, J.-F. (2016). Group and individual cognitive therapies in Alzheimer's disease: The ETNA3 randomized trial. *International Psychogeriatrics*, 28(5), 707–717. <https://doi.org/10.1017/S1041610215001830>
- Ances, B. M., Ortega, M., Vaida, F., Heaps, J., & Paul, R. (2012). Independent effects of HIV, aging, and HAART on brain volumetric measures. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 59(5), 469–477. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e318249db17>
- Angel, T. E., Jacobs, J. M., Spudich, S. S., Gritsenko, M. A., Fuchs, D., Liegler, T., Zetterberg, H., Camp, D. G., Price, R. W., & Smith, R. D. (2012). The cerebrospinal fluid proteome in HIV infection: Change associated with disease severity. *Clinical Proteomics*, 9(1), 3. <https://doi.org/10.1186/1559-0275-9-3>
- Anthony, I. C., Ramage, S. N., Carnie, F. W., Simmonds, P., & Bell, J. E. (2006). Accelerated Tau deposition in the brains of individuals infected with human immunodeficiency virus-1 before and after the advent of highly active anti-retroviral therapy. *Acta Neuropathologica*, 111(6), 529–538. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0037-0>
- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., Clifford, D. B., Cinque, P., Epstein, L. G., Goodkin, K., Gisslen, M., Grant, I., Heaton, R. K., Joseph, J., Marder, K., Marra, C. M., McArthur, J. C., Nunn, M., Price, R. W., ... Wojna, V. E. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69(18), 1789–1799. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b>
- Archibald, S. L., McCutchan, J. A., Sanders, C., Wolfson, T., Jernigan, T. L., Ellis, R. J., Ances, B. M., Collier, A. C., McArthur, J. C., Morgello, S., Simpson, D. M., Marra, C., Gelman, B. B., Clifford, D. B., Grant, I., Fennema-Notestine, C., & CHARTER Group (2014). Brain morphometric correlates of metabolic variables in HIV: the CHARTER study. *Journal of Neurovirology*, 20(6), 603–611. <https://doi.org/10.1007/s13365-014-0284-0>

- Archin, N. M., Vaidya, N. K., Kuruc, J. D., Liberty, A. L., Wiegand, A., Kearney, M. F., Cohen, M. S., Coffin, J. M., Bosch, R. J., Gay, C. L., Eron, J. J., Margolis, D. M., & Perelson, A. S. (2012). Immediate antiviral therapy appears to restrict resting CD4 + cell HIV-1 infection without accelerating the decay of latent infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(24), 9523–9528. <https://doi.org/10.1073/pnas.1120248109>
- Aubert, C. E., Bauer, D. C., da Costa, B. R., Feller, M., Rieben, C., Simonsick, E. M., Yaffe, K., Rodondi, N., & the Health ABC Study. (2017). The association between subclinical thyroid dysfunction and dementia: The Health, Aging and Body Composition (Health ABC) Study. *Clinical Endocrinology*, *87*(5), 617–626. <https://doi.org/10.1111/cen.13458>
- Awan, F. M., Anjum, S., Obaid, A., Ali, A., Paracha, R. Z., & Janjua, H. A. (2014). In-silico analysis of claudin-5 reveals novel putative sites for post-translational modifications: Insights into potential molecular determinants of blood–brain barrier breach during HIV-1 infiltration. *Infection, Genetics and Evolution*, *27*, 355–365. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.07.022>
- Ayano, G., Duko, B., & Bedaso, A. (2020). The Prevalence of Post-Traumatic Stress Disorder among people living with HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatric Quarterly*, *91*(4), 1317–1332. <https://doi.org/10.1007/s11126-020-09849-9>
- Bahar-Fuchs, A., Barendse, M. E. A., Bloom, R., Ravona-Springer, R., Heymann, A., Dabush, H., Bar, L., Slater-Barkan, S., Rassovsky, Y., & Schnaider Beerli, M. (2020). Computerized cognitive training for older adults at higher dementia risk due to diabetes: findings from a randomized controlled trial. *The Journals of Gerontology: Series A*, *75*(4), 747–754. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz073>
- Bahar-Fuchs, A., Martyr, A., Goh, A. M., Sabates, J., & Clare, L. (2019). Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013069.pub2>
- * Ball, K. K., Ross, L. A., Roth, D. L., & Edwards, J. D. (2013). Speed of processing training in the ACTIVE study: how much is needed and who benefits?. *Journal of Aging and Health*, *25*(8 Suppl), 65S–84S. <https://doi.org/10.1177/0898264312470167>

- Bandaru, V. V. R., McArthur, J. C., Sacktor, N., Cutler, R. G., Knapp, E. L., Mattson, M. P., & Haughey, N. J. (2007). Associative and predictive biomarkers of dementia in HIV-1-infected patients. *Neurology*, *68*(18), 1481–1487. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260610.79853.47>
- Bandaru, V. V. R., Mielke, M. M., Sacktor, N., McArthur, J. C., Grant, I., Letendre, S., Chang, L., Wojna, V., Pardo, C., Calabresi, P., Munsaka, S., & Haughey, N. J. (2013). A lipid storage-like disorder contributes to cognitive decline in HIV-infected subjects. *Neurology*, *81*(17), 1492–1499. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a9565e>
- Bangen, K. J., Weigand, A. J., Thomas, K. R., Delano-Wood, L., Clark, L. R., Eppig, J., Werhane, M. L., Edmonds, E. C., & Bondi, M. W. (2019). Cognitive dispersion is a sensitive marker for early neurodegenerative changes and functional decline in nondemented older adults. *Neuropsychology*, *33*(5), 599–608. <https://doi.org/10.1037/neu0000532>
- Barré-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vézinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., & Montagnier, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science*, *220*(4599), 868–871. <https://doi.org/10.1126/science.6189183>
- Bartels, C., Wegrzyn, M., Wiedl, A., Ackermann, V., & Ehrenreich, H. (2010). Practice effects in healthy adults: A longitudinal study on frequent repetitive cognitive testing. *BMC Neuroscience*, *11*, 118–129.
- * Becker, J. T., Dew, M. A., Aizenstein, H. J., Lopez, O. L., Morrow, L., Saxton, J., & Tárraga, L. (2012). A pilot study of the effects of internet-based cognitive stimulation on neuropsychological function in HIV disease. *Disability and Rehabilitation*, *34*(21), 1848–1852. <https://doi.org/10.3109/09638288.2012.667188>
- Bertrand, L., Méroth, F., Tournebize, M., Leda, A. R., Sun, E., & Toborek, M. (2019). Targeting the HIV-infected brain to improve ischemic stroke outcome. *Nature Communications*, *10*(1), 2009. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10046-x>

- Bertrand, L., Nair, M., & Toborek, M. (2016). Solving the blood-brain barrier challenge for the effective treatment of HIV replication in the central nervous system. *Current Pharmaceutical Design*, 22(35), 5477–5486. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160726113001>
- Bertrand, L., Velichkovska, M., & Toborek, M. (2021). Cerebral vascular toxicity of antiretroviral therapy. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 16(1), 74–89. <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09858-x>
- Bhatia, N. S., & Chow, F. C. (2016). Neurologic complications in Treated HIV-1 infection. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(7), 62. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0666-1>
- Birks, J. S. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer’s disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593>
- Bogdanova, Y., Yee, M. K., Ho, V. T., & Cicerone, K. D. (2016). Computerized cognitive rehabilitation of attention and executive function in acquired brain injury: a systematic review. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 31(6), 419–433. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000203>
- * Boivin, M. J., Nakasujja, N., Sikorskii, A., Opoka, R. O., & Giordani, B. (2016). A randomized controlled trial to evaluate if computerized cognitive rehabilitation improves neurocognition in Ugandan children with HIV. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 32(8), 743–755. <https://doi.org/10.1089/aid.2016.0026>
- Bredesen, D. E. (2014). Reversal of cognitive decline: a novel therapeutic program. *Aging*, 6(9), 707–717. <https://doi.org/10.18632/aging.100690>
- Brew, B.J. (2001). *HIV Neurology* (3rd edition). Oxford University Press.
- Brew, B. J., Crowe, S. M., Landay, A., Cysique, L. A., & Guillemin, G. (2009). Neurodegeneration and ageing in the HAART era. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 4(2), 163–174. <https://doi.org/10.1007/s11481-008-9143-1>

- Brew, B. J., Rosenblum, M., Cronin, K., & Price, R. W. (1995). AIDS dementia complex and HIV-1 brain infection: Clinical-virological correlations. *Annals of Neurology*, 38(4), 563–570. <https://doi.org/10.1002/ana.410380404>
- Burdo, T. H., Weiffenbach, A., Woods, S. P., Letendre, S., Ellis, R. J., & Williams, K. C. (2013). Elevated sCD163 in plasma but not cerebrospinal fluid is a marker of neurocognitive impairment in HIV infection. *AIDS*, 27(9), 1387–1395. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32836010bd>
- Calcagno, A., Alberione, M. C., Romito, A., Imperiale, D., Ghisetti, V., Audagnotto, S., Lipani, F., Raviolo, S., Di Perri, G., & Bonora, S. (2014). Prevalence and predictors of blood-brain barrier damage in the HAART era. *Journal of NeuroVirology*, 20(5), 521–525. <https://doi.org/10.1007/s13365-014-0266-2>
- Caniglia, E. C., Cain, L. E., Justice, A., Tate, J., Logan, R., Sabin, C., Winston, A., van Sighem, A., Miro, J. M., Podzamczar, D., Olson, A., Arribas, J. R., Moreno, S., & Meyer, L. (2014). Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions. *Neurology*, 83(2), 134-141. Doi: 10.1212/WNL.0000000000000564
- Cañizares, S., Cherner, M., & Ellis, R. (2014). HIV and aging: effects on the central nervous system. *Seminars in Neurology*, 34(01), 027–034. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1372340>
- Cao, Q., Tan, C.-C., Xu, W., Hu, H., Cao, X.-P., Dong, Q., Tan, L., & Yu, J.-T. (2020). The prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 73(3), 1157–1166. <https://doi.org/10.3233/JAD-191092>
- Cardenas, V., Meyerhoff, D., Studholme, C., Kornak, J., Rothlind, J., Lampiris, H., Neuhaus, J., Grant, R., Chao, L., Truran, D., & Weiner, M. (2009). Evidence for ongoing brain injury in human immunodeficiency virus-positive patients treated with antiretroviral therapy. *Journal of Neurovirology*, 15(4), 324–333. <https://doi.org/10.1080/13550280902973960>
- Carone, M., Asgharian, M., & Jewell, N. P. (2014). Estimating the lifetime risk of dementia in the Canadian elderly population using cross-sectional cohort survival data. *Journal of the American Statistical Association*, 109(505), 24–35. <https://doi.org/10.1080/01621459.2013.859076>

- Carpinelli Mazzi, M., Iavarone, A., Russo, G., Musella, C., Milan, G., D'Anna, F., Garofalo, E., Chieffi, S., Sannino, M., Illario, M., De Luca, V., Postiglione, A., & Abete, P. (2020). Mini-Mental State Examination: New normative values on subjects in Southern Italy. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32(4), 699–702. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01250-2>
- * Casaletto, K. B., Moore, D. J., Woods, S. P., Umlauf, A., Scott, J. C., & Heaton, R. K. (2016). Abbreviated goal management training shows preliminary evidence as a neurorehabilitation tool for HIV-associated neurocognitive disorders among substance users. *The Clinical Neuropsychologist*, 30(1), 107–130. <https://doi.org/10.1080/13854046.2015.1129437>
- Cassol, E., Misra, V., Dutta, A., Morgello, S., & Gabuzda, D. (2014). Cerebrospinal fluid metabolomics reveals altered waste clearance and accelerated aging in HIV patients with neurocognitive impairment. *AIDS*, 28(11), 1579–1591. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000303>
- Cassol, E., Misra, V., Holman, A., Kamat, A., Morgello, S., & Gabuzda, D. (2013). Plasma metabolomics identifies lipid abnormalities linked to markers of inflammation, microbial translocation, and hepatic function in HIV patients receiving protease inhibitors. *BMC Infectious Diseases*, 13(1), 203. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-203>
- Castanho, T. C., Amorim, L., Zihl, J., Palha, J. A., Sousa, N., & Santos, N. C. (2014). Telephone-based screening tools for mild cognitive impairment and dementia in aging studies: A review of validated instruments. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00016>
- Cavallo, M., Hunter, E. M., van der Hiele, K., & Angilletta, C. (2016). Computerized structured cognitive training in patients affected by early-stage Alzheimer's Disease is feasible and effective: a randomized controlled study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 31(8), 868-876. <https://doi.org/10.1093/arclin/acw072>
- Chan, T., Marta, M., Hawkins, C., & Rackstraw, S. (2020). Cognitive and neurologic rehabilitation strategies for central nervous system HIV infection. *Current HIV/AIDS Reports*, 17(5), 514–521. <https://doi.org/10.1007/s11904-020-00515-0>

- Chang, L., Jiang, C., Cunningham, E., Buchthal, S., Douet, V., Andres, M., & Ernst, T. (2014). Effects of APOE e4, age, and HIV on glial metabolites and cognitive deficits. *Neurology*, *82*(24), 2213-2222. Doi:10.1212/WNL.0000000000000526
- Chang, L., Lee, P. L., Yiannoutsos, C. T., Ernst, T., Marra, C. M., Richards, T., Kolson, D., Schifitto, G., Jarvik, J. G., Miller, E. N., Lenkinski, R., Gonzalez, G., & Navia, B. A. (2004). A multicenter in vivo proton-MRS study of HIV-associated dementia and its relationship to age. *NeuroImage*, *23*(4), 1336–1347. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.067>
- * Chang, L., Løhaugen, G. C., Andres, T., Jiang, C. S., Douet, V., Tanizaki, N., Walker, C., Castillo, D., Lim, A., Skranes, J., Otsoshi, C., Miller, E. N., & Ernst, T. M. (2017). Adaptive working memory training improved brain function in human immunodeficiency virus-seropositive patients: Working Memory Training in HIV Patients. *Annals of Neurology*, *81*(1), 17–34. <https://doi.org/10.1002/ana.24805>
- Chen, J.-H., Lin, K.-P., & Chen, Y.-C. (2009). Risk Factors for Dementia. *Journal of the Formosan Medical Association*, *108*(10), 754-764.
- Chen, X. (2022). Effectiveness of cognitive stimulation therapy (CST) on cognition, quality of life and neuropsychiatric symptoms for patients living with dementia: A meta-analysis. *Geriatric Nursing*, *47*, 201–210. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2022.07.012>
- Cherif, A., Roelands, B., Meeusen, R., & Chamari, K. (2016). Effects of intermittent fasting, caloric restriction, and ramadan intermittent fasting on cognitive performance at rest and during exercise in adults. *Sports Medicine*, *46*(1), 35–47. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0408-6>
- Childs, E. A., Lyles, R. H., Selnes, O. A., Chen, B., Miller, E. N., Cohen, B. A., Becker, J. T., Mellors, J., & McArthur, J. C. (1999). Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology*, *52*(3), 607–607. <https://doi.org/10.1212/WNL.52.3.607>

- Churchill, M. J., Deeks, S. G., Margolis, D. M., Siliciano, R. F., & Swanstrom, R. (2016). HIV reservoirs: What, where and how to target them. *Nature Reviews Microbiology*, *14*(1), 55–60. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2015.5>
- Churchill, M. J., Gorry, P. R., Cowley, D., Lal, L., Sonza, S., Purcell, D. F., Thompson, K. A., Gabuzda, D., McArthur, J. C., Pardo, C. A., & Wesselingh, S. L. (2006). Use of laser capture microdissection to detect integrated HIV-1 DNA in macrophages and astrocytes from autopsy brain tissues. *Journal of Neurovirology*, *12*(2), 146–152. <https://doi.org/10.1080/13550280600748946>
- Ciccarelli, N., Fabbiani, M., Di Giambenedetto, S., Fanti, I., Baldonero, E., Bracciale, L., Tamburrini, E., Cauda, R., De Luca, A., & Silveri, M. C. (2011). Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients. *Neurology*, *76*(16), 1403–1409. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821670fb>
- Clare, L., Bayer, A., Burns, A., Corbett, A., Jones, R., Knapp, M., Kopelman, M., Kudlicka, A., Leroi, I., Oyebode, J., Pool, J., Woods, B., & Whitaker, R. (2013). Goal-oriented cognitive rehabilitation in early-stage dementia: Study protocol for a multi-centre single-blind randomised controlled trial (GREAT). *Trials*, *14*(1), 152. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-152>
- Clifford, D. B., & Ances, B. M. (2013). HIV-associated neurocognitive disorder. *The Lancet Infectious Diseases*, *13*(11), 976–986. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70269-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70269-X)
- * Cody, S. L., Fazeli, P. L., Crowe, M., Kempf, M.-C., Moneyham, L., Stavrinos, D., Vance, D. E., & Heaton, K. (2020). Effects of speed of processing training and transcranial direct current stimulation on global sleep quality and speed of processing in older adults with and without HIV: A pilot study. *Applied Neuropsychology: Adult*, *27*(3), 267–278. <https://doi.org/10.1080/23279095.2018.1534736>
- * Cody, S. L., Fazeli, P. L., & Vance, D. E. (2015). Feasibility of a home-based speed of processing training program in middle-aged and older adults with HIV. *Journal of Neuroscience Nursing*, *47*(4), 247–254. <https://doi.org/10.1097/JNN.0000000000000147>

- Cohen, J., D'Agostino, L., Tuzer, F., & Torres, C. (2018). HIV antiretroviral therapy drugs induce premature senescence and altered physiology in HUVECs. *Mechanisms of Ageing and Development*, 175, 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.07.008>
- Conti, S., Bonazzi, S., Laiacona, M., Masina, M., & Coralli, M. V. (2015). Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Italian version: Regression based norms and equivalent scores. *Neurological Sciences*, 36(2), 209–214. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1921-3>
- Crowe, S., Zhu, T., & Muller, W. A. (2003). The contribution of monocyte infection and trafficking to viral persistence, and maintenance of the viral reservoir in HIV infection. *Journal of Leukocyte Biology*, 74(5), 635–641. <https://doi.org/10.1189/jlb.0503204>
- d'Ettore, G., Ceccarelli, G., Pavone, P., Vittozzi, P., De Girolamo, G., Schietroma, I., Serafino, S., Giustini, N., & Vullo, V. (2016). What happens to cardiovascular system behind the undetectable level of HIV viremia? *AIDS Research and Therapy*, 13(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12981-016-0105-z>
- Dahl, V., Peterson, J., Fuchs, D., Gisslen, M., Palmer, S., & Price, R. W. (2014). Low levels of HIV-1 RNA detected in the cerebrospinal fluid after up to 10 years of suppressive therapy are associated with local immune activation. *AIDS*, 28(15), 2251–2258. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000400>
- D'Antonio, J., Simon-Pearson, L., Goldberg, T., Sneed, J. R., Rushia, S., Kerner, N., Andrews, H., Hellegers, C., Tolbert, S., Perea, E., Petrella, J., Doraiswamy, M., & Devanand, D. (2019). Cognitive training and neuroplasticity in mild cognitive impairment (COG-IT): Protocol for a two-site, blinded, randomised, controlled treatment trial. *BMJ Open*, 9(8), e028536. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028536>
- Dardiotis, E., Nousia, A., Siokas, V., Tsouris, Z., Andravizou, A., Mentis, A.-F. A., Florou, D., Messinis, L., & Nasios, G. (2018). Efficacy of computer-based cognitive training in neuropsychological performance of patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 20, 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.017>

- Darweesh, S. K. L., Wolters, F. J., Ikram, M. A., Wolf, F., Bos, D., & Hofman, A. (2018). Inflammatory markers and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(11), 1450–1459. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.014>
- De Benedetto, I., Trunfio, M., Guastamacchia, G., Bonora, S., & Calcagno, A. (2020). A review of the potential mechanisms of neuronal toxicity associated with antiretroviral drugs. *Journal of NeuroVirology*, *26*(5), 642–651. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00874-9>
- de Vincenzi, I. (2011). Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. *The Lancet. Infectious diseases*, *11*(3), 171–180. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70288-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70288-7)
- Deeks, S. G., Overbaugh, J., Phillips, A., & Buchbinder, S. (2015). HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*(1), 15035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>
- Deeks, S. G., Tracy, R., & Douek, D. C. (2013). Systemic Effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity*, *39*(4), 633–645. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.10.001>
- Deeks, S. G., & Walker, B. D. (2007). Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity*, *27*(3), 406–416. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.08.010>
- Deng, X., Xie, Y., & Chen, Y. (2018). Effect of neuroinflammation on ABC transporters: possible contribution to refractory epilepsy. *CNS & neurological disorders drug targets*, *17*(10), 728–735. <https://doi.org/10.2174/1871527317666180828121820>
- Di Pucchio, A., Vanacore, N., Marzolini, F., Lacorte, E., Di Fiandra, T., & Gasparini, M. (2018). Use of neuropsychological tests for the diagnosis of dementia: A survey of Italian memory clinics. *BMJ Open*, *8*(3), e017847. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017847>
- Dickens, A. M., Anthony, D. C., Deutsch, R., Mielke, M. M., Claridge, T. D. W., Grant, I., Franklin, D., Rosario, D., Marcotte, T., Letendre, S., McArthur, J. C., & Haughey, N. J. (2015). Cerebrospinal

fluid metabolomics implicate bioenergetic adaptation as a neural mechanism regulating shifts in cognitive states of HIV-infected patients. *AIDS*, 29(5), 559–569. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000580>

Doitsh, G., Galloway, N. L. K., Geng, X., Yang, Z., Monroe, K. M., Zepeda, O., Hunt, P. W., Hatano, H., Sowinski, S., Muñoz-Arias, I., & Greene, W. C. (2014). Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. *Nature*, 505(7484), 509–514. <https://doi.org/10.1038/nature12940>

Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavado, E., Crutch, S., Dartigues, J., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., ... Jack, C. R. Jr (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*, 12(3), 292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>

Ellis, R. J., Badiee, J., Vaida, F., Letendre, S., Heaton, R. K., Clifford, D., Collier, A. C., Gelman, B., McArthur, J., Morgello, S., McCutchan, J. A., & Grant, I. (2011). CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 25(14), 1747–1751. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834a40cd>

Ernst, T., Jiang, C. S., Nakama, H., Buchthal, S., & Chang, L. (2010). Lower brain glutamate is associated with cognitive deficits in HIV patients: A new mechanism for HIV-associated neurocognitive disorder. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 32(5), 1045–1053. <https://doi.org/10.1002/jmri.22366>

Esiri, M. M., Biddolph, S. C., & Morris, C. S. (1998). Prevalence of Alzheimer plaques in AIDS. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 65(1), 29–33. <https://doi.org/10.1136/jnnp.65.1.29>

Eugenin, E. A., Clements, J. E., Zink, M. C., & Berman, J. W. (2011). Human immunodeficiency virus infection of human astrocytes disrupts blood-brain barrier integrity by a gap junction-dependent mechanism. *Journal of Neuroscience*, 31(26), 9456–9465. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1460-11.2011>

- * Ezeamama, A. E., Sikorskii, A., Sankar, P. R., Nakasujja, N., Ssonko, M., Kaminski, N. E., Guwatudde, D., Boivin, M. J., & Giordani, B. (2020). Computerized cognitive rehabilitation training for Ugandan seniors living with HIV: a validation study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2137. <https://doi.org/10.3390/jcm9072137>
- Farhadian, S., Patel, P., & Spudich, S. (2017). Neurological Complications of HIV Infection. *Current Infectious Disease Reports*, 19(12), 50. <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0606-5>
- Faria, N. R., Rambaut, A., Suchard, M. A., Baele, G., Bedford, T., Ward, M. J., Tatem, A. J., Sousa, J. D., Arinaminpathy, N., Pépin, J., Posada, D., Peeters, M., Pybus, O. G., & Lemey, P. (2014). The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*, 346(6205), 56–61. <https://doi.org/10.1126/science.1256739>
- Fauci, A. S., & Marston, H. D. (2015). Ending the HIV–AIDS Pandemic—Follow the Science. *New England Journal of Medicine*, 373(23), 2197–2199. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1502020>
- * Fazeli, P. L., Woods, A. J., Pope, C. N., Vance, D. E., & Ball, K. K. (2019). Effect of transcranial direct current stimulation combined with cognitive training on cognitive functioning in older adults with HIV: A pilot study. *Applied Neuropsychology: Adult*, 26(1), 36–47. <https://doi.org/10.1080/23279095.2017.1357037>
- Finger E. C. (2016). Frontotemporal Dementias. *Continuum*, 22(2), 464–489. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000300>
- Foderaro, G., Isella, V., Mazzone, A., Biglia, E., Di Gangi, M., Pasotti, F., Sansotera, F., Grobberio, M., Raimondi, V., Mapelli, C., Ferri, F., Impagnatiello, V., Ferrarese, C., & Appollonio, I. M. (2022). Brand new norms for a good old test: Northern Italy normative study of MiniMental State Examination. *Neurological Sciences*, 43(5), 3053–3063. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05845-4>
- Fois, A. F., & Brew, B. J. (2015). The potential of the CNS as a reservoir for HIV-1 Infection: implications for HIV eradication. *Current HIV/AIDS Reports*, 12(2), 299–303. <https://doi.org/10.1007/s11904-015-0257-9>

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Gale, S. A., Acar, D., & Daffner, K. R. (2018). Dementia. *The American Journal of Medicine*, 131(10), 1161–1169. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022>
- Gallo, R. C., Sarin, P. S., Gelmann, E. P., Robert-Guroff, M., Richardson, E., Kalyanaraman, V. S., Mann, D., Sidhu, G. D., Stahl, R. E., Zolla-Pazner, S., Leibowitch, J., & Popovic, M. (1983). Isolation of human T-cell leukemia virus in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science*, 220(4599), 865–867. <https://doi.org/10.1126/science.6601823>
- Galluzzi, S., Cimaschi, L., Ferrucci, L., & Frisoni, G. B. (2001). Mild cognitive impairment: Clinical features and review of screening instruments. *Aging Clinical and Experimental Research*, 13(3), 183–202. <https://doi.org/10.1007/BF03351477>
- Galvin, J. E., Roe, C. M., Powlishta, K. K., Coats, M. A., Muich, S. J., Grant, E., Miller, J. P., Storandt, M., & Morris, J. C. (2005). The AD8: A brief informant interview to detect dementia. *Neurology*, 65(4), 559–564. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172958.95282.2a>
- Gates, N. J., Rutjes, A. W., Di Nisio, M., Karim, S., Chong, L.-Y., March, E., Martínez, G., & Vernooij, R. W. (2019). Computerised cognitive training for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in midlife. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012278.pub2>
- Gates, N. J., Rutjes, A. W., Di Nisio, M., Karim, S., Chong, L.-Y., March, E., Martínez, G., & Vernooij, R. W. (2020). Computerised cognitive training for 12 or more weeks for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in late life. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012277.pub3>
- Gavegnano, C., & Schinazi, R. F. (2009). Antiretroviral therapy in macrophages: implication for HIV eradication. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 20(2), 63–78. <https://doi.org/10.3851/IMP1374>

- Genuis, S. J., & Kelln, K. L. (2015). Toxicant exposure and bioaccumulation: a common and potentially reversible cause of cognitive dysfunction and dementia. *Behavioural Neurology*, *2015*, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/620143>
- Gongvatana, A., Harezlak, J., Buchthal, S., Daar, E., Schifitto, G., Campbell, T., Taylor, M., Singer, E., Algers, J., Zhong, J., Brown, M., McMahon, D., So, Y. T., Mi, D., Heaton, R., Robertson, K., Yiannoutsos, C., Cohen, R. A., & Navia, B. (2013). Progressive cerebral injury in the setting of chronic HIV infection and antiretroviral therapy. *Journal of NeuroVirology*, *19*(3), 209–218. <https://doi.org/10.1007/s13365-013-0162-1>
- González-Palau, F., Franco, M., Bamidis, P., Losada, R., Parra, E., Papageorgiou, S. G., & Vivas, A. B. (2014). The effects of a computer-based cognitive and physical training program in a healthy and mildly cognitive impaired aging sample. *Aging & Mental Health*, *18*(7), 838–846. <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.899972>
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., DeCarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., Launer, L. J., Laurent, S., Lopez, O. L., Nyenhuis, D., Petersen, R. C., Schneider, J. A., Tzourio, C., Arnett, D. K., Bennett, D. A., Chui, H. C., Higashida, R. T., Lindquist, R., Nilsson, P. M., ... Seshadri, S. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *42*(9), 2672–2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>
- Gorman, A. A., Foley, J. M., Ettenhofer, M. L., Hinkin, C. H., & van Gorp, W. G. (2009). Functional consequences of HIV-associated neuropsychological impairment. *Neuropsychology Review*, *19*(2), 186–203. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9095-0>
- Gottlieb, M. S., Schroff, R., Schanker, H. M., Weisman, J. D., Fan, P. T., Wolf, R. A., & Saxon, A. (1981). Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *The New England journal of medicine*, *305*(24), 1425–1431. <https://doi.org/10.1056/NEJM198112103052401>

- Grant, I. (1987). Evidence for Early central nervous system involvement in the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections: studies with neuropsychologic testing and magnetic resonance imaging. *Annals of Internal Medicine*, 107(6), 828. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-107-6-828>
- Grant, I., Franklin, D. R., Deutsch, R., Woods, S. P., Vaida, F., Ellis, R. J., Letendre, S. L., Marcotte, T. D., Atkinson, J. H., Collier, A. C., Marra, C. M., Clifford, D. B., Gelman, B. B., McArthur, J. C., Morgello, S., Simpson, D. M., McCutchan, J. A., Abramson, I., Gamst, A., ... For the CHARTER Group. (2014). Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*, 82(23), 2055–2062. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000492>
- Grant, I., Sacktor, N. and McArthur, J. (2005). HIV Neurocognitive Disorders. In H. E. Gendelman, I. Grant, I. P. Everall, H. S. Fox, H. A. Gelbard, S. A. Lipton and S. Swindells (Eds) *The Neurology of AIDS*, (pp. 357-373). Oxford University Press.
- Green, D. A., Masliah, E., Vinters, H. V., Beizai, P., Moore, D. J., & Achim, C. L. (2005). Brain deposition of beta-amyloid is a common pathologic feature in HIV positive patients. *AIDS*, 19(4), 407–411. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000161770.06158.5c>
- Guaraldi, G., Orlando, G., Zona, S., Menozzi, M., Carli, F., Garlassi, E., Berti, A., Rossi, E., Roverato, A., & Palella, F. (2011). Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clinical Infectious Diseases*, 53(11), 1120–1126. <https://doi.org/10.1093/cid/cir627>
- Haase, A. T. (2005). Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. *Nature Reviews Immunology*, 5(10), 783–792. <https://doi.org/10.1038/nri1706>
- Hammond, E. R., Crum, R. M., Treisman, G. J., Mehta, S. H., Clifford, D. B., Ellis, R. J., Gelman, B. B., Grant, I., Letendre, S. L., Marra, C. M., Morgello, S., Simpson, D. M., & McArthur, J. C. (2016). Persistent CSF but not plasma HIV RNA is associated with increased risk of new-onset moderate-to-

severe depressive symptoms; a prospective cohort study. *Journal of NeuroVirology*, 22(4), 479–487.
<https://doi.org/10.1007/s13365-015-0416-1>

* Hari Chandra, B., Ramesh, M., & Nagendra, H. (2019). Effect of yoga on immune parameters, cognitive functions, and quality of life among HIV-positive children/adolescents: A pilot study. *International Journal of Yoga*, 12(2), 132. https://doi.org/10.4103/ijoy.IJOY_51_18

Haughey, N. J., Cutler, R. G., Tamara, A., McArthur, J. C., Vargas, D. L., Pardo, C. A., Turchan, J., Nath, A., & Mattson, M. P. (2004). Perturbation of sphingolipid metabolism and ceramide production in HIV-dementia. *Annals of Neurology*, 55(2), 257–267. <https://doi.org/10.1002/ana.10828>

Heaton, R. K., Clifford, D. B., Franklin, D. R., Woods, S. P., Ake, C., Vaida, F., Ellis, R. J., Letendre, S. L., Marcotte, T. D., Atkinson, J. H., Rivera-Mindt, M., Vigil, O. R., Taylor, M. J., Collier, A. C., Marra, C. M., Gelman, B. B., McArthur, J. C., Morgello, S., Simpson, D. M., ... For the CHARTER Group. (2010). HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*, 75(23), 2087–2096. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318200d727>

Heaton, R. K., Franklin, D. R., Deutsch, R., Letendre, S., Ellis, R. J., Casaletto, K., Marquine, M. J., Woods, S. P., Vaida, F., Atkinson, J. H., Marcotte, T. D., McCutchan, J. A., Collier, A. C., Marra, C. M., Clifford, D. B., Gelman, B. B., Sacktor, N., Morgello, S., Simpson, D. M., ... Teshome, M. (2015). Neurocognitive Change in the Era of HIV Combination Antiretroviral Therapy: The Longitudinal CHARTER Study. *Clinical Infectious Diseases*, 60(3), 473–480. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu862>

Heaton, R. K., Franklin, D. R., Ellis, R. J., McCutchan, J. A., Letendre, S. L., LeBlanc, S., Corkran, S. H., Duarte, N. A., Clifford, D. B., Woods, S. P., Collier, A. C., Marra, C. M., Morgello, S., Mindt, M. R., Taylor, M. J., Marcotte, T. D., Atkinson, J. H., Wolfson, T., ... Grant, I. (2011). HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: Differences in rates, nature, and predictors. *Journal of NeuroVirology*, 17(1), 3–16. <https://doi.org/10.1007/s13365-010-0006-1>

Heaton, R. K., Marcotte, T. D., Mindt, M. R., Sadek, J., Moore, D. J., Bentley, H., Mccutchan, J. A., Reicks, C., Grant, I., & THE HNRC GROUP. (2004). The impact of HIV-associated neuropsychological

impairment on everyday functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(03). <https://doi.org/10.1017/S1355617704102130>

Heaton, R. K., Velin, R. A., Mccutchan, J. A., Gulevich, S. J., Atkinson, J. H., Wallace, M. R., Godfrey, H. P. D., Kirson, D. A., & Grant, I. (1994). Neuropsychological Impairment in Human Immunodeficiency Virus-Infection: implications for employment. *Psychosomatic Medicine*, 56(1), 8-17.

Hilborn, J. V., Strauss, E., Hultsch, D. F., & Hunter, M. A. (2009). Intraindividual variability across cognitive domains: Investigation of dispersion levels and performance profiles in older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(4), 412–424. <https://doi.org/10.1080/13803390802232659>

Hinkin, C. H., Castellon, S. A., Durvasula, R. S., Hardy, D. J., Lam, M. N., Mason, K. I., Thrasher, D., Goetz, M. B., & Stefaniak, M. (2002). Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity *Neurology*, 59(12), 1944-1950. Doi: 10.1212/01.WNL.0000038347.48137.67

Hishikawa, N., Takahashi, Y., Fukui, Y., Tokuchi, R., Furusawa, J., Takemoto, M., Sato, K., Yamashita, T., Ohta, Y., & Abe, K. (2019). Yoga-plus exercise mix promotes cognitive, affective, and physical functions in elderly people. *Neurological Research*, 41(11), 1001–1007. <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1672380>

Holt, J. L., Kraft-Terry, S. D., & Chang, L. (2012). Neuroimaging studies of the aging HIV-1-infected brain. *Journal of NeuroVirology*, 18(4), 291–302. <https://doi.org/10.1007/s13365-012-0114-1>

Holtzer, R., Shuman, M., Mahoney, J. R., Lipton, R., & Verghese, J. (2010). Cognitive fatigue defined in the context of attention networks. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 18(1), 108–128. <https://doi.org/10.1080/13825585.2010.517826>

- Hötting, K., & Röder, B. (2013). Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9), 2243–2257. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.005>
- Hussain, T., Corraes, A., Walizada, K., Khan, R., Thamara Kunnath, J., Khan, T., Salman Zahid, A., Mushtaq, Z., Bhagia, M., & Bhure, V. R. (2022). HIV dementia: a bibliometric analysis and brief review of the top 100 cited articles. *Cureus*, 14(5), e25148 <https://doi.org/10.7759/cureus.25148>
- Irazoki, E., Contreras-Somoza, L. M., Toribio-Guzmán, J. M., Jenaro-Río, C., van der Roest, H., & Franco-Martín, M. A. (2020). Technologies for cognitive training and cognitive rehabilitation for people with Mild Cognitive Impairment and Dementia. a systematic review. *Frontiers in Psychology*, 11, 648. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00648>
- Irazoki, E., García-Casal, J. A., Sánchez Meca, J., & Franco Martín, M. (2017). Eficacia de la terapia de reminiscencia grupal en personas con demencia. Revisión sistemática y metaanálisis. *Revista de Neurología*, 65(10), 447-456. <https://doi.org/10.33588/rn.6510.2017381>
- Isaac, M. L., & Larson, E. B. (2014). Medical conditions with neuropsychiatric manifestations. *Medical Clinics of North America*, 98(5), 1193–1208. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.06.012>
- Janssen, R. S., Nwanyanwu, O. C., Selik, R. M., & Stehr-Green, J. K. (1992). Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. *Neurology*, 42(8), 1472–1476. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.8.1472>
- Jernigan, T. L., Archibald, S. L., Fennema-Notestine, C., Taylor, M. J., Theilmann, R. J., Julaton, M. D., Notestine, R. J., Wolfson, T., Letendre, S. L., Ellis, R. J., Heaton, R. K., Gamst, A. C., Franklin, D. R., Jr, Clifford, D. B., Collier, A. C., Gelman, B. B., Marra, C., McArthur, J. C., McCutchan, J. A., Morgello, S., ... CHARTER Group (2011). Clinical factors related to brain structure in HIV: the CHARTER study. *Journal of neurovirology*, 17(3), 248–257. <https://doi.org/10.1007/s13365-011-0032-7>

- Jessen Krut, J., Mellberg, T., Price, R. W., Hagberg, L., Fuchs, D., Rosengren, L., Nilsson, S., Zetterberg, H., & Gisslén, M. (2014). Biomarker evidence of axonal injury in neuroasymptomatic HIV-1 patients. *PLoS ONE*, *9*(2), e88591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088591>
- Kamal, S., Locatelli, I., Wandeler, G., Sehhat, A., Bugnon, O., Metral, M., Du Pasquier, R., Gutbrod, K., Cavassini, M., Schneider, M. P., & and the Swiss HIV Cohort Study. (2017). the presence of human Immunodeficiency Virus-associated neurocognitive disorders is associated with a lower adherence to combined antiretroviral treatment. *Open Forum Infectious Diseases*, *4*(2). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx070>
- Kamat, A., Lyons, J. L., Misra, V., Uno, H., Morgello, S., Singer, E. J., & Gabuzda, D. (2012). Monocyte activation markers in cerebrospinal fluid associated with impaired neurocognitive testing in advanced HIV infection. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *60*(3), 234–243. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e318256f3bc>
- Karageorgiou, E., & Miller, B. (2014). Frontotemporal Lobar Degeneration: A Clinical Approach. *Seminars in Neurology*, *34*(02), 189–201. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381735>
- Keele, B. F., Van Heuverswyn, F., Li, Y., Bailes, E., Takehisa, J., Santiago, M. L., Bibollet-Ruche, F., Chen, Y., Wain, L. V., Liegeois, F., Loul, S., Ngole, E. M., Bienvenue, Y., Delaporte, E., Brookfield, J. F. Y., Sharp, P. M., Shaw, G. M., Peeters, M., & Hahn, B. H. (2006). Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science*, *313*(5786), 523–526. <https://doi.org/10.1126/science.1126531>
- Kelley, C. F., Barbour, J. D., & Hecht, F. M. (2007). The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *45*(4), 445–448. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e318074ef6e>
- Khanlou, N., Khanlou, N., Moore, D. J., Khanlou, N., Moore, D. J., Chana, G., Cherner, M., Lazzaretto, D., Dawes, S., Grant, I., Masliah, E., Everall, I. P., & the HNRC Group. (2009). Increased frequency of α -synuclein in the substantia nigra in human immunodeficiency virus infection. *Journal of Neurovirology*, *15*(2), 131–138. <https://doi.org/10.1080/13550280802578075>

- Klimova, B., & Maresova, P. (2017). Computer-based training programs for older people with Mild Cognitive Impairment and/or Dementia. *Frontiers in Human Neuroscience, 11*(262) <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00262>
- Knopman, D. S., Penman, A. D., Catellier, D. J., Coker, L. H., Shibata, D. K., Sharrett, A. R., & Mosley, T. H. (2011). Vascular risk factors and longitudinal changes on brain MRI: The ARIC study. *Neurology, 76*(22), 1879–1885. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821d753f>
- Korber, B., Gaschen, B., Yusim, K., Thakallapally, R., Kesmir, C., & Detours, V. (2001). Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *British Medical Bulletin, 58*(1), 19–42. <https://doi.org/10.1093/bmb/58.1.19>
- Kore, I., Ananworanich, J., Valcour, V., Fletcher, J. L. K., Chalermchai, T., Paul, R., Reynolds, J., Tipsuk, S., Ubolyam, S., Rattanamanee, S., Jagodzinski, L., Kim, J., & Spudich, S. (2015). Neuropsychological impairment in acute HIV and the effect of immediate antiretroviral therapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 70*(4), 393–399. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000746>
- Koup, R. A., Safrit, J. T., Cao, Y., Andrews, C. A., McLeod, G., Borkowsky, W., Farthing, C., & Ho, D. D. (1994). Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *Journal of Virology, 68*(7), 4650–4655. <https://doi.org/10.1128/jvi.68.7.4650-4655.1994>
- Kramer, A. F., & Madden, D. J. (2008). Attention. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* (pp. 189–249). Psychology Press.
- Kranick, S. M., & Nath, A. (2012). Neurologic complications of HIV-1 infection and its treatment in the era of antiretroviral therapy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 18*(6), 1319–1337. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000423849.24900.ec>
- Kuo, H.-H., & Lichterfeld, M. (2018). Recent progress in understanding HIV reservoirs. *Current Opinion in HIV and AIDS, 13*(2), 137–142. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000441>

- Küper, M., Rabe, K., Esser, S., Gizewski, E. R., Husstedt, I. W., Maschke, M., & Obermann, M. (2011). Structural gray and white matter changes in patients with HIV. *Journal of Neurology*, 258(6), 1066–1075. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5883-y>
- Lake, J. E., & Currier, J. S. (2013). Metabolic disease in HIV infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(11), 964–975. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70271-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70271-8)
- Lampit, A., Hallock, H., & Valenzuela, M. (2014). Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers. *PLoS Medicine*, 11(11), e1001756. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001756>
- Lavrencic, L. M., Richardson, C., Harrison, S. L., Muniz-Terrera, G., Keage, H. A. D., Brittain, K., Kirkwood, T. B. L., Jagger, C., Robinson, L., & Stephan, B. C. M. (2018). Is there a link between cognitive reserve and cognitive function in the oldest-old? *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(4), 499–505. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx140>
- Lenze, E. J., Stevens, A., Waring, J. D., Pham, V. T., Haddad, R., Shimony, J., Miller, J. P., & Bowie, C. R. (2020). Augmenting computerized cognitive training with vortioxetine for age-related cognitive decline: a randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 177(6), 548–555. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19050561>
- Lescure, F.-X., Moulignier, A., Savatovsky, J., Amiel, C., Carcelain, G., Molina, J.-M., Gallien, S., Pacanovski, J., Pialoux, G., Adle-Biassette, H., & Gray, F. (2013). CD8 encephalitis in HIV-infected patients receiving cART: a treatable entity. *Clinical Infectious Diseases*, 57(1), 101–108. <https://doi.org/10.1093/cid/cit175>
- Licher, S., de Bruijn, R. F. A. G., Wolters, F. J., Zillikens, M. C., Ikram, M. A., & Ikram, M. K. (2017). Vitamin D and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(3), 989–997. <https://doi.org/10.3233/JAD-170407>

- Lin, J.-N., Lin, C.-L., Lin, M.-C., Lai, C.-H., Lin, H.-H., Yang, C.-H., & Kao, C.-H. (2015). Increased risk of dementia in patients with acute organophosphate and carbamate poisoning: a nationwide population-based cohort study. *Medicine*, *94*(29), e1187. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001187>
- Littlejohns, T. J., Henley, W. E., Lang, I. A., Annweiler, C., Beauchet, O., Chaves, P. H. M., Fried, L., Kestenbaum, B. R., Kuller, L. H., Langa, K. M., Lopez, O. L., Kos, K., Soni, M., & Llewellyn, D. J. (2014). Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, *83*(10), 920–928. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000755>
- Livelli, A., Orofino, G. C., Calcagno, A., Farenga, M., Penoncelli, D., Guastavigna, M., Carosella, S., Caramello, P., & Pia, L. (2015). Evaluation of a cognitive rehabilitation protocol in HIV patients with associated neurocognitive disorders: efficacy and stability over time. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00306>
- Lonie, J. A., Tierney, K. M., & Ebmeier, K. P. (2009). Screening for mild cognitive impairment: A systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *24*(9), 902–915. <https://doi.org/10.1002/gps.2208>
- Lourida, I., Thompson-Coon, J., Dickens, C. M., Soni, M., Kuźma, E., Kos, K., & Llewellyn, D. J. (2015). Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. *PLOS ONE*, *10*(5), e0127574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127574>
- Lutsey, P. L., Misialek, J. R., Mosley, T. H., Gottesman, R. F., Punjabi, N. M., Shahar, E., MacLehose, R., Ogilvie, R. P., Knopman, D., & Alonso, A. (2018). Sleep characteristics and risk of dementia and Alzheimer's disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(2), 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.06.2269>
- Lyons, J. L., Uno, H., Ancuta, P., Kamat, A., Moore, D. J., Singer, E. J., Morgello, S., & Gabuzda, D. (2011). Plasma sCD14 is a biomarker associated with impaired neurocognitive test performance in attention and learning domains in HIV infection. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *57*(5), 371–379. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3182237e54>

- Mahadevan, A., Shankar, S. K., Satishchandra, P., Ranga, U., Chickabasaviah, Y. T., Santosh, V., Vasanthapuram, R., Pardo, C. A., Nath, A., & Zink, M. C. (2007). Characterization of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected cells in infiltrates associated with CNS opportunistic infections in patients with HIV clade C infection. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *66*(9), 799–808. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181461d3e>
- Marcotte, T. D., Heaton, R. K., Wolfson, T., Taylor, M. J., Alhassoon, O., Arfaa, K., & Grant, I. (1999). The impact of HIV-related neuropsychological dysfunction on driving behavior. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *5*(7), 579-592. Doi:10.1017/S1355617799577011
- Marincowitz, C., Genis, A., Goswami, N., De Boever, P., Nawrot, T. S., & Strijdom, H. (2019). Vascular endothelial dysfunction in the wake of HIV and ART. *The FEBS Journal*, *286*(7), 1256–1270. <https://doi.org/10.1111/febs.14657>
- Martin, D. M., Kumar, D., Wong, A., & Loo, C. K. (2020). A comparison of computerized versus pen-and-paper cognitive tests for monitoring electroconvulsive therapy-related cognitive side effects. *The Journal of ECT*, *36*(4), 260–264. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000687>
- Martin-Iguacel, R., Negrodo, E., Peck, R., & Friis-Møller, N. (2016). Hypertension is a key feature of the Metabolic Syndrome in subjects aging with HIV. *Current Hypertension Reports*, *18*(6), 46. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0656-3>
- Maubert, M. E., Pirrone, V., Rivera, N. T., Wigdahl, B., & Nonnemacher, M. R. (2016). Interaction between Tat and drugs of abuse during HIV-1 infection and central nervous system disease. *Frontiers in Microbiology*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01512>
- McArthur, J. C., McClernon, D. R., Cronin, M. F., Nance-Sproson, T. E., Saah, A. J., St Clair, M., & Lanier, E. R. (1997). Relationship between human immunodeficiency virus associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. *Annals of Neurology*, *42*(5), 689–698. <https://doi.org/10.1002/ana.410420504>

- McArthur, J. C., Steiner, J., Sacktor, N., & Nath, A. (2010). HIV-associated neurocognitive disorders: 'Mind the gap'. *Annals of Neurology*, *67*(6), 699-714. <https://doi.org/10.1002/ana.22053>
- McCune, J. M. (2001). The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature*, *410*(6831), 974-979. <https://doi.org/10.1038/35073648>
- McDermott, A., Zaporozhan, L., McNamara, P., Doherty, C. P., Redmond, J., Forde, C., Gormley, J., Egaña, M., & Bergin, C. (2017). The effects of a 16-week aerobic exercise programme on cognitive function in people living with HIV. *AIDS Care*, *29*(6), 667-674. <https://doi.org/10.1080/09540121.2016.1263723>
- McGuire, J. L., Gill, A. J., Douglas, S. D., & Kolson, D. L. (2015). Central and peripheral markers of neurodegeneration and monocyte activation in HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal of NeuroVirology*, *21*(4), 439-448. <https://doi.org/10.1007/s13365-015-0333-3>
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J.-P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, *89*(1), 88-100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
- Meiland, F., Innes, A., Mountain, G., Robinson, L., van der Roest, H., García-Casal, J. A., Gove, D., Thyrian, J. R., Evans, S., Dröes, R.-M., Kelly, F., Kurz, A., Casey, D., Szcześniak, D., Denning, T., Craven, M. P., Span, M., Felzmann, H., Tsolaki, M., & Franco-Martin, M. (2017). Technologies to support community-dwelling persons with dementia: a position paper on issues regarding development, usability, effectiveness and cost-effectiveness, deployment, and ethics. *JMIR Rehabilitation and Assistive Technologies*, *4*(1), e1. <https://doi.org/10.2196/rehab.6376>
- Mellors, J. W., Rinaldo, C. R., Gupta, P., White, R. M., Todd, J. A., & Kingsley, L. A. (1996). Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, *272*(5265), 1167-1170. <https://doi.org/10.1126/science.272.5265.1167>

- Mendez, M. F. (2017). Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurologic Clinics*, 35(2), 263–281. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.005>
- Mielke, M. M., Bandaru, V. V. R., McArthur, J. C., Chu, M., & Haughey, N. J. (2010). Disturbance in cerebral spinal fluid sphingolipid content is associated with memory impairment in subjects infected with the human immunodeficiency virus. *Journal of NeuroVirology*, 16(6), 445–456. <https://doi.org/10.1007/BF03210850>
- Miller, D. S., Bauer, B., & Hartz, A. M. S. (2008). Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*, 60(2), 196–209. <https://doi.org/10.1124/pr.107.07109>
- Mohamed, M. A., Barker, P. B., Skolasky, R. L., Selnes, O. A., Moxley, R. T., Pomper, M. G., & Sacktor, N. C. (2010). Brain metabolism and cognitive impairment in HIV infection: A 3-T magnetic resonance spectroscopy study. *Magnetic Resonance Imaging*, 28(9), 1251–1257. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2010.06.007>
- Moir, S., Chun, T.-W., & Fauci, A. S. (2011). Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6(1), 223–248. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130254>
- Molsberry, S. A., Lecci, F., Kingsley, L., Junker, B., Reynolds, S., Goodkin, K., Levine, A. J., Martin, E., Miller, E. N., Munro, C. A., Ragin, A., Sacktor, N., & Becker, J. T. (2015). Mixed membership trajectory models of cognitive impairment in the multicenter AIDS cohort study. *AIDS*, 29(6), 713–721. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000561>
- Monzani, F., Pasqualetti, G., Tognini, S., Calsolaro, V., & Polini, A. (2015). Potential drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms. *Clinical Interventions in Aging*, 10, 1457-1466. <https://doi.org/10.2147/CIA.S87466>

- Moorhouse, P. (2009). Screening for dementia in primary care. *The Canadian Review of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 12(1), 8-13. http://www.stacommunications.com/customcomm/Back-issue_pages/AD_Review/adPDFs/2009/February2009/08.pdf
- Morgan, E. E., Woods, S. P., Grant, I., & and The HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. (2012). Intra-individual neurocognitive variability confers risk of dependence in activities of daily living among HIV-seropositive individuals without HIV-associated neurocognitive disorders. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 27(3), 293–303. <https://doi.org/10.1093/arclin/acs003>
- Mothobi, N. Z., & Brew, B. J. (2012). Neurocognitive dysfunction in the highly active antiretroviral therapy era: *Current Opinion in Infectious Diseases*, 25(1), 4–9. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32834ef586>
- Mukerji, S. S., Misra, V., Lorenz, D. R., Uno, H., Morgello, S., Franklin, D., Ellis, R. J., Letendre, S., & Gabuzda, D. (2018). Impact of antiretroviral regimens on cerebrospinal fluid viral escape in a prospective multicohort study of antiretroviral therapy-experienced Human Immunodeficiency Virus-1–infected adults in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 67(8), 1182–1190. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy267>
- Murray, A. J., Kwon, K. J., Farber, D. L., & Siliciano, R. F. (2016). The latent reservoir for HIV-1: how immunologic memory and clonal expansion contribute to HIV-1 persistence. *The Journal of Immunology*, 197(2), 407–417. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600343>
- Murray, A. M. (2008). Cognitive impairment in the aging dialysis and Chronic Kidney Disease populations: an occult burden. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 15(2), 123–132. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2008.01.010>
- Nasi, M., De Biasi, S., Gibellini, L., Bianchini, E., Pecorini, S., Bacca, V., Guaraldi, G., Mussini, C., Pinti, M., & Cossarizza, A. (2016). Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clinical and Experimental Immunology*, 187(1), 44–52. <https://doi.org/10.1111/cei.12814>

- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bäckström, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- NCC for Mental Health. (2007). *Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care*. Available online at: www.bps.org.uk
- Nduati, R., Mbori-Ngacha, D., John, G., Richardson, B., & Kreiss, J. (2000). Breastfeeding in women with HIV. *Journal of the American Medical Association*, 284(8), 956–957.
- Nduka, C. U., Stranges, S., Sarki, A. M., Kimani, P. K., & Uthman, O. A. (2016). Evidence of increased blood pressure and hypertension risk among people living with HIV on antiretroviral therapy: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Human Hypertension*, 30(6), 355–362. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.97>
- Necho, M., Belete, A., & Getachew, Y. (2020). The prevalence and factors associated with alcohol use disorder among people living with HIV/AIDS in Africa: A systematic review and meta-analysis. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13011-020-00301-6>
- Necho, M., Belete, A., & Tsehay, M. (2021). Depressive symptoms and their determinants in patients who are on antiretroviral therapy in the case of a low-income country, Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Mental Health Systems*, 15(13). <https://doi.org/10.1186/s13033-020-00430-2>
- Necho, M., Tsehay, M., & Zenebe, Y. (2021). Suicidal ideation, attempt, and its associated factors among HIV/AIDS patients in Africa: A systematic review and meta-analysis study. *International Journal of Mental Health Systems*, 15(13). <https://doi.org/10.1186/s13033-021-00437-3>

- Osborne, O., Peyravian, N., Nair, M., Daunert, S., & Toborek, M. (2020). The paradox of HIV blood–brain barrier penetrance and antiretroviral drug delivery deficiencies. *Trends in Neurosciences*, *43*(9), 695–708. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.06.007>
- Overbaugh, J., & Bangham, C. R. M. (2001). Selection forces and constraints on retroviral sequence variation. *Science*, *292*(5519), 1106–1109. <https://doi.org/10.1126/science.1059128>
- * Ownby, R. L., Rivera, J., Mejia, E., & Acevedo, A. (2017). Proceedings #5. A pilot study of cognitive training with or without TDCS for cognitive deficits in older persons with HIV. *Brain Stimulation*, *10*(4), e50–e52. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.04.098>
- Palmer, S., Maldarelli, F., Wiegand, A., Bernstein, B., Hanna, G. J., Brun, S. C., Kempf, D. J., Mellors, J. W., Coffin, J. M., & King, M. S. (2008). Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(10), 3879–3884. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800050105>
- Pasqualetti, G., Tognini, S., Calsolaro, V., Polini, A., & Monzani, F. (2015). Potential drug-drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms. *Clinical Interventions in Aging*, *10*, 1457–1466. <https://doi.org/10.2147/CIA.S87466>
- Peltenburg, N. C., Schoeman, J. C., Hou, J., Mora, F., Harms, A. C., Lowe, S. H., Bierau, J., Bakker, J. A., Verbon, A., Hankemeier, T., & Boonstra, A. (2018). Persistent metabolic changes in HIV-infected patients during the first year of combination antiretroviral therapy. *Scientific Reports*, *8*(1), 16947. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35271-0>
- Peluso, M. J., Meyerhoff, D. J., Price, R. W., Peterson, J., Lee, E., Young, A. C., Walter, R., Fuchs, D., Brew, B. J., Cinque, P., Robertson, K., Hagberg, L., Zetterberg, H., Gisslen, M., & Spudich, S. (2013). Cerebrospinal fluid and neuroimaging biomarker abnormalities suggest early neurological injury in a subset of individuals during primary HIV infection. *Journal of Infectious Diseases*, *207*(11), 1703–1712. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit088>

- Peluso, M. J., Valcour, V., Ananworanich, J., Sithinamsuwan, P., Chalermchai, T., Fletcher, J. L. K., Lerdlum, S., Chomchey, N., Slike, B., Sailasuta, N., Gisslén, M., Zetterberg, H., & Spudich, S. (2015). Absence of cerebrospinal fluid signs of neuronal injury before and after immediate antiretroviral therapy in acute HIV infection. *Journal of Infectious Diseases*, *212*(11), 1759–1767. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv296>
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, *275*(3), 214–228. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>
- Peterson, J., Gisslen, M., Zetterberg, H., Fuchs, D., Shacklett, B. L., Hagberg, L., Yiannoutsos, C. T., Spudich, S. S., & Price, R. W. (2014). Cerebrospinal Fluid (CSF) neuronal biomarkers across the spectrum of HIV infection: hierarchy of injury and detection. *PLoS ONE*, *9*(12), e116081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116081>
- Petito, C. K., & Cash, K. S. (1992). Blood-brain barrier abnormalities in acquired immunodeficiency syndrome: Immunohistochemical localization of serum proteins in postmortem brain. *Annals of Neurology*, *32*(5), 658–666. <https://doi.org/10.1002/ana.410320509>
- Peyravian, N., Dikici, E., Deo, S., Toborek, M., & Daunert, S. (2019). Opioid antagonists as potential therapeutics for ischemic stroke. *Progress in Neurobiology*, *182*, 101679. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101679>
- Pfefferbaum, A., Rogosa, D. A., Rosenbloom, M. J., Chu, W., Sassoon, S. A., Kemper, C. A., Deresinski, S., Rohlfing, T., Zahr, N. M., & Sullivan, E. V. (2014). Accelerated aging of selective brain structures in human immunodeficiency virus infection: A controlled, longitudinal magnetic resonance imaging study. *Neurobiology of Aging*, *35*(7), 1755–1768. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.008>
- Piantadosi, A., Chohan, B., Panteleeff, D., Baeten, J. M., Mandaliya, K., Ndinya-Achola, J. O., & Overbaugh, J. (2009). HIV-1 evolution in gag and env is highly correlated but exhibits different

relationships with viral load and the immune response. *AIDS*, 23(5), 579–587.
<https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328328f76e>

Pigliautile, M., Chiesi, F., Rossetti, S., Conestabile della Staffa, M., Ricci, M., Federici, S., Chiloiro, D., Primi, C., & Mecocci, P. (2015). Normative data for the ACE-R in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 36(12), 2185–2190. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2330-y>

Pigliautile, M., Chiesi, F., Stablum, F., Rossetti, S., Primi, C., Chiloiro, D., Federici, S., & Mecocci, P. (2019). Italian version and normative data of Addenbrooke's Cognitive Examination III. *International Psychogeriatrics*, 31(2), 241–249. <https://doi.org/10.1017/S104161021800073X>

Pinheiro, C. A. T., Souza, L. D. M., Motta, J. V. S., Kelbert, E. F., Souza, M. S., Martins, C. S. R., Coelho, F. M. C., Pinheiro, K. A. T., & Pinheiro, R. T. (2016). Depression and diagnosis of neurocognitive impairment in HIV-positive patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 49(10), e5344. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20165344>

* Pope, C. N., Stavrinou, D., Vance, D. E., Woods, A. J., Bell, T. R., Ball, K. K., & Fazeli, P. L. (2018). A pilot investigation on the effects of combination transcranial direct current stimulation and speed of processing cognitive remediation therapy on simulated driving behavior in older adults with HIV. *Transportation Research Part F: Traffic Psychology and Behaviour*, 58, 1061–1073. <https://doi.org/10.1016/j.trf.2018.08.002>

Potter, G. G., & Steffens, D. C. (2007). Contribution of depression to cognitive impairment and dementia in older adults. *The Neurologist*, 13(3), 105–117. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000252947.15389.a9>

Rabkin, J. G., McElhiney, M., Ferrando, S. J., Van Gorp, W., & Lin, S. H. (2004). Predictors of Employment of Men With HIV/AIDS: A Longitudinal Study. *Psychosomatic Medicine*, 66(1), 72–78. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000108083.43147.6D>

Ragin, A. B., Du, H., Ochs, R., Wu, Y., Sammet, C. L., Shoukry, A., & Epstein, L. G. (2012). Structural brain alterations can be detected early in HIV infection. *Neurology*, 79(24), 2328–2334. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318278b5b4>

- Ragin, A. B., Wu, Y., Gao, Y., Keating, S., Du, H., Sammet, C., Kettering, C. S., & Epstein, L. G. (2015). Brain alterations within the first 100 days of HIV infection. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2(1), 12–21. <https://doi.org/10.1002/acn3.136>
- Rajan, K. B., Weuve, J., Barnes, L. L., McAninch, E. A., Wilson, R. S., & Evans, D. A. (2021). Population estimate of people with clinical Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment in the United States (2020–2060). *Alzheimer’s & Dementia*, 17(12), 1966–1975. <https://doi.org/10.1002/alz.12362>
- Rempel, H. C., & Pulliam, L. (2005). HIV-1 Tat inhibits neprilysin and elevates amyloid beta. *AIDS*, 19(2), 127–135. <https://doi.org/10.1097/00002030-200501280-00004>
- Robertson, K., Liner, J., & Meeker, R. B. (2012). Antiretroviral neurotoxicity. *Journal of NeuroVirology*, 18(5), 388–399. <https://doi.org/10.1007/s13365-012-0120-3>
- Robertson, K. R., Smurzynski, M., Parsons, T. D., Wu, K., Bosch, R. J., Wu, J., McArthur, J. C., Collier, A. C., Evans, S. R., & Ellis, R. J. (2007). The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS*, 21(14), 1915–1921. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32828e4e27>
- Román, G., & Pascual, B. (2012). Contribution of Neuroimaging to the Diagnosis of Alzheimer’s Disease and Vascular Dementia. *Archives of Medical Research*, 43(8), 671–676. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.10.018>
- Romay, M. C., Toro, C., & Iruela-Arispe, M. L. (2019). Emerging molecular mechanisms of vascular dementia. *Current Opinion in Hematology*, 26(3), 199–206. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000502>
- Ropper, A. H., & Samuels M. A., & Klein J. P. (2014). Diseases of the nervous system caused by nutritional deficiency. In A. H. Ropper, M. A. & J. P. Klein (Eds), *Adams & Victor's Principles of Neurology*. (chapter 41, XI, ed.) McGraw Hill. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=690§ionid=50910892>

- Roy, U., Bulot, C., Honer zu Bentrup, K., & Mondal, D. (2013). Specific increase in MDR1 mediated drug-efflux in human brain endothelial cells following co-exposure to HIV-1 and Saquinavir. *PLoS ONE*, 8(10), e75374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075374>
- Rudd, H., & Toborek, M. (2022). Pitfalls of antiretroviral therapy: current status and long-term CNS toxicity. *Biomolecules*, 12(7), 894. <https://doi.org/10.3390/biom12070894>
- Sacktor, N., Miyahara, S., Evans, S., Schifitto, G., Cohen, B., Haughey, N., Drewes, J. L., Graham, D., Zink, M. C., Anderson, C., Nath, A., Pardo, C. A., McCarthy, S., Hosey, L., & Clifford, D. (2014). Impact of minocycline on cerebrospinal fluid markers of oxidative stress, neuronal injury, and inflammation in HIV-seropositive individuals with cognitive impairment. *Journal of NeuroVirology*, 20(6), 620–626. <https://doi.org/10.1007/s13365-014-0292-0>
- Sacktor, N., Skolasky, R. L., Seaberg, E., Munro, C., Becker, J. T., Martin, E., Ragin, A., Levine, A., & Miller, E. (2016). Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*, 86(4), 334–340. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002277>
- Sampedro-Piquero, P., & Begega, A. (2017). Environmental Enrichment as a positive behavioral intervention across the lifespan. *Current Neuropharmacology*, 15(4), 459–470. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160325115909>
- Santangelo, G., Siciliano, M., Pedone, R., Vitale, C., Falco, F., Bisogno, R., Siano, P., Barone, P., Grossi, D., Santangelo, F., & Trojano, L. (2015). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 36(4), 585–591. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1995-y>
- Saylor, D., Dickens, A. M., Sacktor, N., Haughey, N., Slusher, B., Pletnikov, M., Mankowski, J. L., Brown, A., Volsky, D. J., & McArthur, J. C. (2016). HIV-associated neurocognitive disorder—Pathogenesis and prospects for treatment. *Nature Reviews Neurology*, 12(4), 234–248. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.27>

- Schank, M., Zhao, J., Moorman, J. P., & Yao, Z. Q. (2021). The impact of HIV- and ART-induced mitochondrial dysfunction in cellular senescence and aging. *Cells*, *10*(1), 174. <https://doi.org/10.3390/cells10010174>
- Schouten, J., Wit, F. W., Stolte, I. G., Kootstra, N. A., van der Valk, M., Geerlings, S. E., Prins, M., Reiss, P., for the AGEHIV Cohort Study Group, Reiss, P., Wit, F. W. N. M., van der Valk, M., Schouten, J., Kooij, K. W., van Zoest, R. A., Elsenga, B. C., Prins, M., Stolte, I. G., Martens, M., ... Mulder, W. M. C. (2014). Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, *59*(12), 1787–1797. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu701>
- Seider, T. R., Gongvatana, A., Woods, A. J., Chen, H., Porges, E. C., Cummings, T., Correia, S., Tashima, K., & Cohen, R. A. (2016). Age exacerbates HIV-associated white matter abnormalities. *Journal of NeuroVirology*, *22*(2), 201–212. <https://doi.org/10.1007/s13365-015-0386-3>
- Shaffer, J. (2016). Neuroplasticity and clinical practice: building brain power for health. *Frontiers in Psychology*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01118>
- Shah, N. S., Vidal, J.-S., Masaki, K., Petrovitch, H., Ross, G. W., Tilley, C., DeMattos, R. B., Tracy, R. P., White, L. R., & Launer, L. J. (2012). Midlife blood pressure, plasma β -amyloid, and the risk for Alzheimer Disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*, *59*(4), 780–786. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178962>
- Siciliano, M., Raimo, S., Tufano, D., Basile, G., Grossi, D., Santangelo, F., Trojano, L., & Santangelo, G. (2016). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) and its sub-scores: Normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, *37*(3), 385–392. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2410-z>
- Simioni, S., Cavassini, M., Annoni, J.-M., Rimbault Abraham, A., Bourquin, I., Schiffer, V., Calmy, A., Chave, J.-P., Giacobini, E., Hirschel, B., & Du Pasquier, R. A. (2010). Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*, *24*(9), 1243–1250. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283354a7b>

- Simone, M., Viterbo, R. G., Margari, L., & Iaffaldano, P. (2018). Computer-assisted rehabilitation of attention in pediatric multiple sclerosis and ADHD patients: A pilot trial. *BMC Neurology*, *18*(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1087-3>
- Skrobot, O. A., O'Brien, J., Black, S., Chen, C., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Ford, G. A., Kalaria, R. N., Pantoni, L., Pasquier, F., Roman, G. C., Wallin, A., Sachdev, P., Skoog, I., Taragano, F. E., Kril, J., Cavalieri, M., Jellinger, K. A., Kovacs, G. G., ... Kehoe, P. G. (2017). The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's & Dementia*, *13*(6), 624–633. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.10.007>
- Slater, L. Z., Moneyham, L., Vance, D. E., Raper, J. L., Mugavero, M. J., & Childs, G. (2015). The multiple stigma experience and quality of life in older gay men with HIV. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, *26*(1), 24–35. <https://doi.org/10.1016/j.jana.2014.06.007>
- Smail, R. C., & Brew, B. J. (2018). HIV-associated neurocognitive disorder. In R. C. Smail & N. J. Brew (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 75–97). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63849-6.00007-4>
- Smith, R. L., Tan, J. M. E., Jonker, M. J., Jongejan, A., Buissink, T., Veldhuijzen, S., van Kampen, A. H. C., Brul, S., & van der Spek, H. (2017). Beyond the polymerase- γ theory: Production of ROS as a mode of NRTI-induced mitochondrial toxicity. *PLoS ONE*, *12*(11), e0187424. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187424>
- Smith, S. J., McMillan, I., Leroi, I., Champ, C. L., Barr, S., McDonald, K. R., Dick, J. P. R., & Poliakoff, E. (2019). Feasibility and Acceptability of computerised cognitive training of everyday cognition in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, *2019*, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2019/5258493>
- Snowden, J. S., Neary, D., & Mann, D. M. A. (2002). Frontotemporal dementia. *British Journal of Psychiatry*, *180*(2), 140–143. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.2.140>

- Soldan, A., Pettigrew, C., Cai, Q., Wang, J., Wang, M.-C., Moghekar, A., Miller, M. I., & Albert, M. (2017). Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *60*, 164–172. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.002>
- Sperling, R., Mormino, E., & Johnson, K. (2014). The evolution of preclinical Alzheimer's Disease: implications for prevention trials. *Neuron*, *84*(3), 608–622. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.038>
- Spudich, S., Gisslen, M., Hagberg, L., Lee, E., Liegler, T., Brew, B., Fuchs, D., Tambussi, G., Cinque, P., Hecht, F. M., & Price, R. W. (2011). Central Nervous system immune activation characterizes primary Human Immunodeficiency Virus 1 infection even in participants with minimal cerebrospinal fluid viral burden. *The Journal of Infectious Diseases*, *204*(5), 753–760. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir387>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *11*(11), 1006–1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Suh, J., Sinclair, E., Peterson, J., Lee, E., Kyriakides, T. C., Li, F., Hagberg, L., Fuchs, D., Price, R. W., Gisslen, M., & Spudich, S. (2014). Progressive increase in central nervous system immune activation in untreated primary HIV-1 infection. *Journal of Neuroinflammation*, *11*(1), 199. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0199-y>
- Tan, C.-C., Yu, J.-T., Wang, H.-F., Tan, M.-S., Meng, X.-F., Wang, C., Jiang, T., Zhu, X.-C., & Tan, L. (2014). Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's Disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, *41*(2), 615–631. <https://doi.org/10.3233/JAD-132690>
- Tan, R. K. J., Tang, W., & Tucker, J. D. (2023). Public health services and intersectional stigma: a social sciences perspective with implications for HIV service design and delivery. *Current opinion in HIV and AIDS*, *18*(1), 18–26. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000769>

- The INSIGHT START Study Group. (2015). Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV Infection.. *New England Journal of Medicine*, 373(9), 795–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506816>
- Thomas, J. B., Brier, M. R., Snyder, A. Z., Vaida, F. F., & Ances, B. M. (2013). Pathways to neurodegeneration: Effects of HIV and aging on resting-state functional connectivity. *Neurology*, 80(13), 1186–1193. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318288792b>
- * Towe, S. L., Hartsock, J. T., Xu, Y., & Meade, C. S. (2021). Web-based cognitive training to improve working memory in persons with co-occurring HIV infection and cocaine use disorder: outcomes from a Randomized Controlled Trial. *AIDS and Behavior*, 25(5), 1542–1551. <https://doi.org/10.1007/s10461-020-02993-0>
- * Towe, S. L., Patel, P., & Meade, C. S. (2017). The acceptability and potential utility of cognitive training to improve working memory in persons living with HIV: a preliminary Randomized Trial. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 28(4), 633–643. <https://doi.org/10.1016/j.jana.2017.03.007>
- Towgood, K. J., Pitkanen, M., Kulasegaram, R., Fradera, A., Soni, S., Sibtain, N., Reed, L. J., Bradbeer, C., Barker, G. J., Dunn, J. T., Zelaya, F., & Kopelman, M. D. (2013). Regional cerebral blood flow and FDG uptake in asymptomatic HIV-1 men: ASL and PET in HIV-Infection. *Human Brain Mapping*, 34(10), 2484–2493. <https://doi.org/10.1002/hbm.22078>
- Tozzi, V., Balestra, P., Bellagamba, R., Corpolongo, A., Salvatori, M. F., Visco-Comandini, U., Vlassi, C., Giulianelli, M., Galgani, S., Antinori, A., & Narciso, P. (2007). Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 45(2), 174–182. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e318042e1ee>
- Tripathi, A., Thangaraj, A., Chivero, E. T., Periyasamy, P., Callen, S., Burkovetskaya, M. E., Guo, M.-L., & Buch, S. (2019). Antiretroviral-mediated microglial activation involves dysregulated autophagy and lysosomal dysfunction. *Cells*, 8(10), 1168. <https://doi.org/10.3390/cells8101168>

- Tsantali, E., Economidis, D., & Rigopoulou, S. (2017). Testing the benefits of cognitive training vs. cognitive stimulation in mild Alzheimer's Disease: a Randomised Controlled Trial. *Brain Impairment*, 18(2), 188–196. <https://doi.org/10.1017/BrImp.2017.6>
- Valcour, V., Watters, M. R., Williams, A. E., Sacktor, N., McMurtray, A., & Shikuma, C. (2008). Aging exacerbates extrapyramidal motor signs in the era of highly active antiretroviral therapy. *Journal of Neurovirology*, 14(5), 362–367. <https://doi.org/10.1080/13550280802216494>
- Valença, A. M., Studart Leal, C. C., Oliveira, G. C., de Moraes, T. M., Nardi, A. E., & Mendlowicz, M. V. (2022). Case Report: Depression × dementia with Lewy bodies in the elderly: The importance of differential diagnosis. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 1059150. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1059150>
- Vance, D. E., Cody, S. L., & Moneyham, L. (2017). Remediating HIV-associated neurocognitive disorders via cognitive training: a perspective on neurocognitive aging. *Interdisciplinary Topics in Gerontology and Geriatrics*, 42, 173–186. <https://doi.org/10.1159/000448562>
- * Vance, D. E., Fazeli, P. L., Azuero, A., Wadley, V. G., Raper, J. L., & Ball, K. K. (2021). Can individualized-targeted computerized cognitive training benefit adults with HIV-associated neurocognitive disorder? The Training on Purpose Study (TOPS). *AIDS and Behavior*, 25(12), 3898–3908. <https://doi.org/10.1007/s10461-021-03230-y>
- Vance, D. E., Fazeli, P. L., Ball, D. A., Slater, L. Z., & Ross, L. A. (2014). Cognitive functioning and driving simulator performance in middle-aged and older adults with HIV. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 25(2), e11–e26. <https://doi.org/10.1016/j.jana.2013.12.001>
- * Vance, D. E., Fazeli, P. L., Ross, L. A., Wadley, V. G., & Ball, K. K. (2012). Speed of processing training with middle-age and older adults with HIV: a pilot study. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 23(6), 500–510. <https://doi.org/10.1016/j.jana.2012.01.005>
- Vance, D., Fazeli, P., Azuero, A., Frank, J. S., Wadley, V. G., Raper, J. L., Pope, C. N., & Ball, K. (2021). Can individualized-targeted computerized cognitive training improve everyday functioning in adults

with HIV-associated neurocognitive disorder? *Applied Neuropsychology: Adult*, 30(1), 8–19.
<https://doi.org/10.1080/23279095.2021.1906678>

Vance, D. E., Jensen, M., Tende, F., Walker, T. J., Robinson, J., Diehl, D., Fogger, S. A., & Fazeli, P. L. (2019). Informing adults with HIV of cognitive performance deficits indicative of HIV-associated neurocognitive disorder: a content analysis. *Journal of psychosocial nursing and mental health services*, 57(12), 48–55. <https://doi.org/10.3928/02793695-20190821-03>

Vo, Q. T., Cox, C., Li, X., Jacobson, L. P., McKaig, R., Sacktor, N., Selnes, O. A., Martin, E., Becker, J. T., & Miller, E. N. (2013). Neuropsychological test performance before and after HIV-1 seroconversion: The Multicenter AIDS Cohort Study. *Journal of NeuroVirology*, 19(1), 24–31.
<https://doi.org/10.1007/s13365-012-0136-8>

Voirin, A.-C., Perek, N., & Roche, F. (2020). Inflammatory stress induced by a combination of cytokines (IL-6, IL-17, TNF- α) leads to a loss of integrity on bEnd.3 endothelial cells in vitro BBB model. *Brain Research*, 1730, 146647. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146647>

Vouri, S., Kebodeaux, C., Wilson, A., & Smith, D. (2013). A review of cardiovascular and renal function monitoring: A consideration of older adults with HIV. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, 5, 263-274. <https://doi.org/10.2147/HIV.S36311>

Wang, P., Tian, X., Tang, J., Duan, X., Wang, J., Cao, H., Qiu, X., Wang, W., Mai, M., Yang, Q., Liao, R., & Yan, F. (2021). Artemisinin protects endothelial function and vasodilation from oxidative damage via activation of PI3K/Akt/eNOS pathway. *Experimental Gerontology*, 147, 111270.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111270>

Wang, Y., Liu, M., Lu, Q., Farrell, M., Lappin, J., Shi, J., Lu, L., & Bao, Y. (2020). Global prevalence and burden of HIV-associated neurocognitive disorder: A meta-analysis *Neurology*, 95(19), e2610-e2621
<https://doi.org/10.5061/DRYAD.QV9S4MWBQ>

- Wei, J., Hou, J., Mu, T., Sun, J., Li, S., Wu, H., Su, B., & Zhang, T. (2022). Evaluation of computerized cognitive training and cognitive and daily function in patients living with HIV: a meta-analysis. *JAMA Network Open*, 5(3), e220970. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0970>
- Wei, S., Mai, Y., Peng, W., Ma, J., Sun, C., Li, G., & Liu, Z. (2020). The effect of nonpharmacologic therapy on global cognitive functions in patients with Alzheimer's disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Neuroscience*, 130(1), 28–44. <https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1638377>
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4), a006171–a006171. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006171>
- Wong, Y.-L., Cheng, C. P.-W., Wong, C. S.-M., Wong, S.-N., Wong, H.-L., Tse, S., Wong, G. H.-Y., & Chan, W.-C. (2021). Cognitive stimulation for persons with dementia: a systematic review and meta-analysis. *East Asian Archives of Psychiatry*, 31(3), 55–66. <https://doi.org/10.12809/eaap2102>
- Woods, S. P., Iudicello, J. E., Morgan, E. E., Verduzco, M., Smith, T. V., Cushman, C., & The HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. (2017). Household everyday functioning in the internet age: online shopping and banking skills are affected in HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(7), 605–615. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000431>
- Woods, S. P., Moore, D. J., Weber, E., & Grant, I. (2009). Cognitive Neuropsychology of HIV-Associated Neurocognitive Disorders. *Neuropsychology Review*, 19(2), 152–168. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9102-5>
- Wright, E., Grund, B., Cysique, L., Robertson, K., Brew, B., Collins, G., Shlay, J., Winston, A., Read, T., Price, R., & International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials (INSIGHT) START Study Group. (2015). Factors associated with neurocognitive test performance at baseline: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial: Baseline

neurocognitive test performance in START. *HIV Medicine*, 16, 97–108.
<https://doi.org/10.1111/hiv.12238>

Wright, P. W., Pyakurel, A., Vaida, F. F., Price, R. W., Lee, E., Peterson, J., Fuchs, D., Zetterberg, H., Robertson, K. R., Walter, R., Meyerhoff, D. J., Spudich, S. S., & Ances, B. M. (2016). Putamen volume and its clinical and neurological correlates in primary HIV infection. *AIDS*, 30(11), 1789–1794. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001103>

Wu, L., & KewalRamani, V. N. (2006). Dendritic-cell interactions with HIV: Infection and viral dissemination. *Nature Reviews Immunology*, 6(11), 859–868. <https://doi.org/10.1038/nri1960>

Yegambaram, M., Manivannan, B., Beach, T., & Halden, R. (2015). Role of environmental contaminants in the etiology of Alzheimer's Disease: a review. *Current Alzheimer Research*, 12(2), 116–146. <https://doi.org/10.2174/1567205012666150204121719>

Yousaf, T., Dervenoulas, G., Valkimadi, P.-E., & Politis, M. (2019). Neuroimaging in Lewy body dementia. *Journal of Neurology*, 266(1), 1–26. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8892-x>

Yuan, L., Qiao, L., Wei, F., Yin, J., Liu, L., Ji, Y., Smith, D., Li, N., & Chen, D. (2013). Cytokines in CSF correlate with HIV-Associated Neurocognitive Disorders in the post-HAART era in China. *Journal of NeuroVirology*, 19(2), 144–149. <https://doi.org/10.1007/s13365-013-0150-5>

Zayyad, Z., & Spudich, S. (2015). Neuropathogenesis of HIV: from initial neuroinvasion to HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND). *Current HIV/AIDS Reports*, 12(1), 16–24. <https://doi.org/10.1007/s11904-014-0255-3>

Zenebe, Y., Necho, M., Yimam, W., & Akele, B. (2022). Worldwide occurrence of HIV-Associated Neurocognitive Disorders and its associated factors: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 814362. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.814362>

Zhang, H., Huntley, J., Bhome, R., Holmes, B., Cahill, J., Gould, R. L., Wang, H., Yu, X., & Howard, R. (2019). Effect of computerised cognitive training on cognitive outcomes in mild cognitive

impairment: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 9(8), e027062.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027062>

Zhong, G., Wang, Y., Zhang, Y., Guo, J. J., & Zhao, Y. (2015). Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PLoS one*, 10(3), e0118333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118333>

Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Benz, N., Hatz, F., Schindler, C., Taub, E., & Fuhr, P. (2014). Cognitive training in Parkinson disease: Cognition-specific vs nonspecific computer training. *Neurology*, 82(14), 1219–1226. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000287>

Zokaei, N., MacKellar, C., Čepukaitytė, G., Patai, E. Z., & Nobre, A. C. (2017). Cognitive training in the elderly: bottlenecks and new avenues. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 29(9), 1473–1482.
https://doi.org/10.1162/jocn_a_01080