



*Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria*

Working Paper of Public Health

Nr. 19/2012



La serie di *Working Paper of Public Health* (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una pubblicazione *online, progressiva e multi disciplinare* in *Public Health* (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa. Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

Co-Editors:

Dr. Antonio Maconi (S.S.A. Sviluppo e Promozione Scientifica)

Dr. Ennio Piantato (S.O.C. di Psichiatria)

Responsabile scientifico:

Dr. Antonio Maconi

telefono: +39.0131.206818

email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Roberto Ippoliti, Ph.D.

telefono: +39.0131.206819

email: rippoliti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Responsabile Scientifico di redazione verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Responsabile valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per il WP (i.e. *peer review*). L'utilizzo del *peer review* costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori *standard* di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Responsabile Scientifico su cosa fare del manoscritto (i.e. *accepted* o *rejected*).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. *double blinded*).

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato (i.e. rippoliti@ospedale.al.it);
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, se applicabile, i codici di classificazione JEL (scaricabili al sito: http://www.econlit.org/subject_descriptors.html) e le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia; Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: *Original Articles* (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); *Brief Reports* (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure *Research Reviews* (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo *et al*; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata *on line* in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.



Title: studio descrittivo delle evidenze neuropsicologiche in un gruppo di pazienti HIV positivi afferenti al reparto malattie infettive dell'ospedale di Alessandria

Authors: Amendola G., Caprioglio S., Mantia E., Spagna S., Zoppi M.;¹ Mombello S., Montobbio G., Pepoli A.;² Palermo M.;³

Type: Original Article

Keywords: deficit, neuropsicologico, HIV;

Abstract

Obiettivi: Le ormai note complicanze neurologiche nell'infezione da HIV comportano la necessità di introdurre la figura del neuropsicologo nel team dedicato, con l'obiettivo iniziale di definire un modello di presa in carico per l'utenza e descriverne le caratteristiche e i bisogni rilevati.

Metodologia: data la particolare caratterizzazione sottocorticale del danno neuro-cognitivo secondario a HIV, che interessa in modo trasversale un po' tutti i sistemi neurocognitivi, è stato necessario ricorrere, sul campione iniziale che qui descriviamo, composto da 31 pazienti, ad un'ampia batteria di prove neuropsicologiche, in linea con i protocolli internazionali, completata da un questionario di valutazione dell'umore (Beck Depression Inventory) e un'intervista sulla tipologia, qualità e livelli di soddisfazione all'interno dei principali legami di appartenenza.

Risultati: i dati fino oggi raccolti hanno mostrato specifiche difficoltà a livello di funzioni esecutive. Alcuni indici di confronto, che dovranno essere sottoposti a successive

¹ Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo" di Alessandria, SC Malattie infettive

² Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo" di Alessandria, SSA Psicologia

³ Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo" di Alessandria, SC Neurologia



conferme e più fini analisi, sono risultati suggestivi per la possibilità di individuare e selezionare, tra quelli comunemente usati in questo campo, alcuni paradigmi neuropsicologici dotati della più alta validità di costrutto e di specificità predittiva.

Conclusioni: le azioni neuropsicologiche sembrano poter rappresentare, oltre che un fattore preventivo per i pazienti con HIV, una verifica ed eventuale adeguamento dei livelli di aderenza alle terapie, utile al fine di ottimizzare le risorse. Garantiscono inoltre, grazie all'offerta di un possibile "contenitore" dato dallo specialista, di ridurre il gravoso carico emotivo della malattia.

Abstract

Object: By now well-known neurological complications of HIV infection require the intervention of a neuropsychologist in the specific group so that the primary goal becomes to define a model including psychological support services and HIV clinical practice.

Methodology: considering the particular subcortical structure of neurocognitive brain impairment in HIV disease, which passes through the main neurocognitive domains, it was necessary for us to undergo 31 individuals a wide standardized neuropsychological examinations, with published criteria for diagnosing HAND, preceded by an interview about mood state (Beck Depression Inventory) and a self-report questionnaire about style, quality and satisfaction inside their main relationships.

Results: the data reported here have demonstrated particular deficits in executive functions. Some rates of comparison, that will have to be confirmed and submitted to deeper studies, may have clinical implication for detecting and selecting the most predictive and valid neuropsychological tests.

Conclusions: neuropsychological findings can examine and adapt adherence rates to optimize financial costs, besides representing a predictive factor for individuals living with HIV infection. They appear to be essential for reducing heavy emotional experience of disease.



1. INTRODUZIONE

Nella storia clinica dell'infezione da HIV gli specialisti notarono quasi subito che, era presente una consistente sintomatologia neurologica, soprattutto in quei pazienti ad uno stato avanzato di malattia; questo suggeriva che l'agente patogeno sottostante causasse danni anche al Sistema Nervoso Centrale (SNC). È in uno studio del 1987 che si sono trovate evidenze di un oggettivo "impaccio neuro cognitivo"(HAND) durante tutte le fasi dell'infezione; questo riguardava nel dettaglio le funzioni esecutive, la memoria episodica e la velocità di processamento delle informazioni (Woods et al. 2009)¹.

Le esigenze imprescindibili per la qualità dell'adattamento alle cure, e di vita, sono quelle di un'individuazione precoce e di eventuale implementazione di protocolli di rieducazione neuropsicologica, oramai di comprovata evidenza scientifica internazionale (Cicerone et al., 2000).²

Una delle prime scale usate per diagnosticare le alterazioni neuro cognitive associate ad HIV (HAND) è stata la Memorial Sloan Kettering (MSK) , che include diversi livelli di gravità dal disturbo cognitivo minimo all'impaccio profondo e disabilitante (Price RW, Brew B, 1988)³; tuttavia la scala includeva diversi deficit neurologici correlati a mielopatie e non sembrava differenziare in modo soddisfacente questi ultimi piuttosto che le alterazioni cognitive e comportamentali derivanti da patologie cerebrali.

Nel 1991 l'American Academy of Neurology (AAN) delineò le linee-guida per la classificazione delle complicanze neurologiche nell'infezione da HIV (Janssen RS, Cornblath DR, Epstein LG 1991)⁴ descrivendo 2 livelli di disordine cognitivo: disordine cognitivo- motorio minore (MCMD) ed una demenza più grave HIV-correlata (HAD). L'MCMD comprendeva anche disfunzionalità meno accentuate sul piano cognitivo-motorio ed anche disordini comportamentali (Gandhi NS, Moxley RT, Creighton J et al., 2010)⁵.

Nel 2007 venne proposta una revisione di questa classificazione da parte di un gruppo di lavoro formatosi a Frascati, in Italia, il cui intento era quello di meglio differenziare i disturbi neuro cognitivi dopo l'introduzione dei farmaci antiretrovirali (HAART), poiché sembravano persistere forme lievi di screzi neuro cognitivi. Questi "nuovi criteri" sottolineano che la caratteristica principale dell'HAND è l'impaccio cognitivo; tale modifica elimina la possibilità che il deficit neuro cognitivo sia diagnosticato su base neuromotoria e su alterazioni comportamentali di tipo più squisitamente psichiatrico (Antinori et al., 2007)⁶.



Nel 2007 l'HIV Neurobehavioral Research Center ha modificato i precedenti criteri di inclusione per i disturbi neurocognitivi (HAND) ridefinendoli secondo 3 categorie diagnostiche (ibidem):

1. Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI): è presente in circa il 21-30% (Woods et al., 2009) **ib** degli individui affetti da HIV, cosiddetti, "asintomatici" ed è definito da prestazioni che si discostano di almeno 1 deviazione standard, dalla media campionaria di riferimento, in almeno 2 domini cognitivi esaminati attraverso procedure testistiche (ad es. procedure attenzionali, linguaggio, memoria, funzioni esecutive, velocità motoria e psicomotoria). I criteri di esclusione da tale diagnosi ricorrono per uno stato confusionale dovuto ad un'infezione opportunistica del SNC, ad insulto vascolare, ad effetti secondari legati all'uso di sostanze stupefacenti o altri disturbi di tipo sistemico.
2. Mild Neurocognitive Disorder (MND): si presenta come un deficit neuro cognitivo che va da lieve a moderato, la sua incidenza è stimata tra il 5 e il 14% negli individui con sintomi precoci e dal 25% (ibidem) di quelli con AIDS. Le alterazioni documentate delle funzioni cognitive devono essere presenti in almeno 2 diverse aree e devono discostarsi di almeno 1 deviazione standard dalla media di riferimento; inoltre le compromissioni devono mediamente interferire con le attività della vita quotidiana.
3. HIV-Associated Dementia (HAD): è la forma più grave di HAND ed è caratterizzata da impaccio cognitivo da moderato a grave rilevato da valori che si allontanano di 2 deviazioni standard dal range di riferimento in almeno 2 domini cognitivi, con ulteriori rilevanti difficoltà nelle attività quotidiane. In seguito all'introduzione dei farmaci antiretrovirali, l'incidenza per una diagnosi di HAD è stimata dall'1 al 2% (ibidem).

L'HIV accede al sistema nervoso centrale per via ematica, con monociti infetti che passano la barriera ematoencefalica, questo comporta l'attivazione di macrofagi e di astrociti che rilasciano molecole infiammatorie e neurotossiche che possono portare a disfunzione, degenerazione e morte cellulare (McArthur et al., 2005) **7**.

L'HIV, a livello neurale, agisce interrompendo i collegamenti fronto-striato-talamo-corticali; inoltre attacca la struttura e le funzioni della sostanza bianca e le cortecce temporali, parietali



e frontali . Il virus si insinua nel SNC attraversando la barriera emato-encefalica, non infettando direttamente i neuroni ma producendo un danno sinapto-dendritico (Woods et al., 2009)**ib**.

Alcuni studi hanno rilevato come nei casi di impaccio il danno associato più frequentemente fosse quello alla sostanza bianca (Gongvatana et al, 2009)**8**; inoltre grazie alle tecniche di neuroimaging è stata rilevata una diffusa atrofia cerebrale e anomalie ai gangli della base (Stout et al., 1998)**9**.

Le osservazioni suggeriscono che il profilo associato ad HAND è connesso a compromissioni di tipo sottocorticale con deficit soprattutto nelle aree motorie, attenzionali e delle funzioni esecutive.

Le compromissioni a livello di rallentamento motorio sono soprattutto evidenti quando viene richiesto un maggiore impiego di risorse (ad es. test dual tasks).

Secondo questi autori, la maggior parte dei deficit riguarderebbe la memoria episodica, ed in particolar modo le difficoltà emergenti nei compiti che richiedono un coinvolgimento di tipo visivo e verbale (Hinkin et al., 2004)**10**.

Questi due tipi di alterazione (rallentamento psico-motorio e disturbo mnesico) si sono rivelati gli indicatori più sensibili di HAND.

Si sottolinea inoltre, un particolare aspetto della memoria episodica, la memoria prospettica, che riguarda l'abilità di eseguire con successo un'azione programmata. Tale costrutto coinvolge la formazione, il consolidamento, il recupero e l'esecuzione di tale azione; ragion per cui svolge un ruolo critico nelle attività della vita quotidiana come ad esempio il funzionamento sociale, il lavoro, le responsabilità legate alla gestione finanziaria, gli aspetti relativi alla salute e l'aderenza alle terapie. Infatti, gli individui affetti da HIV mostrano a queste performances livelli di disabilità che vanno da lievi a moderati.

In un recente studio, in particolare (Woods et al., 2011)**11** si è cercato di determinare l'incidenza dei deficit di memoria prospettica sul rischio di disoccupazione negli individui affetti da HIV; in una ricerca in tal senso del 1994 (Heaton et al., 1994)**12** veniva riportata una forte correlazione tra alterazioni neuro cognitive associate ad HIV e probabilità di non essere occupato lavorativamente.

Si è constatato che, soprattutto nelle fasi più avanzate della malattia, ma non in maniera esclusiva, si verificano compromissioni delle funzioni esecutive, ed anche in questo caso le ripercussioni più evidenti avvengono nei contesti di vita quotidiana.



Altri studi (Gorman et al., 2009)¹³ si sono soffermati sulla difficoltà di tornare al lavoro dopo la diagnosi di impaccio neurocognitivo; è emerso che si tratta di un processo difficile e complesso, principalmente per le persone non occupate più da tempo. Inoltre tra quelli che continuano a lavorare è statisticamente più probabile rilevare una diminuita efficacia; in particolar modo le aree della memoria e delle funzioni esecutive sono emerse essere maggiormente implicate (Van Gorp et al., 1999)¹⁴. La letteratura concorda sulla necessità di utilizzare le valutazioni neuropsicologiche come strumento predittivo per un successivo ritorno al lavoro e per individuare le potenziali aree cognitive da riabilitare.

Mentre l'incidenza di HAD si è ridotta in seguito all'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART), la prevalenza generale dei disturbi neuro-cognitivi è in aumento, verosimilmente in relazione all'aumento nel tempo di nuovi casi incidenti e della sopravvivenza dell'infezione da HIV, interessando il 25-50% dei pazienti.

È perciò importante identificare quanto prima le persone con impaccio cognitivo essenzialmente per le seguenti ragioni:

- I trattamenti con i farmaci antiretrovirali hanno dimostrato progressi nel funzionamento cognitivo di adulti e bambini con deficit di grado lieve.
- Gli studi hanno dimostrato che i pazienti con esperienze di alterazioni sono meno aderenti alle terapie di quelli senza alcun tipo di difficoltà.
- I disturbi neuro cognitivi sono un forte predittore di encefalite da HIV, riscontrata post-mortem.
- E' noto che le disfunzioni cognitive peggiorano la qualità della vita (Griffin, Gerhardstein, 2010)¹⁵.

Vi sono tuttavia, nel paziente con infezione da HIV, delle condizioni-comorbidità di per sé potenzialmente associate a disturbo neuro cognitivo, che possono contribuire o sostenere totalmente il deficit cognitivo, e confondere la diagnosi di HAND. Ci riferiamo, in particolare, alle condizioni di sofferenza affettiva, i disturbi d'ansia, le possibili problematiche psichiatriche più o meno associate all'instaurarsi una patologia cronica, all'uso passato o attuale di sostanze d'abuso e, non ultime, le condizioni di co-infezione con le infezioni da HCV, la cirrosi epatica e altre comorbidità internistiche. Nello specifico occorre segnalare che alcuni pazienti presentano in associazione all'HIV infezione da Lue, tale da compromettere il quadro neuro-cognitivo in modo elettivo e primario.



Spesso è difficile differenziare i sintomi dell'ansia, della depressione o di altri disturbi psichici da quelli dovuti all'infezione da HIV e, in particolare, ai sintomi neurocognitivi HIV-correlati.

La depressione e l'ansia, infatti, sono spesso associate a sintomi cognitivi, con una ridotta capacità di attenzione, concentrazione, disturbi della memoria e della vigilanza, rallentamento ideo-motorio, suggerendo che queste stesse condizioni rappresentino un fattore di rischio per HAND ed una comorbidità associata e potenzialmente causalmente correlata.

Inoltre diversi recenti studi hanno rilevato la stretta interdipendenza esistente tra disordini neurocognitivi e fattori di rischio per HIV, come nel caso di malattia mentale o dipendenza da sostanze stupefacenti; tali eventi possono conseguentemente condurre ad una bassa aderenza alle terapie farmacologiche ed esacerbare la sintomatologia HIV-correlata (Anand et al., 2010)**16**.

Varie segnalazioni, a tal proposito, sostengono che nei paesi industrializzati la prevalenza da infezione da HIV sia notevolmente aumentata in soggetti con patologia psichica (De Socio et al., 2006)**17**.

2. Obiettivi: descrizione dei formati applicativi e delle criticità delle azioni di neuropsicologia clinica in ambito di infezione da HIV

La particolare evoluzione dell'infezione da HIV, trasformatasi da malattia a decorso infausto a malattia cronica ha imposto, anche al Nostro Ospedale, l'implementazione di presidi di presa in carico di prevenzione secondaria rispetto alla patologia. Le specifiche esigenze di cura neuropsicologica hanno condotto ad una fase di sperimentazione organizzativa di un "modello a team" di risposta ai bisogni dei pazienti di concerto fra i medici del Reparto malattie infettive e l'ambulatorio di Neuropsicologia.

Si è trattato di un primo tentativo di risposta alle complesse ed eterogenee problematiche dell'utenza portatrice della malattia in oggetto, sulle quale il Servizio di Psicologia insieme ai Responsabile della SOC Malattie Infettive ha avviato una prima riflessione e condotto i primi interventi, in attesa di poter implementare nuove risorse per riuscire a rispondere in modo continuativo ai bisogni sanitari e preventivi di queste persone.

Le azioni diagnostiche sono state precedute da una valutazione del flusso di accoglienza e presa in carico diagnostico-terapeutico già in opera all'interno del Reparto Malattie infettive, e, successivamente ai confronti in team ci siamo dedicati allo studio delle linee di indirizzo nazionali e internazionali e al confronto con altri Centri di Ricerca.



Le osservazioni successive sono state condotte a margine delle prese in carico psicologiche, tramite validazioni empiriche e analisi dell'operatività.

Questa prima fase di accoglienza e intervento è stata condotta ponendo una particolare attenzione alla verifica empirica dei percorsi di aderenza, dei metodi di accoglienza, dei paradigmi testistici e dei risultati di presa in carico, così da costruire una base dati conoscitiva utile al controllo nel tempo dell'andamento dei pazienti.

I dati di verifica empirica da Noi raccolti e qui presentati sono quelli relativi all'attività clinica condotta dal settembre 2011 alla primavera del 2012. In questo periodo sono state prese in carico con intervento neuropsicologico 31 persone.

Con questo lavoro riportiamo i dati relativi al flusso di azioni condotte durante le valutazioni neuropsicologiche, il lavoro in team e i dati di validazione empirica raccolti nell'operatività. Le riflessioni quantitative sono state condotte in tal senso al di fuori di qualsiasi forma di sperimentazione e ogni azione è stata condotta puramente in risposta alle priorità di cura e preventive che ci siamo posti come settore di intervento di team.

In tal senso i dati raccolti non rappresentano che una porzione ridotta della casistica afferente alla SOC Malattie Infettive, utile tuttavia a fornire una prima proiezione dei bisogni in senso tecnico-specialistico (neuropsicologico e psicoterapico) e organizzativo e a porre prime risposte del lavoro di team che occorrerebbe sviluppare per intervenire nella "fascia di criticità" della popolazione con più bassi livelli di aderenza, che rappresenta con tutta probabilità la popolazione più a rischio.

3. Metodologia delle attività di diagnosi

L'infezione da HIV è caratterizzata da una serie di disfunzioni neuro cognitive di tipo sottocorticale con deficit principalmente nelle abilità di tipo esecutivo, attentivo e di velocità psico-motoria.

Data la natura diffusa del virus a livello neuropatologico ci si è dovuti affidare ad un'ampia batteria testistica che includesse il più possibile la valutazione dei diversi domini cognitivi implicati (la batteria è stata somministrata in due diversi momenti). In concomitanza è stato fornito un questionario di auto somministrazione per la rilevazione del tono dell'umore (Beck Depression Inventory)¹⁸ unitamente ad una breve intervista sulla tipologia, qualità e livello di soddisfazione dei legami, attuali e passati per avere un indice del tono affettivo.

In particolare i tests somministrati sono stati seguenti: ENB (Esame Neuropsicologico Breve)¹⁹ e MMSE (Mini-Mental State Examination)²⁰ per uno screening globale delle varie



aree cognitive, WCST (Wisconsin Card Sorting Test)²¹ e PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)²² per un'accurata valutazione della funzionalità esecutiva, Test 2&7 di Ruff²³ come misura dell'attenzione sostenuta e selettiva, e IHDS (International HIV-Dementia Scale)²⁴ per una semplice e veloce indagine come indicato dalle linee guida internazionali.

4. Risultati del campione clinico esaminato

Complessivamente sono state inviate a consultazione diagnostica neuropsicologica circa l'8% della popolazione afferente alle cure del reparto.

Trattandosi di un ambulatorio in fase d'avvio abbiamo affiancato la pratica neuropsicologica ai pazienti più richiedenti, considerando le difficoltà che può incontrare gran parte di questa popolazione di malati ad affrontare temi psicologici. Si è trattato quindi di un reclutamento i cui criteri di pertinenza erano stati valutati precedentemente in team (personale responsabile dell'ambulatorio HIV, Responsabili di SOC, Neuropsicologo). In altri termini il campione da cui abbiamo tratto i dati non può essere considerato rappresentativo di un'intera utenza afferente ai presidi di cura per l'HIV. Possiamo tuttavia ipotizzare, che proprio le persone apparse più vulnerabili, che mostrano alti livelli di preoccupazione e/o con stili di vita non salutari siano portatori delle difficoltà più significative per le problematiche sulle quali dobbiamo intervenire. Nel periodo dell'analisi e stesura del presente articolo l'argomento è stato ulteriormente sviluppato, attraverso la diffusione di un volantino informativo, che sta avvicinando anche parte dell'utenza più preoccupata al Servizio, e l'introduzione da parte del personale di cure di nuovi algoritmi comunicativi.

Ad oggi, alcuni indicatori ci dicono che stiamo assistendo ad una progressiva presa di coscienza anche da parte di restante parte della popolazione di utenti.

Il campione di pazienti considerato nella presente elaborazione di dati empirici è composto da 31 individui (12 femmine e 19 maschi) di età compresa tra i 18 ed i 65 anni (2 casi oltre i 65 anni).

L'età media della porzione femminile è di 43,6 aa., mentre quella maschile di 50,5aa. con un totale generale di 47aa. Il nostro campione ha aderito e collaborato alla somministrazione delle prove; in qualche occasione è stato un modo per avvicinarsi alle persone ed accogliere le loro richieste di sostegno psicologico.



I bisogni di sostegno, grazie all'introduzione delle terapie antiretrovirali che hanno consentito un netto miglioramento della qualità di vita dei pazienti, rappresentano un presidio molto utile per il particolare carico di elaborazione che questa malattia porta.

4.1 Caratteristiche del Campione in relazione alla popolazione italiana

Il campione di pazienti che abbiamo esaminato è composto per il 38.71% da femmine e per il 61.29% da maschi; la fascia d'età maggiormente rappresentata è quella 46-50 anni (19%) mentre il titolo di studio più conseguito corrisponde al diploma di scuola media inferiore con il 35.85% dei casi.

Sono persone in gran parte celibi/nubili (36.67%) e gli stranieri sono rappresentati dal 12.9%. Rispetto ai dati ISTAT (aggiornati all'anno 2010) sulla popolazione italiana il nostro campione si differenzia per il genere, essendo maggiormente rappresentato dai maschi mentre, come noto, il dato a livello nazionale vede una lieve preponderanza della parte femminile.

Dal punto di vista della formazione scolare si tratta di una popolazione che ha conseguito in prevalenza la licenza media inferiore mentre la popolazione a livello nazionale risulta più distribuita tra elementari, medie e diploma.

Considerando la popolazione dal punto di vista del consolidamento dei processi di individuazione- crescita rispetto alla famiglia d'origine (quindi la fascia d'età tra i 36 e 55 anni) il campione clinico da noi considerato sembra mostrare una minor stabilità di legami coniugali con solo il 38% di persone sposate contro un dato nazionale al 2010 del 75%. Nel 31% si tratta di persone celibi contro il 20% sul territorio nazionale e l'11,5% è divorziato contro una media nazionale del 3,5%.

4.2 Caratteristiche del gruppo di pazienti in relazione ai dati epidemiologici Nazionali

Dai dati epidemiologici, riportati dal Sistema di sorveglianza relativo alle nuove diagnosi di infezione da HIV segnalate nel 2009 nel nostro Paese, risulta un'incidenza del 6.0 per 100.000 residenti con un'età mediana pari a 39 anni per i maschi e 36 per le femmine. In questo senso il campione qui considerato risulta leggermente più "anziano" con 47,8 anni di media.

Le modalità di trasmissione sono dovute nel 79% dei casi a contatti di tipo omosessuale ed eterosessuale e dal 5.4% a casi di tossicodipendenza; le donne risultano essere colpite per il 23-25%. Inoltre quasi una persona su tre è di nazionalità straniera. Da un confronto relativo al periodo 1985-2009 in Italia, si nota un aumento dell'età mediana al momento della diagnosi essendo di 26 anni per i maschi e di 24 per le femmine nel 1985; inoltre si è



verificata un'inversione rispetto alle categorie di trasmissione passando da una proporzione di tossicodipendenti pari al 74.6% nel 1985 al 5.4% attuale mentre i casi attribuibili a trasmissione sessuale sono aumentati dal 7.8% al 79%.

Il nostro campione clinico, in linea con il dato epidemiologico, vede una preponderanza della parte maschile (61.29% contro il 38.71% delle femmine) ed anche nelle categorie di trasmissione si verifica concordanza con il campione nazionale osservando una prevalenza della modalità di contagio sessuale (il 22.5% dei casi fa riferimento all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva ed il 61.3% a contagio di tipo sessuale). Risulta una percentuale corrispondente al 16.12 di casi di dubbio contagio, ossia ove non è stato possibile stabilire le modalità di trasmissione, che si attesta al 15.1% del campione nazionale. Gli stranieri sono presenti nel 12.9% delle persone valutate.

Il campione da noi osservato, rispecchia quindi quanto emerso sull'andamento e le caratteristiche dell'infezione da HIV nel nostro Paese.

4.3 Frequenza di HAND probabile riscontrata nel gruppo preso in carico

Facendo riferimento alle linee di indirizzo che derivano dall'inquadramento diagnostico di Antinori (Antinori A, Arendt G, Becker JT et al, 2007) **ib** rientrano nel gruppo di asintomatici 15 individui (48.38%); 5 (16.12%) risultano affetti da Disturbo cognitivo lieve e 1 (3.22%) con Demenza grave.

In tutti i restanti casi gli indici psicometrici, ad oggi, non autorizzano a fare ipotesi di sindrome neuropsicologica in atto.

Va sempre considerata la difficile interpretabilità di alcuni casi, a causa della complessità dell'adattamento alla malattia cui gli individui affetti da questo tipo di patologia devono far fronte; in particolar modo ci si deve confrontare con l'ansia e la depressione, che possono avere un rapporto causale rispetto alle disfunzioni cognitive, con ridotta capacità di concentrazione e attenzione e disturbi della memoria.

In effetti abbiamo cercato, date le particolari esigenze della popolazione considerata, esposta ad una malattia cronica con ricaduta sul benessere socio-relazionale, di predisporre ed affiancare agli obiettivi preventivi che sono scaturiti nel presente articolo, una disponibilità di accoglienza del disagio psichico associato alla malattia. Abbiamo in tal senso, preventivamente, invitato le persone alla compilazione di un questionario di auto somministrazione per il livello di sintomi depressivi e ad un breve resoconto sulle modalità di legami e livelli di soddisfazione incontrati lungo la loro storia evolutiva per raccogliere alcuni indicatori dei bisogni di questa popolazione. I risultati non sembrerebbero mostrare



sintomatologie depressive conclamate indagabili con i comuni questionari di rilievo psicometrico.

Rispetto alla compilazione delle schede narrative relative alle proprietà di legami, attuali e passati, le persone prese in carico hanno fornito sempre risposte molto ridotte per estensione e diversificazione dei contenuti.

Questo in un primo momento sembrerebbe andare in direzione opposta a quello che ci si potrebbe attendere per persone che, costrette a fronteggiare un evento "non normativo" (imprevedibile e non atteso) dovrebbero sentire una grossa esigenza che li spinge a "raccontarsi". Inoltre va segnalato che tutte le narrazioni autodescrittive sono risultate prive di indicatori per disorganizzazione del pensiero, sofferenza affettiva grave o altri indici narrativi rinviabili a sofferenza psichica maggiore, escludendo quindi la possibilità che lo stress indotto dalla comunicazione della diagnosi abbia indotto ricadute traumatiche tali da comportare attenzione psichiatrica.

Durante il percorso di presa in carico diagnostica tuttavia l'approfondimento clinico ha fatto emergere vissuti più fini e differenziati e frequentemente un grado significativo di sofferenza affettiva che in diversi casi hanno portato a richiedere un presidio psicoterapeutico. In tutti questi casi, gli indici di efficacia ad oggi raccolti, sembrano incoraggiare molto l'uso dello strumento della psicoterapia per alleviare il disagio delle persone portatrici di HIV.

Tornando al Nostro discorso principale, in tutti questi pazienti è evidente come occorra molta cautela nella lettura dell'andamento dei test neuropsicologici e in effetti, in queste situazioni, abbiamo considerato il quadro neuropsicologico come asintomatico. Per avere una verifica empirica dell'andamento di questi casi, in grado di meglio definire i bisogni e le caratteristiche evolutive delle sindromi neuropsicologiche andranno attesi i dati di follow-up (Linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con HIV-1, 2011)**25**.

5. Risultati: caratteristiche neuropsicologiche dei pazienti

I dati che qui presentiamo sono stati raccolti negli interventi di cura, non definiti da obiettivi di ricerca tali da preordinare le Nostre azioni cliniche; tuttavia abbiamo ritenuto opportuno riportarne una descrizione ragionata, utile alla pratica clinica e propedeutica ad eventuali progetti osservazionali futuri.

In tutti i pazienti presi in carico abbiamo riscontrato un unico caso che soddisfa i criteri della demenza conclamata (Antinori A, Arendt G, Becker JT et al, 2007)**ib**. L'introduzione dei



farmaci antiretrovirali di combinazione (cART) ha portato infatti ad un netto miglioramento delle patologie HIV-correlate per cui la grave demenza risulta ormai rara, tuttavia le forme più lievi restano abbastanza comuni (Heaton RK, Clifford DB, Franklin jr DR et al, 2010)**26**.

Nelle osservazioni da Noi raccolte emerge l'assoluta preponderanza maschile per il disturbo cognitivo lieve. L'unica ipotesi interpretativa che ci è parsa significativa riguarda la maggior età media del campione di maschi. Infatti numerosi studi sembrerebbero confermare la correlazione tra maggior incidenza di disordine neuropsicologico in relazione all'avanzare dell'età; il sovrapporsi delle problematiche inerenti l'età cronologica e i deficit derivati dall'HAND possono accelerare il declino cognitivo (Brew BJ, Crowe SM, Landay A et al, 2008)**27**. Queste interpretazioni non trovano tuttavia unanime accordo tra i ricercatori e altre correnti di studi evidenziano l'indipendenza tra età e condizioni di malattia sulle funzioni cognitive (Kissel EC, Pukay-Martin ND, Bornstein RA, 2005)**28**.

Più in generale i ricercatori hanno evidenziato che i fattori demografici hanno una pesante ricaduta sulla variabilità delle prestazioni ottenute ai test cognitivi (Manly JJ, Smith C, Crystal HA, et al. 2011)**29**.

Un'altra possibilità interpretativa delle differenze di genere da Noi riscontrate, che non trova tuttavia sostegno nella letteratura internazionale potrebbe essere letta in relazione alle diverse modalità di adattamento e di aderenza alle cure che le donne adottano rispetto agli uomini.

Rispetto all'analisi dei fattori socio-educativi occorre ricordare che le procedure neuropsicologiche sono sempre corrette in base a fattori di scolarità, età e sesso anche se rimane poco spiegata un'ampia variabilità dei risultati rispetto agli stili di vita. Si sottolinea poi che le misure che riguardano gli stranieri vanno sempre prese con cautela, al di là del carico linguistico richiesto dai compiti dei singoli paradigmi, bisogna infatti considerare le variabili culturali collegate a certe performance che possono essere, più o meno enfatizzate nelle linee evolutive di quella particolare cultura.

I fattori di età sembrano legarsi ad una certa prevalenza di impaccio significativo riscontrato al test di screening IHDS (Tab.1) rappresentato nelle Nostre osservazioni dal 50% delle persone con oltre 56 aa. Dal Nostro punto di vista questa procedura di screening, che sembrerebbe considerare alcuni indici di destrezza e velocità motoria, risentano di insufficienti dati di correzione per età e forniscono un indicatore stocastico veramente molto difficile da utilizzare in senso clinico.

Nei Nostri riscontri sono risultati significative 13 persone a questa procedura anche se la correlazione di questo indicatore con un Disordine cognitivo HIV correlato, non è assoluta e



non include casi che, valutati poi con strumenti neuropsicologici approfonditi, sono risultati con criteri di inclusione per questa diagnosi.

All'opposto il test MMSE (Mini-mental) (Tab.1), molto usato nei Centri di riferimento come criterio di inclusione nella diagnosi di HAND si è mostrato un indice veramente poco sensibile per gli obiettivi di vigilanza preventiva. Nel Nostro ambulatorio abbiamo riscontrato in un solo caso un punteggio al MMSE patologico, nonostante ci siano riscontri di almeno il 50% de casi con una vera e propria sindrome funzionale cognitiva. In realtà questo non deve stupire considerando che, come ben noto in campo specialistico, la procedura del MMSE non può essere considerata un test né valido né attendibile in questa popolazione, semplicemente perché nessun autore ha mai fornito di questa prova criteri di validità e attendibilità sufficienti a garantirne un uso corretto. In aggiunta, ci pare evidentemente poco valido indagare, con uno strumento che pone richieste di performance di tipo strumentale, quindi altamente correlabili alle abilità scolari acquisite, il funzionamento mentale di pazienti, che, sulla base delle ipotesi anatomo-funzionali, formulabili in relazione alla specifica patologia di cui soffrono, necessitano di una valutazione della funzionalità esecutiva. Proprio quella che ci serve indagare con questi pazienti. Queste affermazioni che, per essere generalizzate ad altri ambiti, ovviamente, richiederebbero il sostegno di dati numerici più consistenti, all'interno di un disegno di ricerca osservazionale, trovano un riscontro empirico immediato nel Nostro campione, indicando l'inutilità clinica di applicare questo strumento, fermo restando la possibilità che in altri contesti come quello del confronto di dati a fini di ricerca, possa mantenere un certo grado di utilità.

Pensando all'obiettivo di individuare i criteri di validità concorrente di un percorso di valutazione neuropsicologica rispetto a metodologie equivalenti più lunghe e laboriose, in ogni caso non possiamo basarci, per una patologia tanto complessa, su un unico indicatore. Le Nostre osservazioni indicherebbero che non si può prescindere da un pool di indicatori testistici. L'esigenza rimane quella di individuare, con ricerche ad hoc, quali siano i test di prima scelta in questo campo di indagine. Il dato psicometrico che è apparso a Noi più rilevante in termini numerici riguarda l'applicazione del WSCT (Wisconsin Card Sorting Test) Tab.1. Sappiamo dalle ricerche di settore che pare piuttosto certa la sensibilità del WCST nel rilevare deficit del lobo frontale (Milner B, 1963)³². Per maggior completezza dobbiamo dire che questo paradigma psicometrico è in grado di fornire tutta una serie di indici differenti di funzionalità che, pur sempre associabili alla "funzionalità frontale"



possono essere meglio scorporati in sotto-compiti meglio localizzati. Per esempio nei dati da Noi raccolti fin qui il test sembra diventare sensibile nel n. totale degli errori (oltre che alla percentuale di risposte a livello concettuale) più che alla percentuale di errori perseverativi (da sempre considerato indicatore prototipico di danno esecutivo). La sensibile maggior selettività per numero di errori puri rispetto alla percentuale di errori perseverativi, è stata giustificata dai ricercatori in termini di una maggior incidenza nel coinvolgimento della corteccia cingolata rostrale anteriore e della giunzione temporo-parietale (Lie CH, Specht K, Marshall JC et al., 2006)**31**. Non ci addentriamo ulteriormente, dato che l'analisi di come si possa differenziare la prestazione al Wisconsin nel paziente HIV positivo con impaccio neuro cognitivo lieve non è assolutamente pertinente senza un disegno di ricerca ad hoc e una numerosità campionaria utile a questo. Vorremmo solo sottolineare l'importanza di utilizzare procedure valide per il problema che dobbiamo indagare. In questo caso le evidenze degli studi di neuroimaging riportano il coinvolgimento diffuso dei circuiti neurali nelle prestazioni migliori al suddetto test e vengono incluse non solo le tradizionali strutture della corteccia prefrontale ma anche strutture corticali multimodali posteriori oltre che quelle sottocorticali come i gangli della base (Nyhus E, Barcelò F, 2009)**33**; questo è compatibile con le alterazioni più caratteristiche riscontrate nel profilo HAND.

Diversamente dal MMSE, che pone forti dubbi di validità di contenuto, il problema del Wisconsin è che sembra mostrare una buona validità di costrutto rispetto alla funzionalità esecutiva ma con basso potere di selettività rispetto ad una possibile genesi collegata a Sindrome Organica. In altri termini il WCST è un test indicativo di funzione ma, proprio per la sua sofisticatezza di difficile utilizzo diagnostico. In effetti si è rilevato particolarmente sensibile a condizione evolutive collegate a particolari e pervasivi stili di vita, quindi a dinamiche della mente non puramente cognitive. In altri termini risulta molto alta la possibilità di incorrere in falsi positivi, cioè nel rischio di associare il dato a una problematica HIV correlata quando può diversamente derivare da tipologie di funzionamento mentale precedenti (Woicik PA, Urban C, Alia-Klein N, et al., 2011)**30**.

In modo più specifico, dai dati dei profili neuropsicologici raccolti, sembrerebbe risultare che le maggiori difficoltà di questi pazienti abbiano a che fare con alcune dimensioni particolari delle così dette funzioni esecutive. Nello specifico i tests risultati più sensibili nell'individuazione del deficit sono stati il WCST (Wisconsin Card Sorting Test – capacità di formulare ipotesi sui dati ambientali, di contesto e mentali dell'interlocutore, capacità di tener



federe a ipotesi di partenza nel formulare una strategia e modificarle sulla base di nuove richieste) ed il subtest Figure Aggrovigliate (discriminazione figura-sfondo, costruzione e monitoraggio di un piano d'azione, verifica) Tab.2.

Queste procedure oltre che presentare una validità di costrutto apparsa decisamente più efficace per identificare gli specifici problemi di funzionamento cognitivo che presenta questa popolazione di utenti presentano indubbi vantaggi nella conoscenza dei pazienti e nel progettare azioni utili alla prevenzione tramite intervento rieducativo.

Diversamente dal dato segnalato in più fonti della letteratura, nel Nostro campione non sono emersi particolari difficoltà nelle componenti di memoria, per lo meno memoria in senso stretto: rievocazione in Memoria a Lungo Termine episodico-narrative (prosa all'ENB). Nelle componenti di Memoria a Breve Termine con interferenza (prova con interferenza all'ENB), quindi di memoria di lavoro a tutti gli effetti, gli indici sono moderatamente più significativi ma occorre segnalare che un maggior fallimento nella procedura con interferenza a 10'' sembra rappresentare più un deficit presente nelle fasi di codifica, più che del ripasso mentale e delle memoria a Breve Termine (Tab.2).

In tal senso dobbiamo ancora ricordare la particolarità di un'utenza che, portatrice di una malattia cronica, vive intensi stati emozionali, indipendentemente dalla tipologia comportamentale prevalente.

6. CONCLUSIONI

Volendo fare prevenzione ha senso usare misure affidabili e con una buona validità di costrutto per il razionale di riferimento di questa patologia, non sembra infatti affidabile uno screening di primo livello volto a misurare i parametri motori (a volte grossolani come la velocità di tapping, facilmente condizionabile da fattori legati al contesto), risultando più spesso una misura laboratoristica associabile al fattore età. Diversamente alcune prove in grado di selezionare campioni di comportamento più fini, sensibili alla funzionalità esecutiva centrale, "frontale" e dei sistemi sottocortico-frontali (fig. aggrov. E WCST n. errori) Tab.2, mostrano un potere più fine e risultano più distribuiti nelle fasce d'età e per caratteristiche scolari.

Trovare indici altamente predittivi per l'individuazione veloce delle diverse forme del disturbo HAND è l'obiettivo, ancora da realizzare con ricerche ad hoc, che abbiamo iniziato a porci con questa raccolta preliminare dei dati di presa in carico neuropsicologica.



Nella pratica clinica, occorrono indici di screening semplici ma con alto potere di differenziazione dei casi rispetto all'eventualità di ricaduta patologica dell'HIV a livello cognitivo. Dai primi dati raccolti sembrerebbe che rispetto alle misure di screening di primo livello, utilizzate per lo più in contesti ben diversi da quello qui in questione (vedi Minimal) alcuni paradigmi di indagine mostrano un maggior potere di discriminazione e sono apparse sicuramente più validi per il tipo di problematica anatomo-funzionale che le persone con HIV presentano. I limiti che abbiamo con queste procedure sono un certo grado di sovrapposizione tra gli indici che riferiscono di particolari forme delle caratteristiche cognitive di questa popolazione (con un'alta incidenza di persone con stili di vita dipendenti, scarsamente differenziati a livello evolutivo e poco definiti negli schemi affettivo-cognitivi) con quelli che rappresentano indicatori utili per la diagnosi clinica e psicométrica di una problematica acquisita per cause Neurologiche.

Alla luce del confronto con la specifica complessità dei dati riferiti all'esperienza avviata e delle ricerche condotte da altri centri, diventa perentorio compiere ogni sforzo, di approfondimento di ricerca applicata e analisi descrittiva per la scelta di un pool di indicatori psicometrici e paradigmi esplicativi specifici per i problemi di funzionalità cognitiva presentati dai Nostri utenti.

Le risposte di Servizio dovrebbero garantire alle persone un contenitore qualificato (psicoterapico e neuropsicologico) per il Loro particolare carico emotivo e le preoccupazioni per il futuro della Loro salute.

L'impressione che abbiamo avuto nell'avviare un presidio neuropsicologico è che si possa avere, non solo, un vantaggio diretto per i pazienti, ma anche una ricaduta per l'efficienza globale di questo presidio di cura. Infatti come ogni intervento volto a specializzare le cure rispetto ad una malattia cronica, un presidio neuropsicologico nelle cure da HIV migliora il livello di prevenzione

ma soprattutto verifica i livelli di aderenza alle terapie, garantisce un confronto con i limiti e le difficoltà di alcuni pazienti (pensiamo solo alle dimenticanze, alle difese da negazione etc.) garantendo l'ottimizzazione delle importanti risorse economiche richieste per i farmaci.



Tab. 1

	Beck (Beck Depre. Inventory)	MMSE (Mini Mental State Examination)	IHDS (International HIV Dementia Scale)	Test 2&7		PASAT		WCST		
				Controlled search	Automatic search	3"	2"	N°tot di errori	Risp. persev.	% risp. liv. conc.
Numero di soggetti con profilo non deficitario	25	30	18	22	25	23	22	15	26	17
Numero di soggetti con profilo deficitario	2	1	13	9	6	8	9	16	5	14
	Cut- off=>20	Cut- off=23.75	Cut-off=<10							

Tab. 2

ENB (Esame neuropsicologico breve)

	Digit Span	Memoria immediata	Memoria Differita	Mem.int.10"	Mem.int.30"	TMT A	TMT B	Token	Fluenza	Astrazione	Stime cognitive	Figure aggraviolate	Copia dis	Dis.spont	Clock test	Prove prass
N°sogg. con prova nella norma	29	29	28	18	20	30	23	26	23	28	29	17	15	24	25	23
N°sogg. con prova alterata	2	2	3	13	11	1	8	5	8	3	2	14	16	7	6	8



Riferimenti bibliografici

1. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev* 2009 June; 19(2): 152-168.
2. Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K et al. Evidencebased cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2000, 81:1596–615.
3. Price RW, Brew B. The AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 1988; 158: 1079-83.
4. Janssen RS, Cornblath DR, Epstein LG. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a working group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurol* 1991; 41: 778-85.
5. Gandhi NS, Moxley RT, Creighton J, Vornbrock Roosa H, Skolasky RL, Selnes OA, et al. Comparison of scales to evaluate the progression of HIV-associated neurocognitive disorder. *HIV Ther* 2010 May; 4(3): 371-79.
6. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated Research nosology for HIV- associated neurocognitive disorders. *Neurol* 2007; 69: 1789-1799.
7. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005; 4: 543-55.
8. Gongvatana A, Schweinsburg BC, Taylor MJ, Theilmann RJ, Letendre SL et al. White matter tract injury and cognitive impairment in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Neurovirol* 2009 April; 15 (2): 187-195.
9. Stout JC, Ellis RJ, Jernigan TL, Archibald SL, Abramson I, Wolfson T, et al. Progressive cerebral volume loss in human immunodeficiency virus infection: a longitudinal volumetric magnetic resonance imaging study. HIV Neurobehavioral research center group. *Arch Neurol* 1998; 55:161-68.
10. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, Castellon SA, Durvasula RS, Lam MN et al. Medication adherence in HIV infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS*, 2004; 18 (Suppl 1): S19-25.
11. Woods SP, Weber E, Weisz BM, Twamley EW, Grant I. Prospective memory deficits are associated with unemployment in persons living with HIV-infection. *Rehabil Psychol* 2011 February; 56(1): 77-84.



12. Heaton RK, Velin RA, McCutchan JA, Gulevich SJ, Atkinson JH, Wallace MR et al. Neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus infection: implications for employment. HIV Neurobehavioral Research Center. *Psychosomatic Medicine* 1994; 56:8-17.
13. Gorman AA, Foley JM, Ettenhofer ML, Hinkin CH, Van Gorp WG. Functional consequences of HIV associated neuropsychological impairment. *Neuropsychol Rev* 2009 June; 19(2): 186-203.
14. Van Gorp WG, Baerwald JP, Ferrando SJ, McElhiney MC, Rabkin JG. The relationship between employment and neuropsychological impairment in HIV infection. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2009; 15:42-52.
15. Griffin PT, Gerhardstein K. Cognitive testing in HIV-AIDS: a case for early assessment. *HIV Clinician*, fall 2010; 22(4): 6-9.
16. Anand P, Springer SA, Copenhaver MM, Altice FL. Neurocognitive impairment and HIV risk factors: a reciprocal relationship. *AIDS Behav* 2010 December; 14(6): 1213-1226.
17. De Socio GVL, Fanelli L, Bertoli M, Baldelli F. Antiretroviral therapy in HIV patients with psychiatric comorbidity: a multidisciplinary approach. *Journal of Medicine & the Person* March 2006; 4(1).
18. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571
19. Mondini S, Mapelli D, Vestri A, Bisiacchi PS. *Esame Neuropsicologico Breve 2*. Milano: Cortina; 2003.
20. Measso G., Cavarzean F., Zappalà G., Lebowitz B.D., Crook T.H., Pirozzolo F.J., Amaducci L.A., Massari D. e Grigoletto F. *Developmental Neuropsychology* 1993, 8(1).
21. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test*-Firenze, Giunti O.S. 2000.
22. Gronwall, D.M.A. (1977). Paced auditory serial-addition task: A measure of recovery from concussion. *Perceptual and motor skills*; 44, 367-373
23. Ruff RM., Evans RW., Light RH, Automatic detection vs. controlled search. *Percept Mot Skills*, 1986; 62:407-16.
24. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, et al. *AIDS* 2005;19(13):1367-74.
25. Linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con HIV-1, 2011.



26. Heaton RK, Clifford DB, Franklin jr DR, Woods SP, Ake C, et al. HIV associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy. *Neurol* 2010 December 7; 75(23): 2087-2096.
27. Kissel EC, Pukay-Martin ND, Bornstein RA. The relationship between age and cognitive function in HIV-infected men. *The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2005; 17:180-84.
28. Manly JJ, Smith C, Crystal HA, Richardson J, Golub ET, Young M, et al. Relationship of ethnicity, age, education and reading level to speed and executive function among HIV+ and HIV- women: The WIHS neurocognitive substudy. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011 October; 33(8): 853-63.
29. Woicik PA, Urban C, Alia-Klein N, Henry A, Maloney T, Telang F et al. A pattern of perseveration in cocaine addiction may reveal neurocognitive processes implicit in the Wisconsin card sorting test. *Neuropsychol* 2011 June; 49(7): 1660-69.
30. Lie CH, Specht K, Marshall JC, Fink GR. Using fMRI to decompose the neural processes underlying the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuroimage* 2006 Apr 15; 30(3): 1038-49.
31. Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting. *Archiv of Neurol* 1963; 9: 90-100.
32. Nyhus E, Barcelò F. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive function: a critical update. *Brain and Cognition* 2009 71: 437-51.