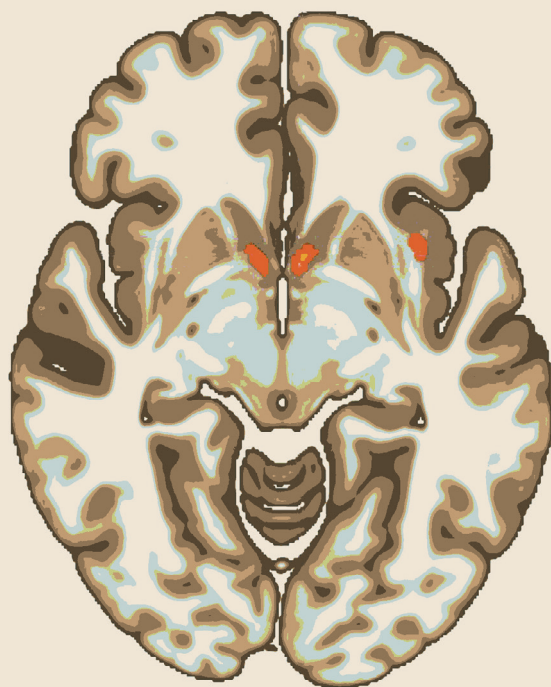


Funkcje neuropsychologiczne oraz stan mózgu osób zakażonych HIV w dobie wysoce skutecznej terapii antyretrowirusowej

DONIESIENIA Z BADAŃ PROJEKTU HARMONIA



Funkcje neuropsychologiczne
oraz stan mózgu
osób zakażonych HIV
w dobie wysoce skutecznej
terapii antyretrowirusowej

Funkcje neuropsychologiczne oraz stan mózgu osób zakażonych HIV w dobie wysoce skutecznej terapii antyretrowirusowej

DONIESIENIA Z BADAŃ PROJEKTU HARMONIA

redakcja naukowa

Emilia Łojek



Recenzenci

prof. dr hab. Mariola Bidzan

prof. dr hab. Krzysztof Jodzio

dr hab. Ewa Małgorzata Szepietowska, prof. UMCS

Redaktor prowadzący

Małgorzata Yamazaki

Redakcja

Jerzy Lewiński

Redakcja techniczna

Maryla Broda

Korekta

Elwira Wyszynska

Indeksy

Zofia Głowicka

Henryk Nazarewicz

Projekt okładki i stron tytułowych

Wojciech Markiewicz

Ilustracja na okładce

Obszary mózgu, które mają zmniejszoną objętość istoty szarej u osób zakażonych wirusem HIV (materiał źródłowy z badań projektu HARMONIA)

Skład i łamanie

Logoscript Sp. z o.o.

ISBN 978-83-235-5078-5 (druk)

ISBN 978-83-235-5070-9 (pdf online)

ISBN 978-83-235-5086-0 (e-pub)

ISBN 978-83-235-5094-5 (mobi)

Badania opisane w niniejszej monografii zostały zrealizowane dzięki grantowi Narodowego Centrum Nauki (UMO-2012/06/M/H56/00316) w ramach konkursu HARMONIA-3. Publikację monografii finansowano ze środków na badania Wydziału Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego

© Copyright by Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa 2021

Emilia Łojek ORCID 0000-0002-0809-5601

Uniwersytet Warszawski

Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego

00-838 Warszawa, ul. Prosta 69

e-mail: wuw@uw.edu.pl

księgarnia internetowa: www.wuw.pl

Wydanie 1, Warszawa 2021

Druk i oprawa: POZKAL

Spis treści

Wstęp – <i>Emilia Łojek</i>	7
---------------------------------------	---

CZĘŚĆ I. Charakterystyka neuropsychologiczna osób zakażonych HIV

ROZDZIAŁ 1. Funkcje poznawcze osób zakażonych HIV przed wprowadzeniem terapii HAART i po jej wprowadzeniu – <i>Emilia Łojek, Tim Rodiek</i> . . .	21
ROZDZIAŁ 2. Funkcje neuropsychologiczne u młodszych i starszych mężczyzn zakażonych HIV – <i>Bogna Szymańska-Kotwica, Natalia Gawron</i>	35
ROZDZIAŁ 3. Jakość życia, nastroj i funkcjonowanie społeczne osób zakażonych HIV – <i>Marta Sobańska</i>	59

CZĘŚĆ II. Stan mózgu a funkcje neuropsychologiczne i chemosensoryczne osób zakażonych HIV

ROZDZIAŁ 4. Stan istoty szarej mózgu i funkcje neuropsychologiczne osób zakażonych HIV – <i>Agnieszka Pluta, Marta Sobańska, Tomasz Wolak</i>	77
ROZDZIAŁ 5. Stan istoty białej mózgu i funkcje neuropsychologiczne osób zakażonych HIV – <i>Natalia Gawron, Tomasz Wolak</i>	97
ROZDZIAŁ 6. Stany zapalne mózgu a funkcje neuropsychologiczne osób zakażonych HIV – <i>Emilia Łojek, Maria Agnieszka Jakubowska</i>	119
ROZDZIAŁ 7. Aktywność spoczynkowa mózgu a funkcje neuropsychologiczne osób zakażonych HIV – <i>Anna Rita Egbert</i>	139
ROZDZIAŁ 8. Aktywność mózgu w trakcie zadania poznawczego u osób zakażonych HIV – <i>Joanna Powęska, Agnieszka Pluta, Marta Sobańska</i>	159
ROZDZIAŁ 9. Zdolności węchowe a stan mózgu i funkcje neuropsychologiczne osób zakażonych – <i>Mateusz Choiński, Emilia Łojek</i>	181

PODSUMOWANIE I ZAKOŃCZENIE – <i>Emilia Łojek</i>	197
INDEKS NAZWISK	201

Wstęp

W roku wydania tej książki minęło 40 lat od wykrycia pierwszych przypadków zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV) oraz AIDS – nabytego zespołu obniżenia odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*) – choroby wywołanej zakażeniem HIV. Kilkadziesiąt lat zmagania z wirusem HIV, mającym zdolności neurotropowe, przyniosło rezultaty w postaci terapii umożliwiającej skuteczną kontrolę wirerii oraz przedłużenia życia osób zakażonych HIV do wieku porównywalnego z populacją ogólną. Jednak żadne metody terapii nie są w stanie skutecznie „wyleczyć z zakażenia HIV”, które ze śmiertelnej choroby zmieniło się w stan chroniczny, wymagający ciągłej interwencji medycznej. Dzięki temu zmieniły się też główne cele prac nad zakażeniem HIV: z ratowania przed śmiercią na badanie czynników, które mogą modyfikować jakość życia osób zakażonych. Zmiana paradygmatu sprawia, że poznanie stanu i funkcji mózgu, warunkujących sprawność w życiu codziennym, wysuwają się obecnie na czoło zagadnień badawczych związanych z zakażeniem HIV. Z taką myślą podjęto się realizacji programu badań naukowych HARMONIA-3, którego wyniki zaprezentowano w niniejszej monografii.

Dodatkowo wiedza o zakażeniu HIV nabiera obecnie nowego znaczenia w kontekście walki z pandemią koronawirusa zespołu ostrej niewydolności oddechowej SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), prowadzącego do choroby COVID-19 (*coronavirus disease 2019*; Zhou i in., 2020). Nauka płynąca z badań nad zakażeniem HIV jest bardzo istotna dla obecnej pandemii, gdyż zarówno HIV, jak i SARS-CoV-2 wykazują zdolności neurotropowe: potrafią wnikać do ośrodkowego układu nerwowego różnymi drogami, przyczyniając się do dysfunkcji i śmierci neuronów oraz powstawania poważnych zaburzeń neurologicznych, neuropsychiatrycznych oraz neuropsychologicznych (por. Gendelman i in., 2011; Korallnik, Tyler, 2020). Wiedza o chronicznych efektach zakażenia HIV występujących pomimo skutecznej terapii antyretrowirusowej, złożonych mechanizmach zaburzeń oraz specyfice

starzenia się osób żyjących z HIV powinna pomóc w zapobieganiu potencjalnym niebezpieczeństwom, jakie wiąże się nową pandemią (Levine, Sacktor, Becker, 2020). Z kolei można mieć nadzieję, że postęp, jaki właśnie się dokonał w związku z wprowadzeniem nowego typu szczepionek ze zmodyfikowanymi nukleozydami, będących informacyjnym RNA (ang. *messenger RNA*, mRNA), do zapobiegania zakażeniu SARS-CoV-2 (Pardi, Hogan, Porter, Weissman, 2018), przyczyni się także do ostatecznego pokonania zakażenia HIV i AIDS.

Poniższa monografia powstała dzięki projektowi badawczemu HARMONIA-3, sfinansowanemu przez Narodowe Centrum Nauki (UMO-2012/06/M/H56/00316) w latach 2014–2017. Projekt, kierowany przez prof. Emilię Łojek, nosił tytuł *Wpływ starzenia się na funkcje poznawcze i chemosensoryczne mózgu w infekcji HIV* i stanowił kolejny etap wieloletnich prac naukowo-badawczych realizowanych w ramach współpracy międzynarodowej nad neuropsychologicznymi konsekwencjami zakażenia HIV (por. Łojek, Bornstein, 2005). W ramach tego projektu 34-osobowa grupa autorów, w której skład weszli neuropsychologowie, lekarze różnych specjalności, a także inżynierowie prowadzący badania z użyciem metod neuroobrazowych, opublikowała pierwszą pracę zbiorową, mającą na celu przegląd badań i podsumowanie dotychczasowej wiedzy o życiu i starzeniu się osób zakażonych HIV (Pluta, Łojek, Habrat, Horban [red.], 2017).

Niniejsza książka to monografia o charakterze empirycznym, której celem jest przedstawienie i podsumowanie wyników badań zrealizowanych w projekcie HARMONIA¹. Autorami tego opracowania są w większości pracownicy naukowo-dydaktyczni, studenci i doktoranci Wydziału Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego, a także osoby związane z projektem HARMONIA, zatrudnione w innych placówkach akademickich i ośrodkach służby zdrowia.

Monografia składa się z dwóch części. W pierwszej z nich zaprezentowano rezultaty badań charakteryzujące funkcjonowanie neuropsychologiczne badanych osób HIV+. W rozdziale pierwszym Emilia Łojek i Tim Rodiek porównują czynności poznawcze osób zakażonych HIV przed wprowadzeniem terapii HAART i po wprowadzeniu. Badanie polega na analizie wyników dwóch niezależnych projektów badawczych: polskiego i amerykańskiego, zrealizowanych z użyciem analogicznych metod pomiaru neuropsychologicznego. Rozdział kolejny, autorstwa Bogny Szymańskiej-Kotwicy i Natalii Gawron, zawiera porównanie funkcji neuropsychologicznych młodszych i starszych pacjentów HIV+

¹ Wyniki badań tego projektu zostały częściowo opublikowane w czasopismach naukowych w języku angielskim, natomiast niektóre rezultaty pozostają nadal wyłącznie w formie nieopublikowanych doktoratów lub magisteriów na Wydziale Psychologii UW, co odpowiednio zaznaczamy w tekście monografii. Dotychczas żadne dane empiryczne z omawianego projektu HARMONIA nie ukazały drukiem w języku polskim. Książka ta stanowi zatem oryginalne podsumowanie całości naszych badań skierowane do polskiego odbiorcy.

z wynikami osób niezakażonych HIV (HIV-) zbliżonych demograficznie. W ostatnim rozdziale tej części monografii Marta Sobańska charakteryzuje jakość życia, nastrój i funkcjonowanie społeczne osób zakażonych HIV, które wzięły udział w projekcie.

Część druga monografii dotyczy badań nad stanem struktur i aktywnością mózgu w odniesieniu do funkcji neuropsychologicznych i chemosensorycznych uczestników projektu. W kolejnych rozdziałach drugiej części książki zaprezentowano wyniki badań nad funkcjami neuropsychologicznymi a: stanem istoty szarej mózgu (rozdział 4: Agnieszka Pluta, Marta Sobańska, Tomasz Wolak), stanem istoty białej mózgu (rozdział 5: Natalia Gawron, Tomasz Wolak), ogniskami zapalnymi w mózgu (rozdział 6: Emilia Łojek, Maria Agnieszka Jakubowska), aktywnością spoczynkową mózgu (rozdział 7: Anna Egbert) oraz aktywnością w trakcie zadania poznawczego (rozdział 8: Joanna Powęska, Agnieszka Pluta, Marta Sobańska). Tę część monografii zamyka rozdział prezentujący wyniki badań nad funkcjami węchowymi w odniesieniu do stanu struktur mózgu oraz funkcji poznawczych uczestników projektu (Mateusz Choiński, Emilia Łojek). Na zakończenie Emilia Łojek podsumowuje i omawia znaczenie zaprezentowanych rezultatów badań projektu HARMONIA.

Książka adresowana jest do specjalistów psychologów, lekarzy, pedagogów zajmujących się zakażeniem HIV i chorobami neuroinfekcyjnymi, a także do studentów i osób chcących bliżej zapoznać się z tą problematyką.

Składamy ogromne podziękowania Wszystkim, którzy przyczynili się do realizacji projektu HARMONIA – ale przede wszystkim ponad 200 Uczestnikom tych badań, którzy poświęcili swój czas i energię na wielogodzinne pomiary neuropsychologiczne, neuroobrazowe i laryngologiczne. Chcemy, aby nasz wspólny wysiłek włożony w te badania przyniósł w efekcie polepszenie sytuacji zdrowotnej i psychospołecznej osób żyjących z HIV. Szczególne podziękowania kierujemy do profesora Roberta Bornsteina z Ohio State University, który udostępnił bazę danych ze swojego projektu badawczego do analiz porównawczych w projekcie HARMONIA (por. rozdział 1).

Opis badań projektu HARMONIA

Jak wyjaśniono na wstępie, monografia ma charakter empiryczny i prezentuje rezultaty badań z jednego projektu badawczego. Sposób prezentacji materiału empirycznego podporządkowany został w każdym rozdziale jednemu schematowi obejmującemu kolejno: wprowadzenie z przeglądem dotychczasowej wiedzy, cele i metody badania, wyniki, posumowanie oraz bibliografię, a także streszczenia i słowa kluczowe w językach angielskim i polskim. Na końcu monografii zamieszczono podsumowanie i zakończenie całości prac empirycznych oraz in-

deksty nazwisk i rzeczowy. Badania opisane w poszczególnych rozdziałach mogą się jednak różnić pod względem np. liczby uczestników, metod pomiaru czy analizowanych zmiennych, co uwarunkowane jest specyfiką danej części projektu. Z drugiej strony wspólna problematyka i metodologia badań powodują, że w każdym rozdziale mogą pojawić się zbliżone treści. Aby uniknąć zbędnych powtórzeń, poniżej opisano te założenia metodologiczne i dane, które mogą być wspólne dla wszystkich badań zaprezentowanych w niniejszej monografii.

Partnerzy projektu HARMONIA

Realizacja badań w ramach projektu HARMONIA opierała się na współpracy naukowo-badawczej obejmującej pracowników instytucji polskich (Uniwersytet Warszawski – lider projektu, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Wojewódzki Szpital Zakaźny, Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu) oraz amerykańskich (College of Medicine Ohio State University, Schey Center for Cognitive Neuroimaging Neurological Institute Cleveland Clinic, Department of Biomedical Engineering New Jersey Institute of Technology).

Zgoda Komisji Etycznej

Badania zrealizowane w ramach projektu HARMONIA jeszcze przed uzyskaniem dofinansowania NCN otrzymały pozytywną opinię Komisji ds. Etyki Wydziału Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego (Opinia z dnia 5 czerwca 2012 r.). Udział w badaniach miał charakter anonimowy.

Uczestnicy badania

W badaniu wzięli udział wyłącznie mężczyźni: 100 osób HIV+ oraz 100 osób HIV-. Do projektu zakwalifikowano osoby będące w dobrym bądź bardzo dobrym ogólnym stanie zdrowia fizycznego i psychicznego (w przypadku grupy HIV+ skutecznie leczone HAART, pod stałą opieką medyczną), nieobciążone dodatkowymi czynnikami ryzyka (tj. m.in.: narkomanią, nadużywaniem alkoholu, chorobami oportunistycznymi, innymi ciężkimi chorobami somatycznymi, psychicznymi), a także w dobrym stanie zdrowia w trakcie pomiarów. Przeważająca większość badanych mężczyzn miała co najmniej średnie wykształcenie. Obie grupy: HIV+ i HIV-, były odpowiednio dobrane pod względem wieku (od 23 do 75 roku życia) i aktywności zawodowej. Liczebność próby w różnych częściach badania nie była identyczna, do badań neuroobrazowych zakwalifikowano po 60 osób w grupach HIV+ i HIV-.

Grupę HIV+ stanowili pacjenci aktywnie leczeni w Poradni Profilaktyczno-Leczniczej Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie, którzy zostali za-

każeni HIV w wyniku ryzykownych kontaktów seksualnych. Jednak droga transmisji HIV nie u wszystkich mogła być jednoznacznie określona. Grupę kontrolną dobrano pod względem demograficznym i społeczno-kulturowym do grupy osób HIV+. Większość uczestników badania deklarowała orientację homo- lub biseksualną, część – orientację wyłącznie heteroseksualną (HIV+ n = 6, HIV– n = 37). Uczestnicy otrzymali niewielką rekompensatę finansową za udział w badaniach.

Metody pomiaru neuropsychologicznego

W ramach projektu wykorzystano duży zestaw testów neuropsychologicznych obejmujących wiele wskaźników, co zostało opisane poniżej. Należy podkreślić, że w poszczególnych badaniach projektu ostateczne zestawy metod i wskaźników mogą się nieco różnić.

Pomiar funkcji poznawczych

Krótką Skalę Oceny Stanu Umysłowego (Mini-Mental State Examination – MMSE, Folstein, Folstein, Fanjiang, 2001; pol. adaptacja Stańczak, 2010), metoda przesiewowa do oceny ogólnego stanu zdolności poznawczych mająca na celu wykrycie osób zagrożonych demencją.

Kalifornijski Test Uczenia się Językowego (California Verbal Learning Test – CVLT) (Delis i in., 1983, 1987; pol. adaptacja – Łojek, Stańczak, 2010) – do oceny procesów uczenia się i pamięci. Zastosowano następujące wskaźniki odnoszące się do procesów nabywania, magazynowania oraz odzyskiwania informacji:

- Lista A, Zadania 1–5 – poprawne (CVLT-1): suma poprawnie odtworzonych słów z Listy A w zadaniach bezpośredniego swobodnego odtwarzania świadczy o ogólnym poziomie możliwości uczenia się i zapamiętywania materiału werbalnego;
- Odtwarzanie Swobodne po Krótkim Odroczeniu – poprawne (CVLT-2): suma odpowiedzi poprawnych w odtwarzaniu swobodnym po krótkim odroczeniu świadczy o stopniu, w jakim krótki odstęp czasu i interferencja retroaktywna mają wpływ na poprawne odtwarzanie wcześniej wyuczonego materiału werbalnego;
- Odtwarzanie Swobodne po Długim Odroczeniu – poprawne (CVLT-3): czyli suma odpowiedzi poprawnych w odtwarzaniu swobodnym po długim odroczeniu wskazuje na zdolność do utrzymywania słów w pamięci długotrwałej i odtwarzania wcześniej wyuczonego materiału werbalnego;
- Współczynnik Bliskości Semantycznej (CVLT-4): wskaźnik stosowania strategii, stosunek obserwowanej bliskości semantycznej ujawnionej w Zadaniach 1–5 do oczekiwanej bliskości semantycznej świadczy o stopniu,

w jakim osoba badana stosuje strategię polegającą na łączeniu słów w kategorie semantyczne podczas uczenia się tych słów (najbardziej efektywna strategia uczenia się).

Zadanie Uczenia się Wzrokowo-Przestrzennego Corsiego (*Corsi Block – Tapping Task* lub *Visual Memory Span – VMS*) (Corsi, 1972); na potrzeby tego projektu powstała eksperymentalna adaptacja tego zadania. Służy ono do oceny procesów uwagi i pamięci operacyjnej, orientacji wzrokowo-przestrzennej oraz zdolności psychoruchowych. Test składa się z planszy, na której umieszczone są nieponumerowane kostki, i polega na odtworzeniu ciągu kostek dotykanych przez osobę badającą. Liczba dotkniętych kostek w kolejnych ciągach stopniowo wzrasta. W analizach uwzględniono liczbę poprawnych odtworzeń Wprost (VMS-Wprost) i Wspak (VMS-Wspak).

Skale Inteligencji Wechslera dla Dorosłych – WAIS-R(PL) (pol. renormalizacja – Brzeziński i in., 2004) – miara ogólnych zdolności intelektualnych. Do celów niniejszego projektu wykorzystano dwa testy WAIS-R(PL):

- Powtarzanie Cyfr – do oceny procesów uwagi i pamięci operacyjnej. Wskaźniki wykonania testu objęły: Powtarzanie Wprost (PC-Wprost) i Powtarzanie Wspak (PC-Wspak);
- Słownik – do pomiaru ogólnego poziomu intelektualnego, a w szczególności zdolności definiowania pojęć oraz rozumowania werbalnego. Wskaźnikiem wykonania tego testu była Liczba Poprawnych Odpowiedzi (WAIS-R S).

Test Sortowania Kart z Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test – WCST*) (Heaton, 1981; pol. adaptacja – Jaworowska, 2002) do pomiaru rozumowania abstrakcyjnego i funkcji wykonawczych. W zaprezentowanych poniżej analizach wzięto pod uwagę różne wskaźniki WCST, w tym: Liczbę Zaliczonych Kategorii (WCST-1), Procent Błędów Perseweracyjnych (WCST-2), Odpowiedzi Pojęciowe (WCST-3), Liczbę Błędów Ogółem (WCST-4), Liczbę Błędów Nieperseweracyjnych (WCST-5), Porażkę w Utrzymaniu Nastawienia (WCST-6), Liczbę Błędów Perseweracyjnych (WCST-7).

Kolorowy Test Połączeń (*Color Trails Test – CTT*), część pierwsza – CTT-1, część druga – CTT-2 (D’Elia i in., 1996; pol. adaptacja – Łojek, Stańczak, 2012), mierzący zdolności uwagi, sprawność psychomotoryczną, przeszukiwanie wzrokowe oraz angażujący funkcje wykonawcze w odniesieniu do przetrzutości, przełączania się z bodźca na bodziec z wykorzystaniem pamięci roboczej. Analizie poddano czas w sekundach wykonania poszczególnych części testu oddzielnie.

Test Płynności Figuralnej Ruffa (*Ruff Figural Fluency Test – RFFT*) (Ruff i in., 1987; pol. adaptacja – Łojek, Stańczak, 2005) do pomiaru efektywności płynności myślenia, elastycznej zmiany nastawienia poznawczego i planowania oraz koordynowania działania, a także złożonych procesów uwagi. W pracy

wykorzystano następujące wskaźniki: Połączenia Unikalne (RFFT-PU) stanowiące liczbę prawidłowo narysowanych figur oraz Błędy Perseweracyjne (RFFT-BP), czyli ogólną liczbę powtórzonych figur.

Test Fluencji Słownej, wersja eksperymentalna (TFS; por. Lezak i in., 2004); według wzoru zaproponowanego przez Szepietowską i Gawdę (2011) do mierzenia płynności fonetycznej oraz semantycznej. Wskaźniki TFS obejmowały: liczbę słów podanych w zadaniu odnoszącym się do fluencji fonetycznej (TFS-F), liczbę słów podanych w zadaniach fluencji semantycznej (TFS-S), całkowitą liczbą podanych słów w obu zadaniach fluencji łącznie (TFS-C).

Test Wkładania Kołeczków (*Grooved Pegboard Test* – GPT; Haaland i in., 1977, pol. adaptacja w wersji eksperymentalnej za: Łojek, 2001) do pomiaru zdolności psychomotorycznych, sprawności ruchowej, koordynacji wzrokowo-przestrzennej oraz skupienia uwagi i oceny relacji przestrzennych. W tej pracy podstawowym wskaźnikiem był czas wkładania kołeczków ręką dominującą (GPT-D) i niedominującą (GPT-ND) mierzony w sekundach.

Metody do badania jakości życia związanej z chorobą, depresji i funkcjonowania społecznego

Kwestionariusz Opinii o Własnym Funkcjonowaniu (*Patient's Assessment of Own Functioning* – PAOFI; Chelune, Heaton, Lehman, 1986) służy do pomiaru jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia. Został on przetłumaczony i zaadaptowany za zgodą autorów narzędzia na potrzeby omawianego projektu badań. PAOFI jest stosowany w badaniach populacji osób zakażonych HIV jako miara jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (np. Mindt i in., 2003). Kwestionariusz ten pozwala poznać opinię pacjentów na temat trudności wynikających z pogarszającego się stanu zdrowia, jakie napotykają w codziennym funkcjonowaniu. PAOFI zawiera 44 pytania, które składają się na sześć podskal. W pierwszych pięciu podskalach uczestnik badania zaznacza na sześciostopniowej skali częstotliwość, z jaką doświadcza w życiu codziennym różnych trudności związanych z:

- pamięcią (PAOFI-1; podskala Pamięć, dziesięć pytań, np.: *Jak często zapomina Pan o zdarzeniach, które miały miejsce w ciągu ostatniego dnia lub dwóch dni?*);
- komunikacją (PAOFI-2; podskala Język i Komunikacja, dziesięć pytań, np.: *Jak często ma Pan trudności ze zrozumieniem, co ktoś do Pana mówi?*);
- używaniem dłoni (PAOFI-3; podskala Używanie Dłoni, dwa pytania, np.: *Jak często ma Pan trudności z wykonywaniem czynności przy użyciu prawej dłoni?*);

- czuciem i percepcją (PAOFI-4; podskala Funkcje Czuciowo-Percepcyjne, trzy pytania, np.: *Jak często ma Pan trudności z czuciem przedmiotu, który trzyma Pan w prawej dłoni?*)²;
- innymi funkcjami poznawczymi i intelektualnymi (PAOFI-5; podskala Inne Funkcje Poznawcze, dziewięć pytań, np.: *Jak często Pana myśli wydają się zagmatwane lub nielogiczne?*).

Za każde pytanie można otrzymać od 0 (odpowiedź: *Prawie zawsze*) do 5 punktów (odpowiedź: *Prawie nigdy*) – im wyższy wynik, tym lepsze, zdaniem badanego, jego funkcjonowanie. Wyniki podskal od 1 do 5 można zsumować, by otrzymać Wynik Ogólny (PAOFI – WO).

PAOFI zawiera również pytania dotyczące zatrudnienia, studiów i wynagrodzenia (np.: *Jaki zawód Pan wykonuje?* lub np.: *Jak bardzo jest Pan samodzielny w pracy?*). Pytania te nie tworzą jednej wspólnej skali odpowiedzi.

Zmodyfikowana Skala Nastroju (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale – Revised, CESD-R, Eaton i in., 2004; pol. adaptacja Koziara, 2016) jest narzędziem powszechnie używanym do badania depresji w różnych populacjach klinicznych, w tym osób zakażonych HIV (np. Huynh i in., 2019). CESD-R składa się z dwudziestu stwierdzeń dotyczących własnego samopoczucia i trudności w funkcjonowaniu (związanych np. ze snem). Uczestnicy badania wybierają jedną z pięciu możliwych odpowiedzi określających częstość występowania opisanych stanów od *Wcale* (0 punktów) do *Prawie codziennie* przez ostatnie dwa tygodnie (4 punkty). Na podstawie sumy uzyskanych punktów określa się stopień nasilenia objawów depresyjnych. Im wyższy wynik, tym większe nasilenie depresji.

Kwestionariusz do Pomiaru Depresji (KPD; Łojek, Stańczak, Wójcik, 2015) jest oryginalnym, polskim narzędziem do badania depresji. Składa się z 75 stwierdzeń odnoszących się do uczuć, myśli i zachowań depresyjnych. Wyniki KPD wyrażone są na czterech skalach depresji oraz skali rezerw podmiotu związanych z samoregulacją emocjonalno-behawioralną. Rezultaty uzyskane w skalach mierzących depresję sumują się w *Wyniku Ogólnym*, który pozwala na określenie ogólnego poziomu nasilenia zaburzeń depresyjnych.

Kwestionariusz Wsparcia Społecznego w wersji skróconej (*Social Support Questionnaire – Short Form*, SSQ, Sarason i in., 1987) jest szeroko wykorzystywany w badaniach z udziałem różnych populacji, m.in. osób zakażonych HIV (np. Wallace i in., 2019). SSQ składa się z sześciu pytań o liczbę osób, które mogą udzielić wsparcia w określonych sytuacjach (np.: *Kto na pewno zaopiekuje się Panem niezależnie od sytuacji?*). Osoba badana wypisuje inicjały bli-

² Pytania dotyczące używania dłoni oraz czucia i percepcji odnoszą się do różnorodnych zaburzeń neurologicznych (np. polineuropatii), które mogą warunkować jakość życia osób zakażonych HIV.

skich, na których może liczyć, a następnie na sześciopunktowej skali ocenia swój poziom zadowolenia z otrzymywanego wsparcia od *Bardzo niezadowolony* (1 punkt) do *Bardzo zadowolony* (6 punktów). Im więcej punktów, tym większa satysfakcja. Ponadto skala pozwala na ocenę sieci społecznego wsparcia jednostki, przy czym większość badaczy wykorzystuje do analizy głównie wynik dotyczący satysfakcji z otrzymywanego wsparcia.

Kwestionariusz Aktywności Społecznej (KAS) jest metodą oryginalną, opracowaną na potrzeby omawianego projektu badań przez E. Łojek. Aktywność społeczną zdefiniowano jako gotowość jednostki do udzielania wsparcia emocjonalnego i instrumentalnego innym ludziom. KAS składa się z sześciu pytań o to, jak chętnie uczestnik badania służy pomocą, udziela rad lub wsparcia (np.: *Jak chętnie pomaga Pan innym, gdy sobie nie radzą w wypełnianiu swoich obowiązków?*). Skala odpowiedzi ma cztery możliwości: od *Bardzo niechętnie* (1 punkt) do *Bardzo chętnie* (4 punkty). Im wyższy wynik, tym badany ma większą gotowość do udzielania wsparcia. Choć znane są w literaturze doniesienia mówiące o tym, że aktywność społeczna związana jest z utrzymaniem lepszego funkcjonowania poznawczego osób starszych (Kelly i in., 2017) lub z ryzykiem wystąpienia choroby Alzheimera (Zuelsdorff i in., 2018), według naszej wiedzy dotychczas nie publikowano badań, które dotyczyłyby związku aktywności społecznej z funkcjonowaniem osób zakażonych HIV.

Bardziej szczegółowe informacje na temat wybranych technik i wskaźników neuropsychologicznych, a także metod pomiaru neuroobrazowego oraz chemo-sensorycznego zostały zawarte w poszczególnych rozdziałach poniższego opracowania.

Emilia Łojek

Bibliografia

- Brzeziński, J., Gaul, M., Hornowska, E., Jaworowska, A., Machowski, A., Zakrzewska, M. (2004). *Skala Inteligencji D. Wechslera dla Dorosłych. Wersja zrewidowana – renormalizacja. WAIS-R (PL). Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Chelune, G.J., Heaton, R.K., Lehman, R.A.W. (1986). Neuropsychological and personality correlates of patients' complaints of disability. W: G. Goldstein, R.E. Tarter (red.), *Advances in Clinical Neuropsychology*, t. 3 (s. 95–126). New York: Plenum Press.
- Corsi, P.M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*, 34(2-B), 891.
- D'Elia, L.F., Satz, P., Uchiyama, C.L., White, T. (1996). *Color Trails Test: Professional Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., Ober, B.A. (1983, 1987). *California Verbal Learning Test (CVLT). Adult Version. (Research ed.)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

- Eaton, W., Smith, C., Ybarra, M., Muntaner, C., Tien, A., Maruish, M.E. (2004). Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: Review and revision (CESD and CESD-R). W: M.E. Maruish (red.), *The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment* (s. 363–377). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Folstein, H.L., Folstein, S.E., Fanjiang, G. (2001). *MMSE. Mini-Mental State Examination. Clinical Guide*. Lutz: Psychological Resources Assessment, Inc.
- Gendelman, H.E., Grant, I., Everall, I.P., Fox, H.S., Gelbard, H.A., Lipton, S.A., Swindells, S. (2011) (red.). *The Neurology of AIDS*. Oxford: Oxford University Press.
- Haaland, K., Cleeland, C., Carr, D. (1977). Motor performance after unilateral hemisphere damage in patients with tumor. *Archives of Neurology*, 34, 556–559.
- Heaton, R.K. (1981). *A Manual for the Wisconsin Card Sorting Test*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Huynh, V.N., To, Q.G., Do, D.V., Nguyen, M.T., To, K.G. (2019). Quality of life, depression and correlates in HIV+ people at An Hoa Clinic, Ho Chi Minh City. *AIDS Care*, 31(5), 582–588.
- Jaworowska, A. (2002). *Test Sortowania Kart z Wisconsin. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Kelly, M., Duff, H., Kelly, S., Power, J., Brennan, S., Lawlor, B., Loughrey, D.G. (2017). The impact of social activities, social networks, social support and social relationships on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review. *BMC Systematic Reviews*, 6(259), 1–18.
- Koralnik, I.J., Tyler, K.L. (2020). COVID-19: a global threat to the nervous system. *Annals of Neurology*, 88, 1–11, doi:10.1002/ana.2580.
- Kozłara, K. (2016). Ocena depresyjności w populacji. Psychometryczna ocena polskiej wersji skali CESD-R. *Psychiatria Polska*, 50(6), 1109–1117.
- Levine, A., Sacktor, N., Becker, J.T. (2020). Studying the neuropsychological sequelae of SARS-CoV-2: lessons learned from 35 years of neuroHIV research. *Journal of Neurovirology*, 26(6), 809–823, doi.org/10.1007/s13365-020-00897-2.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D. (2004). *Neuropsychological Assessment. Fourth Edition*. Oxford: Oxford University Press.
- Łojek, E. (2001). *Neuropsychologia osób zakażonych wirusem HIV i chorych na AIDS*. Warszawa: Oficyna Wydawnicza Medyk.
- Łojek, E., Bornstein, R.A. (2005). The stability of neurocognitive patterns in HIV infected men. Classification considerations. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27, 665–682.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2005). *Test Płynności Figuralnej Ruffa (RFFT). Polska adaptacja i normalizacja. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2010). *Podręcznik do Kalifornijskiego Testu Ucznia się Językowego. Polska normalizacja*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2012). *Kolorowy Test Połączeń, wersja dla dorosłych, CTT. Podręcznik. Polska normalizacja*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J., Wójcik, A. (2015). *Kwestionariusz do Pomiaru Depresji. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Mindt, M.R., Cherner, M., Marcotte, T.D., Moore, D.J., Bentley, H., Esquivel, M.M., ... the HNRC Group (2003). The functional impact of HIV-associated neuropsychological impairment in Spanish-speaking adults: A pilot study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(1), 122–132.
- Pardi, N., Hogan, M., Porter, F., Weissman D. (2018). mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17, 261–279.

- Pluta, A., Łojek, E., Habrat, B., Horban, A. (red.) (2017). *Życie i starzenie się z wirusem HIV. Podejście interdyscyplinarne*. Wydanie w języku polskim i angielskim. Warszawa: Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego.
- Ruff, R.M., Light, R.H., Evans, R.W. (1987). The Ruff Figural Fluency Test: A normative study with adults. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 37–51.
- Sarason, I.G., Sarason, B.R., Shearin, E.N., Pierce, G.R. (1987). A brief measure of social support: Practical and theoretical implications. *Journal of Social and Personal Relationships*, 4(4), 497–510.
- Stańczak, J. (2010). *MINIMENTAL – Krótka Skala Oceny Stanu Umysłowego (MMSE)*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Szepietowska, E.M., Gawda, B. (2011). *Ścieżkami fluencji słownej*. Lublin: Wydawnictwo UMCS.
- Wallace, D.D., Pack, A., Uhrig Castonguay, B., Stewart, J.L., Schalkoff, C., Cherkur, S., ... Golin, C.E. (2019). Validity of social support scales utilized among HIV-infected and HIV-affected populations: A systematic review. *AIDS and Behavior*, 23(8), 2155–2175.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062.
- Zuelsdorff, M.L., Kosciak, R.L., Okonkwo, O.C., Peppard, P.E., Hermann, B.P., Sager, M.A., ... Engelman, C.D. (2018). Reliability of a novel social activity questionnaire: Perceived social support and verbal interaction in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Journal of Aging and Health*, 30(2), 305–320.

CZĘŚĆ I

Charakterystyka neuropsychologiczna
osób zakażonych HIV

Funkcje poznawcze osób zakażonych HIV przed wprowadzeniem terapii HAART i po jej wprowadzeniu

Emilia Łojek

ORCID 0000-0002-0809-5601
Wydział Psychologii, Uniwersytet Warszawski

Tim Rodiek

ORCID 0000-0003-3405-3189
Wydział Psychologii, Uniwersytet Warszawski

1.1. Wprowadzenie

Od wczesnego etapu pandemii HIV u osób zakażonych tym wirusem obserwowano zaburzenia poznawcze, jednak początkowo koncentrowano się głównie na pacjentach ciężko chorych z objawami demencji (Navia i in., 1986a, 1986b). Kolejne lata badań wykazały, że nawet u około 50% pacjentów HIV+ mogą występować trudności w zakresie funkcji intelektualnych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, a głębokie deficyty mające charakter otępienia dotyczą około 15% populacji pacjentów zakażonych HIV (por. Grant, Martin [red.], 1994). Odkryto, że występowanie nawet lekkich zaburzeń poznawczych w zakażeniu HIV łączy się z gorszym rokowaniem przebiegu infekcji, szybszym nadejściem fazy AIDS oraz ryzykiem wczesnej śmiertelności (Ellis i in., 1997; Price i in., 1999). Ponadto wykazano, że nawet łagodne trudności poznawcze negatywnie wpływają na sprawność w życiu codziennym osób zakażonych HIV (Bornstein i in., 1993). Deficyty poznawcze były związane ze zmniejszoną grubością kory mózgowej u pacjentów HIV+, szczególnie w obszarach przedczołowych, pierwotnej korze czuciowej i ruchowej, strukturach podkorowych oraz z ogólnym zmniejszeniem integralności istoty białej (por. Grant, Martin [red.], 1994).

Wprowadzenie skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (HAART, cART) w znaczący sposób zmniejszyło wskaźniki umieralności oraz wydłużyło oczekiwaną długość życia osób zakażonych HIV (Heaton i in., 2015; Price i in.,

1999). Istotnie zmniejszyła się także częstość występowania otępienia związanego z infekcją HIV do około 3–5% (Heaton i in., 2011). Jednak pomimo tego postępu i znaczących sukcesów w leczeniu zakażenia HIV zaczęły się pojawiać prace świadczące o tym, że osoby ze skutecznie kontrolowaną wirusową HIV nadal mogą wykazywać deficyty neuropsychologiczne.

Joska i współpracownicy (2010) dokonali systematycznego przeglądu literatury na ten temat i stwierdzili, że chociaż w jedenastu z piętnastu badań o wysokich walorach metodologicznych raportowano o istotnej poprawie sprawności poznawczej u osób leczonych HAART, to wskazywano w nich jednocześnie, że nie wszystkie problemy poznawcze zostają w pełni wyeliminowane. Na podstawie kolejnego przeglądu literatury, obejmującego 23 badania, Al-Khindi i współpracownicy (2011) doszli do wniosku, że chociaż funkcje poznawcze osób leczonych HAART w pewnym stopniu się poprawiają w takich domenach, jak uwaga i funkcje ruchowe, to trudności w zakresie innych funkcji nie wycofują się na skutek leczenia, a wyniki 85–92% osób będących na terapii HAART są porównywalne z rezultatami chorych leczonych wcześniejszymi metodami.

Badanie grupy CHARTER (Heaton i in., 2015) wykazało, że około 60% osób stosujących się do reżimu terapii HAART pozostawało stabilnych pod względem sprawności poznawczej, u 17% zdolności kognitywne się poprawiły, natomiast u 23% odnotowano nawet istotne pogorszenie się sprawności intelektualnej podczas przyjmowania HAART.

Simioni i współpracownicy (2010) odnotowali obniżenie zdolności poznawczych u około 70% pacjentów zakażonych HIV pomimo trwałej odpowiedzi wirusologicznej w ciągu 48 miesięcy trwania terapii HAART. Uważa się, że chociaż część osób zakażonych HIV może odczuwać znaczną poprawę funkcji poznawczych po rozpoczęciu HAART, to jednak należą one do mniejszości wśród chorych zakażonych HIV skutecznie leczonych HAART (Al-Khindi, Zakzanis, van Gorp, 2011).

Heaton i współpracownicy (2011) podkreślają, że różnice pomiędzy osobami leczonymi metodami sprzed ery HAART a pacjentami poddawany terapii HAART są nie tylko ilościowe. Profile zaburzeń funkcji poznawczych u osób nieleczonych i leczonych HAART różnią się jakościowo. Według badaczy w okresie sprzed wprowadzenia HAART osoby zakażone HIV przejawiały znaczne trudności w szybkości przetwarzania informacji, umiejętnościach motorycznych i płynności werbalnej, podczas gdy pacjentów leczonych HAART cechowały zaburzenia pamięci i uczenia się oraz funkcji wykonawczych.

Przyczyny utrzymywania się zaburzeń funkcji poznawczych u osób skutecznie leczonych HAART nadal pozostają niejasne. Rozważane są liczne hipotezy, w tym:

- nieodwracalne uszkodzenie mózgu przed rozpoczęciem terapii HAART;
- niepełne stłumienie wirusa w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) z powodu słabej penetracji OUN przez powszechnie stosowane leki przeciwretrowirusowe;
- lekooporność określonych szczepów wirusa;
- możliwość występowania replikacji HIV w OUN o niskim nasileniu, prowadzącej do uszkodzeń lub dysfunkcji nerwów poprzez długotrwałe stany zapalne bądź neurotoksyczne działanie białka wirusa;
- możliwa neurotoksyczność samego leczenia HAART;
- inne czynniki wpływające na stan funkcji poznawczych u starzejących się osób zakażonych HIV, które żyją na tyle długo, że stają się w sposób naturalny narażone na ryzyko występowania nieprawidłowości metabolicznych, chorób naczyniowych i zwiększonego odkładania się B-amyloidu w mózgu (Heaton i in., 2011).

Podsumowując, chociaż dokonano dużego postępu w leczeniu zakażenia HIV, co doprowadziło do ogólnego obniżenia wskaźników śmiertelności oraz znacznego wydłużenia życia osób HIV+, to wpływ terapii HAART na funkcjonowanie poznawcze osób zakażonych HIV nadal budzi kontrowersje. Zdecydowanie rzadziej występują przypadki ciężkich zaburzeń otępiennych związanych z zakażeniem HIV, jednak częściej obserwowane są łagodne lub umiarkowane zaburzenia poznawcze. Obserwowane są nawet przypadki pogorszenia funkcji poznawczych u osób uczestniczących w terapii, która bez żadnych wątpliwości skutecznie hamuje namnażanie się wirusa.

1.2. Badanie w ramach projektu HARMONIA

Celem niniejszego opracowania jest charakterystyka i porównanie danych dotyczących stanu funkcji poznawczych osób HIV+ leczonych metodami sprzed okresu wysoce skutecznej terapii antyretrowirusowej oraz pacjentów HIV+ będących na terapii HAART. Zastanawiano się, czy zgodnie z opisanymi wyżej doniesieniami naukowymi można oczekiwać różnic ilościowych i jakościowych w funkcjonowaniu poznawczym pomiędzy osobami HIV+ leczonymi metodami sprzed ery HAART a osobami HIV+, będącymi na terapii HAART¹.

¹ Dla celów niniejszego opracowania wykorzystano część analiz, które zaprezentowano w pracy magisterskiej Tima Rodieka (*Neuropsychological functioning amongst HIV-seropositive individuals from Poland and the USA: Considering cross-cultural differences and the influence of combination antiretroviral therapy*), napisanej pod kierunkiem prof. Emilii Łojek przy współpracy z prof. Robertem A. Bornsteinem w ramach studiów w Warsaw International Studies in Psychology na Wydziale Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego w roku 2017.

1.2.1. Metoda

W pracy skorzystano z danych archiwalnych z dwóch niezależnych projektów badań neuropsychologicznych: amerykańskiego z okresu sprzed wdrożenia HAART (USA) oraz polskiego (HARMONIA) obejmującego grupę HIV+ skutecznie leczoną HAART (PL). Wyniki grup HIV+ z obu tych badań były odnoszone do rezultatów osób niezakażonych HIV (HIV-) z danego projektu, tworzących grupy kontrolne odpowiednie pod względem demograficznym i społeczno-kulturowym.

Uczestnicy badania: próba amerykańska

W niniejszym opracowaniu wykorzystano dane archiwalne z jednego z longitudinalnych projektów badań nad neurobehawioralnymi skutkami zakażenia HIV realizowanych dla osób zakażonych na Wydziale Medycyny Uniwersytetu Stanowego Ohio w latach 90. aż do 2004 r., za zgodą kierownika tych projektów prof. Roberta Bornsteina. Prezentowane tu dane były wcześniej wielokrotnie analizowane i publikowane przez E. Łojek za zgodą i przy współpracy z R. Bornsteinem (por. Łojek, 2001; Łojek, Bornstein, 1999; 2004; 2005a; 2005b).

Uczestnicy badań amerykańskich byli rekrutowani spośród osób objętych opieką lekarską Działu ds. Badań Klinicznych AIDS Uniwersytetu Stanowego Ohio, a także z lokalnych grup wsparcia dla osób zakażonych HIV w Columbus Ohio. Cała oryginalna próba obejmowała 324 mężczyzn bi- i homoseksualnych, w tym 77 osób HIV seronegatywnych i 247 zakażonych HIV. Osoby badane wykonywały obszerny zestaw testów neuropsychologicznych, których ukończenie wymagało około 3,5 godziny. Kryteria wykluczenia obejmowały schorzenia neurologiczne niezwiązane z zakażeniem HIV (np. udar lub napad padaczkowy), zaburzenia psychiatryczne (np. depresję wielką, chorobę afektywną dwubiegunową lub psychozę), urazy głowy z utratą przytomności trwającą dłużej niż godzinę oraz aktualne nadużywanie alkoholu (por. Łojek, 2001).

Na potrzeby poniższego opracowania do analiz włączono wyniki archiwalne tylko tych osób ($N = 129$), które dysponowały danymi dotyczącymi swojego stanu immunologicznego (liczby limfocytów CD4) w chwili badania. Grupa ta składała się z 63 osób w fazie asymptomatycznej zakażenia HIV, 44 pacjentów było w fazie symptomatycznej, 22 osoby miały postawioną diagnozę AIDS. Należy jednak podkreślić, że ogólny stan zdrowia uczestników w chwili badania był dobry bądź bardzo dobry; pacjenci pozostawali pod stałą opieką lekarską. W grupie USA HIV+ w ramach leczenia antyretrowirusowego stosowano u nich inhibitory odwrotnej transkryptazy: zydowudynę (AZT), didanozynę (DDI), zalcytabinę (ddC) oraz kombinacje tych leków. Średnia wieku osób z próby amerykańskiej wynosiła około 33 lat. Osoby HIV+ były w oryginalnych bada-

niach średnio o około dwa lata starsze niż osoby kontrolne, co też uwidoczniło się w niniejszym badaniu w postaci różnicy istotnej statystycznie ($p < 0,01$). Nie było natomiast znaczących różnic między grupami pod względem liczby lat nauki. Średnio osoby z próby USA miały za sobą 14 lat edukacji. Obie grupy (USA HIV+ i USA HIV-) prezentowały zbliżony poziom objawów depresji i lęku. W momencie udziału w badaniach osoby HIV+ miały średnio 471 komórek CD4 w mililitrze krwi (zob. tabela 1.1).

Uczestnicy badania: próba polska

W badaniu tym wzięło udział łącznie 200 mężczyzn, przy czym osoby HIV+ ($N = 100$) były rekrutowane z populacji pacjentów Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie, natomiast osoby HIV- ($N = 100$) głównie z lokalnych organizacji dla homoseksualnych mężczyzn z Warszawy i okolic. Drogą zakażenia HIV były wyłącznie kontakty seksualne, z badań wyłączono osoby zakażone w związku ze stosowaniem narkotyków. Wszyscy pacjenci HIV+ PL otrzymywali leczenie HAART i systematycznie przestrzegali protokołu medycznego. Kryteria wykluczenia obejmowały: wykształcenie poniżej maturalnego, zdiagnozowane trudności w uczeniu się, historię przewlekłych lub postępujących zaburzeń neurologicznych, zaburzenia laryngologiczne, używanie narkotyków w ciągu ostatnich pięciu lat, spożycie alkoholu powyżej normy – czyli 3 jednostek alkoholu dziennie dla mężczyzn (1 jednostka alkoholu równa się 10 ml lub 8 g czystego alkoholu), dysfunkcje wątroby lub nerek, nieleczone nadciśnienie, uraz głowy lub uszkodzenie mózgu, historię utraty przytomności przez co najmniej 30 minut, inne choroby przenoszone drogą płciową.

Po wykluczeniu osób, u których w trakcie badań przypadkowo wykryto dodatkowe schorzenia (np. guzy mózgu), grupa PL HIV+ liczyła 96 osób, a grupa PL HIV- (seronegatywna) 94 osoby. Podobnie jak w przypadku próby USA za wskaźnik statusu immunologicznego przyjęto liczbę limfocytów CD4 w mililitrze krwi w czasie badania. Ostatecznie średnia wieku w próbie PL wynosiła 43 lata, a średnia liczba lat edukacji – 16 lat. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami PL HIV+ a PL HIV- pod względem wieku, liczby lat nauki, a także objawów depresji i lęku (tabela 1.1). Podczas udziału w badaniu osoby z grupy PL HIV+ miały średnio 585 komórek CD4 w mililitrze krwi (128–1455), najwyższa odnotowana wiremia (liczba kopii HIV-1 RNA/ μ l krwi) w tej grupie wynosiła średnio 214,1 (SD = 164,02). Osoby z grupy PL HIV+ rozpoczęły terapię HAART na mniej więcej 2 lata przed obecnym badaniem.

Dane demograficzne oraz wybrane dane medyczne dla grup HIV+ oraz HIV- z prób amerykańskiej i polskiej przedstawiono w tabeli 1.1.

TABELA 1.1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna grup HIV+ i HIV– amerykańskiej i polskiej

	USA HIV– M (SD)	USA HIV+ M (SD)	PL HIV– M (SD)	PL HIV+ M (SD)
N	77	129	94	96
Wiek	32,5(8,9)	35,6(6,7)	44,2(12,5)	42,1(12,4)
Wykształcenie (w latach)	14,6(2,2)	14,5(2,7)	16,4(2,7)	16,2(2,7)
Depresja	5,13(5,21)	5,85(5,80)	92,04(24,86)	98,40(25,28)
Lęk	4,86(4,70)	5,57(5,73)	33,49(8,87)	35,74(11,46)
CD4	980,2(292,4)	470,95(391,61)		585,10(217,93)

USA HIV– – osoby niezakażone HIV z próby amerykańskiej, USA HIV+ – osoby zakażone HIV z próby amerykańskiej, PL HIV– – osoby niezakażone HIV z próby polskiej, PL HIV+ – osoby zakażone HIV z próby polskiej; N – liczebność grupy; M – średnia, SD – odchylenie standardowe; depresja, lęk – w próbie amerykańskiej: wynik *Skali Depresji* i *Lęku Hamiltona*, w próbie polskiej: wynik *Kwestionariusza do Pomiaru Depresji* oraz *Inwentarza Stanu i Cechy Lęku*.

Jak wynika z danych zamieszczonych w tabeli 1.1, średnie wieku i wykształcenia w obu grupach z próby PL były wyższe w porównaniu z próbą USA. Polscy uczestnicy badań byli starsi i mieli przeciętnie o kilka lat edukacji więcej niż osoby w badaniach amerykańskich. Dane dotyczące depresji i lęku z obu prób nie są porównywalne, gdyż pomiary tych zmiennych zostały wykonane innymi narzędziami. Jednak w żadnej próbie ani depresja, ani lęk nie były istotnie wyższe w grupach HIV+ w odniesieniu do grup kontrolnych. Średnia liczba limfocytów CD4 była w obu grupach HIV+ wyraźnie niższa w porównaniu z osobami kontrolnymi HIV– z próby USA.

Metody badania

Na potrzeby tego opracowania z zestawu technik i wskaźników neuropsychologicznych zastosowanych w obu projektach wybrano te testy, które miały polską adaptację lub mierzyły bardzo zbliżone funkcje. Analizowano więc wyniki uzyskane w badaniu następującymi metodami:

- *Test Sortowania Kart z Wisconsin* (*Wisconsin Card Sorting Test* – WCST) (pol. adaptacja – Jaworowska, 2002), wskaźniki: Liczba Zaliczonych Kategorii (WCST-1), Porażka w Utrzymaniu Nastawienia (WCST-6);
- *Test Płynności Figuralnej Ruffa* (RFFT) (pol. adaptacja: Łojek, Stańczak, 2005), wskaźniki: Połączenia Unikalne (RFFT-PU) i Błędy Perseweracyjne (RFFT-BP);
- *Test Wkładania Kołeczków* (GPT; por. Łojek, 2001), wskaźniki: czas wkładania kołeczków ręką dominującą (GPT-D) i niedominującą (GPT-ND);

- *Skale Inteligencji Wechslera dla Dorosłych* – WAIS-R (PL) (pol. adaptacja – Brzeziński i in., 2004), Słownik – Liczba Poprawnych Odpowiedzi (WAIS-R S);
- *Zadanie Uczenia się Wzrokowo-Przestrzennego Corsiego* (*Corsi Block – Tapping Task* lub *Visual Memory Span* – VMS) (Corsi, 1972), wskaźniki: liczba poprawnych odtworzeń Wprost (VMS-Wprost) i Wspak (VMS-Wspak);
- *Test Fluencji Słownej* (TFS) (por. Szepietowska, Gawda, 2011), TFS-C – całkowita liczba wygenerowanych słów (w zadaniach fluencji fonetycznej i semantycznej łącznie);
- Metody badania depresji i lęku. W projekcie amerykańskim zastosowano *Skalę Depresji i Lęku Hamiltona* (Williams, 1988); a w projekcie HARMONIA: *Kwestionariusz do Pomiaru Depresji* (KPD; Wynik Ogólny; Łojek, Stańczak, Wójcik, 2015) oraz *Inwentarz Stanu i Cechy Lęku* (STAI; Wrześniewski i in., 2002).

Metody analiz statystycznych

Surowe wyniki w testach poznawczych porównano pomiędzy grupami HIV+ i HIV– w ramach danej próby przy zastosowaniu testu *t*-Studenta dla prób niezależnych. Do jakościowego opisu zaburzeń poznawczych przyjęto klasyfikację, według której wynik mieszczący się o 1 odchylenie standardowe (OS) poniżej średniej dla odpowiedniej grupy kontrolnej oznacza zaburzenia lekkie, 2 OS – zaburzenia umiarkowane, a 3 OS – zaburzenia głębokie. Wyniki wskazujące na istotne statystycznie różnice w stosunku do grupy kontrolnej, a mieszczące się poniżej 1 OS od średniej grupy kontrolnej, określono jako bardzo lekkie, podkliniczne (por. Łojek 2001).

1.2.2. Wyniki

W tabeli 1.2 zamieszczono kolejno wyniki wykonania testów poznawczych osoby HIV+ i HIV– w próbach USA i PL oraz porównanie rezultatów tych grup w ramach danej próby.

Dane w tabeli 1.2 wskazują, że zarówno u osób HIV+ z próby USA, leczonych metodami antyretrowirusowymi, jak i u uczestników HIV+ leczonych HAART w polskich badaniach widoczne są domeny poznawcze, w których funkcje pozostają bardzo dobrze zachowane. W obu grupach HIV+ nie odnotowano istotnych problemów z wykonaniem testu WCST, który jest miarą funkcji wykonawczych, myślenia abstrakcyjnego, kategoryjnego. Nie zaobserwowano przy tym żadnych trudności w samokontroli zachowania (Porażka w Utrzymaniu Nastawienia). Obie grupy HIV+ charakteryzowała także prawidłowa płynność językowa.

TABELA 1.2. Rezultaty badania neuropsychologicznego osób zakażonych HIV oraz grupy kontrolnej z próby amerykańskiej i polskiej

Test	USA HIV– M (SD)	USA HIV+ M (SD)	<i>t</i>	PL HIV– M (SD)	PL HIV+ M (SD)	<i>t</i>
WCST-1	5,17(1,43)	5,24(1,4)	0,360	5,32(1,44)	5,27(1,29)	0,276
WCST-6	1,12(1,56)	0,81(1,15)	1,589	0,73(1,23)	0,91(1,37)	0,929
TMT A/ CTT1	22,05(6,74)	24,15(6,67)	2,172*	42,42 (16,55)	44,41 (18,80)	0,774
TMT B/ CTT2	51,99 (17,31)	62,27(23,8)	3,304***	83,43 (28,88)	89,43 (38,49)	1,209
RFFT-PU	102,22 (20,09)	89,67 (20,14)	4,315***	99,39 (24,61)	83,17 (26,29)	4,375***
RFFT-BP	8,29(8,49)	9,18(9,74)	0,661	8,17(8,15)	8,38(8,83)	0,173
GPT-D	62,44(8,05)	68,02 (10,13)	4,117***	67,88 (11,53)	67,02 (15,45)	0,434
GPT-ND	69,01 (10,25)	74,55 (13,96)	4,359***	75,16 (13,65)	74,11 (16,31)	0,481
WAIS-S	11,62(2,66)	11,05(2,92)	1,396	46,15(8,39)	41,9(9,16)	3,280***
VMS-Wprost	6,16(1,3)	5,9(1,17)	1,455	9,02(1,84)	8,33(1,96)	2,482*
VMS-Wspak	5,88(1,02)	5,84(0,93)	0,329	8,76(1,77)	7,63(1,83)	4,296***
TFS-C	70,70 (24,62)	65,25 (27,71)	1,416	118,7 (24,54)	113,43 (25,42)	1,460

USA HIV– – osoby niezakażone HIV z próby amerykańskiej, USA HIV+ – osoby zakażone HIV z próby amerykańskiej, PL HIV– – osoby niezakażone HIV z próby polskiej, PL HIV+ – osoby zakażone HIV z próby polskiej; M – średnia, SD – odchylenie standardowe; *t* – wynik testu *t*-Studenta dla prób niezależnych, *p* – poziom istotności różnic, **p* < 0,05, *** *p* < 0,001; WCST – *Test Sortowania Kart z Wisconsin*: 1 – Liczba Zaliczonych Kategorii, 6 – Porażka w Utrzymaniu Nastawienia; RFFT – *Test Płynności Figuralnej Ruffa*, PU – Połączenia Unikalne, BP – Błędy Persewerycyjne; GPT – *Test Wkładania Kolečków*, D – ręka dominująca, ND – ręka niedominująca; WAIS-R S – test *Słownik Skale Inteligencji Wechslera dla Dorosłych*, wersja zrewidowana; VMS – *Zadanie Zapamiętywania Wzrokowo-Przestrzennego Wprost i Wspak*; TFS-C – całkowita liczba wygenerowanych słów w *Teście Fluencji Słownej*.

Jednak zarówno w próbie USA, jak i PL HIV+ występowały wybiórcze trudności poznawcze, uwidaczniające się przy porównywaniu z możliwościami osób kontrolnych, niezakażonych HIV. Należy jednak podkreślić, że obniżone rezultaty pacjentów z obu grup HIV+ w żadnym z testów nie przekroczyły progu jednego odchylenia standardowego poniżej średniej z odpowiedniej grupy kontrolnej. Oznacza to, że wybiórcze deficyty odnotowane w obu grupach HIV+ miały bardzo lekkie, subkliniczne nasilenie.

Dla mężczyzn HIV+ z próby USA, leczonych wczesną kombinacją leków antyretrowirusowych, charakterystyczne było przede wszystkim spowolnienie psychomotoryczne łagodnego stopnia. Osoby te, pomimo stosunkowo młodego wieku – średnio 35 r.ż., miały problemy z tempem wykonywania testów na czas, wymagających koordynacji wzrokowo-ruchowej i precyzyjnych ruchów rąk. O tym, że osłabiona była u nich sprawność psychomotoryczna, najlepiej świadczyły trudności w realizacji stosunkowo prostego, niewymagającego intelektualnie zadania polegającego na możliwie jak najszybszym, systematycznym wkładaniu małych kuleczek w dziurki na planszy (GPT). Spowolnienie dotyczyło wykonywania tego zadania zarówno ręką dominującą, jak i niedominującą. Pacjenci z próby USA również zdecydowanie więcej czasu potrzebowali na ukończenie testu rysowania drogi (TMT), w którym należało jak najszybciej narysować linię łączącą ciąg cyfr bądź naprzemiennie ciąg cyfr oraz liter alfabety. Ponadto istotne deficyty ujawniły się w teście rysowania na czas jak największej liczby oryginalnych połączeń pomiędzy wzorami z kropek (RFFT). Można się zastanawiać, czy u podstaw tych trudności u pacjentów z grupy USA HIV+ nie leżały również problemy z uwagą i pamięcią roboczą. Jednak o zachowanych możliwościach w zakresie uwagi i pamięci roboczej oraz orientacji wzrokowo-przestrzennej u tych osób mogły świadczyć prawidłowe wyniki w zadaniach VMS (Wprost i Wspak), w których nie było presji czasu.

Podobnie jak w grupie USA HIV+ ogólny poziom funkcji poznawczych osób HIV+ z polskiej próby był zbliżony do grupy kontrolnej, a jeśli występowało istotne obniżenie wyników, to nie przekraczało 1 OS od średniej w grupie PL HIV-. Jakościowy obraz trudności poznawczych o bardzo łagodnym nasileniu, jaki wyłania się z analizy wyników grupy osób HIV+ z próby PL leczonej HAART jest jednak odmienny od charakterystyki obrazu zaburzeń w grupie US HIV+. Mężczyźni z grupy PL HIV+, chociaż o kilka lat starsi od tych z próby amerykańskiej, nie wykazywali istotnych objawów spowolnienia psychomotorycznego, co obrazowała prawidłowa szybkość wykonania testów *Wkładania Kuleczek* (GPT) oraz *Łączenia Punktów* (CTT).

Istotne deficyty w próbie PL HIV+ ujawniły się jednak w zadaniu odtwarzania kolejności wskazywanych klocków wprost i wspak (VMS), wymagającym dużego zaangażowania pamięci roboczej, uczenia się i orientacji wzrokowo-przestrzennej. O osłabieniu plastyczności myślenia w zadaniu wymagającym przetwarzania informacji wzrokowo-przestrzennych świadczyły również istotnie statystycznie obniżone wyniki grupy PL HIV+ w teście płynności niewerbalnej (RFFT). W odróżnieniu od próby USA sprzed ery HAART osoby zakażone HIV z polskiej próby, skutecznie leczone HAART, charakteryzowało także znaczące obniżenie znajomości pojęć i zdolności do ich abstrakcyjnego definiowania (Słownik WAIS-R).

1.3. Podsumowanie

Celem niniejszego badania było porównanie funkcjonowania poznawczego mężczyzn zakażonych HIV leczonych lekami sprzed ery HAART oraz zakażonych HIV będących w trakcie terapii HAART. W pracy zestawiono dane z dwóch niezależnych badań – amerykańskiego (przed erą HAART) i polskiego (era HAART, badanie z projektu HARMONIA), zrealizowanych z użyciem podobnych narzędzi pomiaru i opierających się na zbliżonych założeniach metodologicznych. W obu badaniach wzięły udział głównie osoby homo- i biseksualne, w dobrym stanie fizycznym i psychicznym, objęte stałą opieką medyczną, bez dodatkowych obciążeń zdrowotnych. Próby różniły się jednak znacznie pod względem kulturowym, demograficznym oraz immunologicznym, dlatego analizy ilościowe ograniczono wyłącznie do porównań grup HIV+ i HIV- z danej próby.

Ogólny poziom funkcji poznawczych osób HIV+ leczonych i nieleczonych HAART był zbliżony w obu próbach: w większości testów nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami HIV+ a HIV-, przy czym głębokość odnotowanych wybiórczych deficytów była ograniczona do bardzo lekkich czy podklinicznych (nie przekraczała 1 OS od średniej z grupy kontrolnej). Uzyskane rezultaty wykazały jednak, że zarówno u osób zakażonych HIV sprzed ery HAART, jak i leczonych terapią HAART widoczne są lekkie ograniczenia funkcji poznawczych, które w istotny sposób odróżniają pacjentów HIV+ od osób niezakażonych HIV.

Trudności, jakie odnotowano w prezentowanej grupie chorych HIV+ leczonych metodami sprzed ery HAART (projekt amerykański), polegały głównie na spowolnieniu psychomotorycznym i zaburzeniach płynności niewerbalnej. Rezultat ten jest zgodny z wczesnymi pracami na temat zmian neuropsychologicznych w infekcji HIV (por. Bornstein i in., 1993; Grant, Martin [red.], 1994). W oryginalnym badaniu amerykańskim, z którego danych archiwalnych tutaj skorzystano, nie wykonywano pomiarów neuroobrazowych, dlatego trudno odnieść powyższe obserwacje do stanu mózgu osób badanych. Istotne obniżenie szybkości psychomotorycznej mogło być spowodowane zarówno zmianami o typie neuropatii obwodowej częstej w infekcji HIV (Griffin i in., 1998), jak i podkorowymi uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego w obrębie jąder podstawy, szlaków motorycznych wzgórza, mózdzku, szlaków czołowo-podkorowych, a także przednich części zakrętu obręczy w korze przedczołowej (Cappa, Villar, Wallesch [red.], 1992). Trudności w płynności figuralnej mogły również się łączyć z dysfunkcjami wielu obszarów korowych, szczególnie czołowych, ale także czołowo-podkorowych (Marder i in., 1995). Ponadto zgodnie z wcześniejszymi badaniami nawet łagodne deficyty sprawności psychomotorycznej oraz płynności figuralnej (wskaźnika dysfunkcji wykonawczych) pozostają istotnie powiązane

z obniżeniem sprawności w życiu codziennym, szczególnie w zakresie prac domowych i obowiązków zawodowych (por. Łojek, Bornstein, 2004).

Analiza rezultatów projektu HARMONIA potwierdza doniesienia o tym, że terapia HAART sprzyja poprawie sprawności motorycznej i psychomotorycznej u osób HIV+ w porównaniu z populacją HIV+ leczoną innymi metodami niż HAART (Al-Khindi i in., 2011; Heaton i in., 2011). Pomimo tego postępu u osób HIV+ nadal obserwuje się osłabienie zdolności poznawczych łagodnego stopnia (Ellis i in., 2011; Heaton i in., 2011; 2015). W badaniach HARMONIA wykazano, że dysfunkcje nadal dotyczą domeny płynności figuralnej. Bardziej niż we wcześniejszej populacji HIV+ (sprzed ery HAART) zaznaczone są trudności w pamięci roboczej i uczeniu się wzrokowo-przestrzennym. A dodatkowo w obecnej populacji HIV+ pojawiły się zaburzenia wiedzy semantycznej, które nie były charakterystyczne dla osób HIV+ na wczesnym etapie pandemii. Jak wspomniano we Wprowadzeniu, jedną z możliwych przyczyn utrzymywania się zaburzeń neuropsychologicznych typowych dla zakażenia HIV i pojawiania się deficytów poznawczych w nowych domenach mogą być procesy starzenia się osób żyjących z HIV toczące się równolegle lub w interakcji z procesami zmian związanych z infekcją. Powstają pytania o przyczyny tych zaburzeń, a także o ich wpływ na funkcjonowanie w życiu codziennym. Tym zagadnieniom poświęcono uwagę w kolejnych rozdziałach niniejszej monografii.

Bibliografia

- Al-Khindi, T., Zakzanis, K.K., van Gorp, W.G. (2011). Does antiretroviral therapy improve HIV-associated cognitive impairment? A quantitative review of the literature. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(6), 956–969.
- Bornstein, R., Nasrallah, H.A., Para, M.F., Whitacre, C.C., Rosenberger, P., Fass, R.J. (1993). Neuropsychological performance in symptomatic and asymptomatic HIV infection. *AIDS*, 7(4), 519–524.
- Brzeziński, J., Gaul, M., Hornowska, E., Jaworowska, A., Machowski, A., Zakrzewska, M. (2004). *Skala Inteligencji D. Wechslera dla Dorosłych. Wersja zrewidowana – renormalizacja. WAIS-R (PL). Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Cappa, S.F., Villar, G., Wallesch, C.W. (red.) (1992). *Neuropsychological Disorders Associated with Subcortical Lesions*. Oxford: Oxford University Press.
- Corsi, P.M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*, 34(2-B), 891.
- Ellis, R.J., Badiie, J., Vaidaa, F., Letendre, S., Heaton, R.K., Clifford, D., ... the CHARTER Group (2011). CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 25(14), 1747–1751.
- Grant, I., Martin, A. (red.) (1994). *Neuropsychology of HIV Infection*. New York: Oxford University Press.
- Griffin, J.W., Crawford, T.O., McArthur, J.C. (1998). Peripheral neuropathies associated with HIV infection. W: H.E. Gendelman, S.A. Lipton, L. Epstein, S. Swindells (red.), *The Neurology of AIDS* (s. 275–291). New York: International Thompson Publishing.

- Heaton, R.K., Franklin, D.R., Ellis, R.J., McCutchan, J.A., Letendre, S.L., LeBlanc, S., Corkran, S.H., ... the CHARTER and HNRC Groups (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.
- Heaton, R.K., Franklin Jr., D.R., Deutsch, R., Letendre, S., Ellis, R.J., Casaletto, K., ... the CHARTER Group (2015). Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: The longitudinal CHARTER study. *Clinical Infectious Diseases*, 60(3), 473–480.
- Jaworowska, A. (2002). *Test Sortowania Kart z Wisconsin. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Joska, J.A., Gouse, H., Paul, R.H., Stein, D.J., Fischer, A.J. (2010). Does highly active antiretroviral therapy improve neurocognitive function? A systemic review. *Journal of Neurovirology*, 16(2), 101–114.
- Łojek, E. (2001). *Neuropsychologia osób zakażonych wirusem HIV i chorych na AIDS*. Warszawa: Oficyna Wydawnicza Medyk.
- Łojek, E., Bornstein, R.A. (1999). Progression of impairment but not severe deterioration of neurocognitive functions in HIV seropositive subjects. *Problemy HIV i AIDS*, 5, 51–57.
- Łojek, E., Bornstein, R.A. (2004). Quality of life in HIV infected men with differing neurocognitive performance. *Acta Neuropsychologica*, 2, 259–277.
- Łojek, E., Bornstein, R.A. (2005a). The stability of neurocognitive patterns in HIV infected men. Classification considerations. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(6), 665–682.
- Łojek, E., Bornstein, R.A. (2005b). The utility of the WAIS-R in the neuropsychological evaluation of HIV+ subjects. *Polish Psychological Bulletin*, 36(4), 197–204.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2005). *Test Płynności Figuralnej Ruffa (RFFT). Polska adaptacja i normalizacja. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J., Wójcik, A. (2015). *Kwestionariusz do Pomiaru Depresji. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Marder, K., Liu, X., Stern, Y., Dooneief, G., Bell, K., Schofield, P., ... Mayux, R. (1995). Neurologic signs and symptoms in a cohort of homosexual men followed for 4,5 years. *Neurology*, 45(2), 261–267.
- Navia, B.A., Cho, E.-S., Petito, C.K., Price, R.W. (1986a). The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Annals of Neurology*, 19, 525–535.
- Navia, B.A., Jordan, B.D., Price, R.W. (1986b). The AIDS dementia complex: I. Clinical Features. *Annals of Neurology*, 19, 517–524.
- Price, R.W., Yiannoutsos, C.T., Clifford, D.B., Zaboroski, L., Tselis, A., Sidtis, J.J., ... for the AIDS Clinical Trial Group and Neurological AIDS Research Consortium study team (1999). Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological impairment on survival and protective effect of antiviral therapy. *AIDS*, 13(13), 1677–1685.
- Simioni, S., Cavassini, M., Annoni, J.M., Rimbault, A.A., Bourquin, I., Schiffer, V., ... Du Pasquier, R.A. (2010). Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*, 24(9), 1243–1250.
- Szepietowska, E.M., Gawda, B. (2011). *Ścieżkami fluencji słownej*. Lublin: Wydawnictwo UMCS.
- Williams, J.B. (1988). A structural interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of General Psychiatry*, 45(8), 742–749.
- Wrześniewski, K., Matusik, D., Sosnowski, T. (2002). *Inwentarz stanu i cechy lęku STAI: polska adaptacja STAI: Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.

Abstract**Cognitive functions in HIV-infected individuals before and after the introduction of HAART**

The cognitive functions of HIV + people from the American project before the HAART era (129 HIV+/USA people, 77 HIV-/US controls) and people from the Polish project treated with HAART (96 HIV+/PL people and 94 HIV-/PL controls) were compared. In both projects, a similar battery of neuropsychological tests was used. Polish participants were on average several years older and had two years higher education than the American participants. The results of the HIV + and HIV- groups were compared separately for the US and PL trials. Mild deficits were noted in both HIV+ groups. In the HIV+/USA group, significant difficulties included: psychomotor speed and non-verbal fluency; in the PL HIV + group: remembering motor-spatial patterns, defining concepts and non-verbal fluency. It has been shown that despite HAART, people with HIV + still show cognitive difficulties, although the nature of these deficits partly differs from the picture of disorders typical of the early period of the HIV epidemic.

Abstrakt**Funkcje poznawcze osób zakażonych HIV przed wprowadzeniem terapii HAART i po jej wprowadzeniu**

Porównano funkcje poznawcze osób HIV+ z amerykańskiego projektu przed erą HAART (129 osób HIV+/USA, 77 osób kontrolnych HIV-/USA) oraz osób z polskiego projektu leczonych HAART (96 osób HIV+/PL i 94 osoby kontrolne HIV-/PL). W obu projektach zastosowano analogiczną baterię testów neuropsychologicznych. Polscy uczestnicy byli średnio o kilka lat starsi i dwa lata wyżej wykształceni od badanych z USA. Rezultaty grup HIV+ i HIV- porównano oddzielnie dla prób USA i PL. Łagodne deficyty odnotowano w obu grupach HIV+. W grupie HIV+/USA istotne trudności dotyczyły: szybkości psychomotorycznej oraz płynności niewerbalnej; w grupie PL HIV+: zapamiętywania wzorców ruchowo-przestrzennych, definiowania pojęć oraz płynności niewerbalnej. Wykazano, że pomimo HAART osoby HIV+ nadal wykazują trudności poznawcze, chociaż rodzaj tych deficytów częściowo odbiega od obrazu zaburzeń typowego dla wczesnego okresu epidemii HIV.

Keywords: HIV infection, cognitive disorders, before HAART, after introducing HAART

Słowa kluczowe: zakażenie HIV, zaburzenia poznawcze, przed HAART, po wprowadzeniu HAART

Funkcje neuropsychologiczne u młodszych i starszych mężczyzn zakażonych HIV

Bogna Szymańska-Kotwica

Poradnia Profilaktyczno-Lecnicza, Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

Natalia Gawron

ORCID 0000-0002-6052-1946

Akademia Pedagogiki Specjalnej im. Marii Grzegorzewskiej w Warszawie

2.1. Wprowadzenie

Według najnowszych doniesień *The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS* (UNAIDS, 2021) szacuje się, że na świecie żyje około 37,6 mln ludzi zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności HIV (ang.: *human immunodeficiency virus*), a ponad milion straciło życie na skutek zespołu nabytego niedoboru odporności AIDS (ang.: *acquired immune deficiency syndrome*). Według Państwowego Zakładu Higieny (2021) od wdrożenia badań epidemiologicznych w 1985 r. do grudnia 2019 r. w Polsce odnotowano 25 544 zakażenia HIV, a zmarło 1429 chorych.

Obecnie długość życia osób zakażonych jest porównywalna z okresem przeżycia w populacji ogólnej za sprawą wprowadzonej w latach 90. XX w. wysoce skutecznej terapii antyretrowirusowej (HAART, ang.: *Highly Active Antiretroviral Therapy*), nazywanej także skojarzoną terapią antyretrowirusową (cART, ang.: *combined Antiretroviral Therapy*). Terapia ta radykalnie zmieniła oblicze infekcji w ujęciu biomedycznym, jednak wiele poważnych problemów – zdrowotnych, psychologicznych i społecznych – jakie wynikają z faktu zakażenia, nadal pozostaje nierozstrzygniętych. Wraz z rozwojem skutecznych metod leczenia zaczęto obserwować zjawisko starzenia się osób żyjących z HIV (HIV+), zmiany psychospołeczne zachodzące w tej populacji oraz wzmożone występowanie czynników dodatkowo obciążających, takich jak: współwystępowanie zaburzeń psychicznych, stosowanie nowych środków psychoaktywnych, niekorzystny dla zdrowia styl życia czy interakcje i działania niepożądane leków innych niż HAART, które mogą wpływać na zakres funkcjonowania poznawczego (Vazquez-Justo i in., 2003).

W fizjologicznym procesie zakażenia wirus zasiedla ośrodkowy układ nerwowy (OUN) od początku trwania infekcji aż do śmierci gospodarza. Astrocyty, komórki gleju oraz makrofagi stanowią dla niego naturalny rezerwuuar, a jego obecność w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) widoczna jest już od drugiego tygodnia po zakażeniu (Gannon i in., 2011; Vance i in., 2014; Zayyad, Spudich, 2015). W odpowiedzi na obecność wirusa w komórkach mózgu uwalniają się neurotoksyny, które są odpowiedzialne za proces niszczenia neuronów. Zmiany spowodowane przez encefalopatię związaną z HIV widoczne są zarówno w strukturach podkorowych, jak i korowych (Łojek, Bornstein, 2005; Rao i in., 2014). W trakcie trwania infekcji HIV szacunkowo u 36% zakażonych mogą wystąpić poznawcze deficyty o charakterze „podkorowym”, u 3% zmiany „korowe”, natomiast u 61% brak deficytów neuropsychologicznych według doniesień Beckera i współpracowników (1995). Najczęściej uszkodzone zostają okolice płatów czołowych, skroniowych i ciemieniowych. Osoby zakażone, niezależnie od stadium infekcji, wykazują trudności w zapamiętywaniu i utrzymywaniu materiału w pamięci, w doborze strategii działania i uczenia się. Deficyty manifestują się także poprzez obniżone zdolności pamięci operacyjnej i uwagi, myślenia abstrakcyjnego, sprawności ruchowej oraz intelektualno-werbalnej. Inni pacjenci wykazują trudności w sferze funkcji wykonawczych (por. Łojek, Bornstein, 2005).

W badaniu kohortowym opublikowanym przez Dawesa i współpracowników (2008), przeprowadzonym na dużej próbie osób zakażonych, analizowano wyniki odnoszące się do pamięci werbalnej i wizualnej, szybkości przetwarzania, uwagi wraz z pamięcią roboczą, funkcji wykonawczych oraz zdolności motorycznych. Wyłoniono sześć profili funkcjonowania poznawczego: 1) z widocznymi zasobami funkcji wykonawczych; 2) z dominującymi zdolnościami motorycznymi, natomiast z obniżoną sprawnością pamięci werbalnej i funkcji wykonawczych; 3) z prawidłowym przetwarzaniem, natomiast słabą pamięcią wzrokową i niskimi zdolnościami funkcji wykonawczych; 4) z prawidłową/sprawną pamięcią werbalną i ograniczonymi zdolnościami psychomotorycznymi; 5) z dobrze zachowanymi zdolnościami uwagi i pamięci roboczej; 6) ze sprawną pamięcią werbalną i ograniczeniami funkcji wykonawczych. Przynależność do danego profilu nie została jednoznacznie wyjaśniona ze względu na zmienne demograficzne, emocjonalne i kliniczne. Tak więc profile te nie mogą stanowić jedynego wzorca zaburzeń neuropsychologicznych związanych z zakażeniem HIV.

W związku z tym, iż trudno określić właściwy wzorzec zaburzeń poznawczych w infekcji HIV, naukowcy i klinicyści prowadzą dalsze obserwacje funkcjonowania poznawczego, emocjonalnego i behawioralnego osób o dodatnim statusie serologicznym. Niełatwo jest ustalić jednoznaczny profil neuropsychologiczny ze względu na ciągle zmieniającą się populację osób zakażonych, indywidualne różnice kulturowe i demograficzne, pojawiające się coraz nowsze leki

przeciwwirusowe, a także zmieniające się standardy opieki dla pacjentów HIV/AIDS.

W literaturze można znaleźć wiele definicji zaburzeń poznawczych występujących w przebiegu infekcji HIV. Jedną z najczęściej stosowanych jest klasyfikacja HAND (ang. *HIV associated neurocognitive disorders*) według kryterium Frascati (Antinori i in., 2007). W 1991 r. zdefiniowano dwa rodzaje dysfunkcji o charakterze neurologicznym u osób zakażonych. Pierwszy opisany został jako HIV–Demencja (ang. *HIV-associated dementia* – HAD); drugi – jako łagodne zaburzenia poznawczo-motoryczne (ang. *minor cognitive motor disorder* – MCMD). W późniejszych latach specjaliści zmodyfikowali definicję oraz podzielili kryteria rozpoznawania zaburzeń poznawczych związanych z HIV na trzy stadia niesprawności neuropsychologicznej (Antinori i in., 2007; Heaton i in., 2011; Marcott, Scott, 2009). Klasyfikację zaburzeń poznawczych HAND według kryteriów Frascati przedstawia tabela 2.1.

TABELA 2.1. Klasyfikacja zaburzeń poznawczych HAND w przebiegu infekcji HIV według kryteriów Frascati

ANI Asymptomatyczne zmiany neuropsychologiczne	MND Łagodne zaburzenia neuropsychologiczne	HAD Demencja związana z zakażeniem HIV
Wyniki testów poznawczych plasujące się poniżej 1 odchylenia standardowego (SD) od średniej w co najmniej dwóch obszarach poznawczych: funkcje uwagi, uczenie się i pamięć, sprawność ruchowa, zdolności wzrokowo-przestrzenne, funkcje werbalne, funkcje wykonawcze. Bez obniżenia nastroju i jakości życia oraz widocznych dysfunkcji w codziennym działaniu.	Deficyty poznawcze w co najmniej dwóch obszarach poznawczych [#] , o nasileniu poniżej 1 SD od średniej w populacji odpowiedniej demograficznie. Występują widoczne problemy w codziennym funkcjonowaniu, m.in. z płynnością mowy, planowaniem działania, analizą wzrokowo-przestrzenną oraz spowolnieniem ruchowym i intelektualnym.	Zaburzenia występujące najczęściej w stadium pełnoobjawowego AIDS, obejmujące deficyty poznawcze o nasileniu poniżej 2 SD od średniej w populacji porównawczej w więcej niż dwóch obszarach poznawczych [#] . Towarzyszące zaburzenia nastroju i jakości życia, odczuwalna dezorganizacja codziennego życia. Na tym etapie pacjent z AIDS potrzebuje pomocy i często nadzoru innych osób.

ANI – ang. *asymptomatic neurocognitive impairment*; MND – ang. *mild neurocognitive disorder*; HAD – ang. *HIV associated dementia* (za: Goodkin i wsp., 2011); [#] – obszary poznawcze, tak jak wymienione w kolumnie ANI.

Epidemiologia powyższych zaburzeń w populacji HIV+ jest zróżnicowana. Według Heatona i współpracowników (2010) zaburzenia w stadium asymptomatycznych zmian neuropsychologicznych (ANI) rozpoznaje się u blisko 33% pacjentów, w stadium łagodnych zaburzeń neuropsychologicznych (MND)

u 12% oraz demencji związanej z zakażeniem HIV (HAD) u 2%, a u pozostałych osób zakażonych HIV nie występują żadne dysfunkcje poznawcze. Zbliżone wyniki podała amerykańska grupa badawcza HNRP. Wśród 186 osób zakażonych HIV objętych obserwacją wyłoniono te ze zdiagnozowanym HAND, z czego 65% stanowili pacjenci w fazie ANI, 27,5% – MND oraz 2,5% – HAD (Cattie i in., 2012). Inne doniesienia wskazują, że zespół HAND może występować nawet u 30–71% osób zakażonych, różniąc się wieloma czynnikami kliniczno-demograficznymi i biomedycznymi (Ogishi, Yotsuyanagi, 2018). Ważnym predyktorem rozwoju objawów zespołu HAND są wskaźniki stanu odporności organizmu: liczba komórek odpornościowych (limfocytów CD4) w mililitrze sześciennym krwi w danym momencie, a także tzw. nadir, czyli najniższa kiedykolwiek stwierdzona w przebiegu infekcji u danej osoby wartość liczby limfocytów CD4 w milimetrze sześciennym krwi. Głębsze deficyty poznawcze występują u osób z niższą wartością CD4 zarówno w sytuacji bieżącej, jak i nadir (Muñoz-Moreno i in., 2008).

2.1.1. Wpływ zakażenia HIV oraz wieku na funkcjonowanie poznawcze

Badania dowiodły, że chorzy, u których udaje się utrzymać przez dłuższy czas niewykrywalny poziom HIV RNA w surowicy, nadal są narażeni na pogorszenie sprawności w zakresie uwagi, pamięci, przyswajania nowych informacji, a także na osłabienie sprawności ruchowej i funkcji wykonawczych (Cysique i in., 2014; Muñoz-Moreno i in., 2008; Sacktor i in., 2010). Nie wiadomo jednak, czy osłabienie funkcji poznawczych u tych pacjentów jest też związane z wiekiem, a jeśli tak, to czy zakażenie HIV oraz starszy wiek mają niezależny czy też interakcyjny wpływ na funkcje umysłowe. W przypadku efektów interakcyjnych przewiduje się, że im starsza osoba HIV+, tym większe ograniczenia funkcjonowania poznawczego w porównaniu z osobami zdrowymi w analogicznym wieku, u których ma miejsce tylko spadek funkcji związany z wiekiem. Jak dotąd interakcyjny wpływ zakażenia HIV i wieku potwierdzono w badaniach podłużnych. Wykazano większy spadek wykonania u starszych uczestników HIV+ niż u starszych osób kontrolnych w testach uczenia się materiału werbalnego (Seider i in., 2014). Efekt nakładania się czynników HIV i wieku pokazały też wyniki badań neuroobrazowych. W porównaniu z osobami niezakażonymi u starszych pacjentów HIV+ zaobserwowano wraz z wiekiem większą utratę objętości kory mózgu (Pfefferbaum i in., 2014) oraz istoty białej (Cardenas i in., 2009).

Przypuszcza się, że czynnikiem, który może moderować wpływ wieku na funkcjonowanie poznawcze u osób zakażonych HIV, jest liczba limfocytów T CD4 w organizmie, szczególnie najniższa wartość tego wskaźnika w przebiegu infekcji – nadir. Wartość limfocytów T CD4 u osoby niezakażonej wynosi pomiędzy 450 a 1600 komórek na mililitr krwi (kom/ μ l). Liczba komórek CD4

poniżej 200 kom/μl stanowi znaczące ryzyko wystąpienia chorób oportunistycznych, uszkodzeń neurologicznych i ośłepienia oraz wskazuje na zaawansowanie zakażenia do stadium AIDS (Ellis i in., 2011; Muñoz-Moreno i in., 2008; Seider i in., 2014). Istniejące obecnie leki nie są w stanie całkowicie wyeliminować wirusa HIV z organizmu. Zmniejszają natomiast szybkość, z jaką on się namnaża, dzięki czemu zapobiegają niszczeniu układu immunologicznego. U osób, które rozpoczęły leczenie późno, kiedy liczba komórek CD4 była na skrajnie niskim poziomie, odbudowa ich układu immunologicznego trwa najdłużej (Costagliola i in., 2014).

Zakłada się, że u starszych pacjentów przebieg choroby jest bardziej wyniszczający dla układu immunologicznego niż u młodszych zakażonych (Hong, Banks, 2015), a odbudowa zasobów komórek odporności CD4 trwa dłużej u starszych pacjentów niż u młodych (Appay i in., 2011). Jednak badania podłużne z udziałem pacjentów HIV+ są prowadzone rzadko i hipotezy te nie zostały jednoznacznie potwierdzone.

W niniejszej pracy podjęto próbę charakterystyki funkcjonowania poznawczego i jego uwarunkowań w zależności od wieku u osób HIV+ skutecznie leczonych antyretrowirusowo.

2.2. Badania w ramach projektu HARMONIA

Celem opisanej poniżej części projektu HARMONIA było porównanie funkcjonowania poznawczego młodszych i starszych mężczyzn zakażonych HIV efektywnie leczonych antyretrowirusowo oraz sprawdzenie, czy efekty wpływu czynników zakażenia HIV oraz wieku sumują się, czy też pozostają niezależne w odniesieniu do funkcji poznawczych¹.

2.2.1. Metoda

Uczestnicy badania

Do analiz włączono wyniki 95 osób HIV+ oraz 95 osób kontrolnych HIV seronegatywnych (HIV-) w wieku od 23 do 75 lat. Badanych podzielono na cztery podgrupy: Młodszą HIV+ (N = 47), Starszą HIV+ (N = 48) oraz

¹ Wyniki zaprezentowane w tym rozdziale stanowią część rezultatów przedstawionych w nieopublikowanej rozprawie doktorskiej Bogny Szymańskiej-Kotwicy. Rozprawa powstała w ramach omawianego projektu HARMONIA pod kierunkiem prof. dr hab. Emilii Łojek na Wydziale Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego, przy współpromotorstwie prof. dr hab. n. med. Andrzeja Horbana (Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie) oraz promotorstwie pomocniczym dr Natalii Gawron (Wydział Psychologii UW).

Młodsza HIV– (N = 38) i Starsza HIV– (N = 57). W skład podgrup Młodszych weszły osoby w wieku od 23 do 40 lat, natomiast Starszych – od 41 do 75 lat. Przyjęte kryterium podziału na podgrupy Młodsza i Starsza umożliwiło zachowanie odpowiedniej, proporcjonalnej liczebności w podgrupach. Porównanie omawianych grup pod względem demograficznym przedstawiono w tabeli 2.2.

TABELA 2.2. Dane dotyczące wieku i wykształcenia osób badanych z podziałem na podgrupy Młodsza vs. Starsza, HIV+ vs. HIV–

Podgrupy Młodsze				Podgrupy Starsze		
	HIV– M (SD)	M (SD) HIV+	t	HIV– M (SD)	HIV+ M (SD)	t
Wiek (lata)	31,4 (4,8)	32,0 (4,7)	–0,592	52,9 (7,7)	51,7 (9,4)	0,477
Wykształcenie (lata)	16,8 (2,2)	16,7 (2,5)	0,137	16,1 (3,0)	15,8 (2,9)	0,488

HIV– – osoby niezakażone HIV, HIV+ – osoby zakażone HIV; t – statystyka t-Studenta; M – średnia; SD – odchylenie standardowe.

Zgodnie z danymi zawartymi w tabeli 2.2 nie było istotnych różnic pomiędzy podgrupami młodszych i starszych uczestników badania.

Uczestnicy badania w większości reprezentowali populację mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami (ang.: *men who have sex with men* – MSM). W obu grupach pojawili się także mężczyźni niedeklarujący preferencji seksualnych MSM (HIV+ N = 8, HIV– N = 39).

Opis medyczny osób zakażonych HIV

Dane dotyczące charakterystyki klinicznej HIV+ mężczyzn biorących udział w badaniu przedstawiono z podziałem na wiek: zmienne immunologiczne i wirusologiczne (tabela 2.3), występowanie chorób współtowarzyszących (tabela 2.4) oraz częstości używanych schematów leków ARV (tabela 2.5).

Zgodnie z danymi zawartymi w tabeli 2.3 średnia najniższa wartość CD4 (nadir) wynosiła u badanych HIV+ więcej niż wartość graniczna według klasyfikacji CDC – 200 kom/μl, natomiast średnia wartość limfocytów T CD4 w okresie badania wynosiła powyżej 500 kom/μl niezależnie od grupy wiekowej. Ponadto w okresie badania wartość wirerii HIV–1 RNA u wszystkich badanych włączonych do analiz oscylowała na poziomie niewykrywalności laboratoryjnej. Dane te wskazują na immunologiczną i wirusologiczną skuteczność leczenia HAART. Ogółem badani HIV+ byli średnio zakażeni wcześniej niż przed sześciu laty, z czego wyraźną różnicę widać wśród osób HIV+ starszych. To samo zjawisko dotyczy długości leczenia HAART.

TABELA 2.3. Dane medyczne charakteryzujące uczestników zakażonych HIV

Zmienna		Grupa HIV+ Młodsza N = 47 M (SD)	Grupa HIV+ Starsza N = 48 M (SD)	Statystyka
Wartość limfocytów T CD4 (kom/ μ l)	Nadir	306,9 (115,3)	224,5 (164,4)	12 ,833**
	W okresie badania	597,9 (185,2)	574,6 (245,6)	10 ,521
Czas zakażenia HIV (lata)		3,8 (0,5)	9,1 (0,9)	535,5**
Czas od włączenia leczenia (lata)		2,9 (0,4)	7,2 (0,8)	567,0**
Najwyższa wartość HIV-1 (liczba kopii RNA/ μ l krwi)		253697,9 (85365,3)	169897,0 (28419,6)	1015,5

$p < 0,05$; ** $p < 0,01$; M – średnia; SD – odchylenie standardowe; nadir – najniższa wartość CD4;
¹ *t*-Studenta (pozostałe dane w kolumnie Statystyka odnoszą się do testu *U* Manna-Whitneya).

TABELA 2.4. Występowanie chorób współtowarzyszących wśród uczestników zakażonych HIV

Zmienna	Grupa HIV+ Młodsza N = 47 n (%)	Grupa HIV+ Starsza N = 48 n (%)	<i>chi</i> ²
Koinfekcja HIV/HCV	3 (25,0)	9 (75,0)	–
Zakażenie kiłą w przeszłości	24 (48,0)	26 (52,0)	0,092
Inne choroby przenoszone drogą płciową w przeszłości (STI) ¹	19 (76,0)	6 (24,0)	9,633*
Choroby oportunistyczne związane z AIDS ²	11 (47,8)	12 (52,2)	0,580

$p < 0,05$; ** $p < 0,01$; n (%) – liczba (procent).

¹ STI, takie jak: rzeżączka, chlamydia, kłkiciny kończyste, opryszczka narządów płciowych i/lub odbytu.

² Takie, jak: gruźlica, mykobakterioza, zakażenia grzybicze: pneumocystoza, kandydoza, kryptokokoza, zakażenia pasożytnicze: toksoplazmoza, kryptosporidioza, zakażenia wirusowe: HSV, cytomegalowirus, półpasiec, wirus Epsteina-Barr, zakażenia bakteryjne: bakteryjne zapalenie płuc, posocznica salmonellozowa.

Zgodnie z tabelą 2.4 ponad połowa badanych HIV+ miała w przeszłości zdiagnozowaną kiłę, niezależnie od przynależności do podgrupy wiekowej. Ponadto w obu grupach wiekowych występowało podobne rozprzestrzenienie przebytych chorób oportunistycznych wskazujących na AIDS. Seropoztywne

osoby badane, niezależnie od przebytych chorób w przeszłości, w okresie badania były w ogólnie dobrym stanie zdrowia, bez żadnej aktualnie aktywnej choroby somatycznej lub psychicznej.

TABELA 2.5. Schematy leczenia wysoce aktywną terapią antyretrowirusową (HAART) stosowaną w grupach HIV+ Młodszej i Starszej

Schemat leczenia	Grupa HIV+ Młodsza N = 47 (%)	Grupa HIV+ Starsza N = 48 (%)	χ^2
2NRTI+1PI	27 (50.9)	26 (49.1)	2,54*
2NRTI+1NNRTI	13 (59.1)	9 (40.9)	
Inne	7 (35.0)	13 (65.0)	

* $p > 0,05$; schematy leczenia: 2NRTI – dwa nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy; 1PI – jeden inhibitor proteazy; 2NNRTI – dwa nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy; inne – inhibitory integrazy oraz schematy niestandardowe.

Charakterystyka neuropsychologiczna według kryteriów Frascati

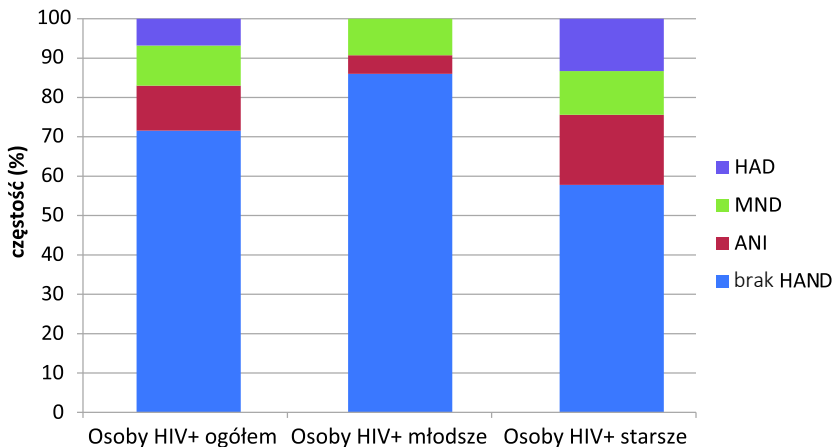
Wśród 28% wszystkich badanych w grupie HIV+ rozpoznano zaburzenia obejmujące spektrum HAND według kryteriów Frascati (wykres 2.1).

Wystąpiły znamienne dysproporcje w rozpowszechnieniu zespołu HAND w obu podgrupach wiekowych ($\chi^2 = 8,640$; $p < 0,001$). U prawie 5% osób z podgrupy Młodszej HIV+ poziom zaburzeń odpowiadał stadium ANI, a u 9% – MND. W podgrupie tej nie było osób HIV+, których wyniki kwalifikowałyby je do stadium HAD. Trudności poznawcze o charakterze HAND wystąpiły natomiast aż u 42% osób HIV+ z podgrupy Starszej: na poziomie łagodnym (ANI) – u blisko 18%, umiarkowanym (MND) – u 11%, oraz głębokim (HAD) – u 13%.

Metody badania

Do badania funkcji poznawczych wykorzystano następującą baterię wystandaryzowanych testów neuropsychologicznych i metod eksperymentalnych:

- *Kalifornijski Test Uczenia się Językowego* (CVLT; pol. adaptacja – Łojek, Stańczak, 2010); wskaźniki: Lista A, Zadania 1–5 – poprawne: (CVLT-1), Odtwarzanie Swobodne po Krótkim Odroczeniu – poprawne (CVLT-2), Odtwarzanie Swobodne po Długim Odroczeniu – poprawne (CVLT-3).
- *Zadanie Uczenia się Wzrokowo-Przestrzennego Corsiego* (*Corsi Block – Tapping Task* lub *Visual Memory Span – VMS*) (Corsi, 1972), liczba poprawnych odtworzeń Wprost (VMS-Wprost) i Wspak (VMS-Wspak).



Rycina 2.1. Częstość występowania zaburzeń wg klasyfikacji HAND – zaburzeń neuropoznawczych związanych z HIV (*HIV Associated Neurocognitive Disorders*) wśród badanych osób zakażonych HIV (HIV+)

brak HAND – brak zmian neuropsychologicznych specyficznych dla HAND; ANI – asymptomatyczne zmiany neuropsychologiczne; MND – łagodne zaburzenia neuropsychologiczne; HAD – demencja związana z HIV.

- *Skale Inteligencji Wechslera dla Dorosłych* – WAIS-R (PL) (pol. adaptacja – Brzeziński i in., 2004), testy Powtarzanie Cyfr wprost (PC-Wprost) i wspak (PC-Wspak) oraz Słownik – Liczba Poprawnych Odpowiedzi (WAIS-R S).
- *Test Sortowania Kart z Wisconsin* (*Wisconsin Card Sorting Test* – WCST) (pol. adaptacja – Jaworowska, 2002) do pomiaru rozumowania abstrakcyjnego i funkcji wykonawczych. W analizach wzięto pod uwagę wyniki w następujących wskaźnikach:
 - Liczba Zaliczonych Kategorii (WCST-1) jako miarodajny wskaźnik funkcjonowania intelektualnego;
 - Procent Błędów Persewacyjnych (WCST-2) odzwierciedlający nagromadzenie błędów persewacyjnych w teście;
 - Odpowiedzi Pojęciowe (WCST-3) jako miara wglądu w strategię poprawnego sortowania, funkcjonowania możliwości wykonawczych;
 - Liczba Błędów Ogółem (WCST-4) dla dodatkowego odzwierciedlenia funkcjonowania intelektualnego.
- *Kolorowy Test Połączeń* (CTT, część pierwsza – CTT-1, część druga – CTT-2) (pol. adaptacja: Łojek, Stańczak, 2012).
- *Test Płynności Figuralnej Ruffa* (RFFT) (pol. adaptacja: Łojek, Stańczak, 2005), wskaźniki: Połączenia Unikalne (RFFT-PU) i Błędy Persewacyjne (RFFT-BP).

- Wersja eksperymentalna *Testu Fluencji Słownej* (TFS) (por. Szepietowska, Gawda, 2011) do mierzenia płynności fonetycznej (TFS-F) oraz semantycznej (TFS-S).
- *Test Wkładania Kolečków* (GPT; por. Łojek, 2001), wskaźniki: czas w sekundach wkładania kołeczków ręką dominującą (GPT-D) i niedominującą (GPT-ND).

Metody analiz statystycznych

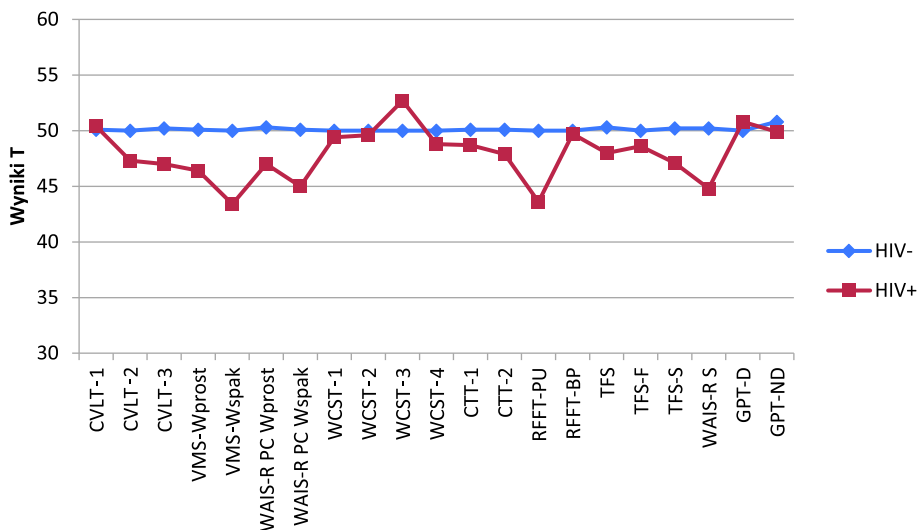
W niniejszej pracy wykorzystano statystyki opisowe dla szczegółowego scharakteryzowania klinicznego osób badanych, natomiast na kolejnym etapie analiz zamieniono wyniki surowe na wyniki przeliczone T ($M = 50$, $SD = 10$) i zweryfikowano normalność rozkładów wyników w badanych próbach. Dla porównania dwóch grup niezależnych użyto testu parametrycznego t -Studenta, natomiast test nieparametryczny U Manna-Whitneya dla zmiennych niespełniających założeń o normalności rozkładu. Na dalszym etapie porównano wyniki badań czterech grup, wykorzystując jednoczynnikową analizę ANOVA z zastosowaniem testów *post hoc* Tukeya.

Pogłębioną analizę wpływu zakażenia HIV i wieku oraz interakcje tych czynników w odniesieniu do sprawności poznawczej wykonano w serii regresji liniowych. Do tej części analiz wybrano wyniki 95 osób zdrowych i 91 osób HIV+, u których wiramia w momencie badania wyniosła < 60 kopii RNA wirusa na mililitr (μl) surowicy. W pierwszej kolejności analizowano oddzielne efekty zakażenia i wieku. W każdym modelu czynnikami były zakażenie HIV (jako zmienna dychotomiczna) oraz wiek (zmienna ciągła), zmiennymi zależnymi były wyniki w testach neuropsychologicznych, a wyniki w teście Słownik z WAIS-R(PL) były kowariantem, co pozwoliło kontrolować wpływ wykształcenia na wyniki analiz. Efekty interakcyjne analizowano oddzielnie w makro PROCESS wersja 3 (Hayes, 2013). Celem tych analiz było sprawdzenie, czy wiek znacząco moderował wpływ zakażenia na sprawność funkcji poznawczych. W każdym modelu HIV był dychotomiczną zmienną niezależną, wiek był zmienną moderującą (W), wyniki w Słowniku z WAIS-R(PL) były kowariantem, a zmiennymi zależnymi były wyniki w poszczególnych testach neuropsychologicznych. Analizy wykonano w modelu 1 z 5000 prób bootstrapowych i 95% przedziałem ufności i centrowaniem wokół średniej (Gawron i in., 2019). W analogiczny sposób sprawdzono niezależny i interakcyjny wpływ na funkcjonowanie poznawcze wieku oraz parametrów klinicznych – nadir CD4, CD4 podczas badania, najwyższej odnotowanej wiramii, czasu od diagnozy HIV, czasu stosowania HAART. W analizach interakcji zmienne kliniczne były zmienną niezależną, wiek był zmienną moderującą (W), a wyniki w teście Słownik stanowiły kowariant. Ze względu na rozkład wyników odbiegający od rozkładu normalnego zrezygnowano z analizowania wiramii.

Wszystkie analizy wykonano w pakiecie IBM SPSS Statistics wersja 24. Efekty małe nie są raportowane ($R^2 < 0,1$, zmiana $R^2 < 0,1$ zmiana R^2 dzięki interakcji $< 0,1$).

2.2.2. Wyniki

Na pierwszym etapie analiz porównano wyniki uzyskane przez osoby HIV+ oraz HIV- w testach neuropsychologicznych. Rycina 2.2 przedstawia wyniki przeliczone T, jakie uzyskały osoby w tych grupach w zmiennych z testów poznawczych.



Rycina 2.2. Wyniki przeliczone T testów poznawczych uzyskane przez osoby zakażone HIV (HIV+) oraz osoby niezakażone (HIV-)

CVLT – *Kalifornijski Test Uczenia się Językowego*: 1 – Lista A, Zadania 1–5 – poprawne, 2 – Odtwarzanie Swobodne po Krótkim Odroczeniu – poprawne, 3 – Odtwarzanie Swobodne po Długim Odroczeniu – poprawne; VMS – *Zadanie Zapamiętywania Wzrokowo-Przestrzennego Wprost i Wspak*; WAIS-R – *Skale Inteligencji Wechslera dla Dorosłych, wersja zrewidowana*: PC – Powtarzanie Cyfr Wprost i Wspak; WCST – *Test Sortowania Kart z Wisconsin*: 1 – Liczba Zaliczonych Kategorii, 2 – Procent Błędów Perseweracyjnych, 3 – Odpowiedzi Pojęciowe, 4 – Liczba Błędów Ogółem; CTT – *Kolorowy Test Połączeń*, 1 – część pierwsza, 2 – część druga; RFFT – *Test Płynności Figuralnej Ruffa*, PU – Połączenia Unikalne, BP – Błędy Perseweracyjne; TFS – *Test Fluencji Słownej*, F – część fonetyczna, S – część semantyczna; WAIS-R S – Słownik; GPT – *Test Wkładania Kolečków*, D – wkładanie ręką dominującą, ND – wkładanie ręką niedominującą.

Zgodnie z wykresem na rycinie 2.2 wyniki w wielu testach wskazywały na bardzo zbliżony poziom funkcjonowania poznawczego osób HIV+ i HIV-. Zaobserwowano nawet istotną różnicę w wynikach odnoszących się do miary funkcji wykonawczych na korzyść osób HIV+. Pomiar wglądu w strategię poprawnego sortowania był wyższy u osób zakażonych w porównaniu z osobami seronegatywnymi (WCST-3, $p < 0,05$).

Jednak o istotnych trudnościach poznawczych zakażonych HIV uczestników badania świadczą rezultaty części miar odnoszących się do: procesów odtwarzania informacji z pamięci długotrwałej (CVLT-3, $p = 0,05$), uwagi złożonej i pamięci operacyjnej (VMS-Wprost, $p < 0,05$; VMS-Wspak, $p < 0,001$; WAIS-R PC Wprost, $p < 0,05$; WAIS-R PC Wspak, $p < 0,001$), płynności figuralnej (RFFT PU, $p < 0,001$) oraz funkcji językowo-intelektualnych (WAIS-R S, $p < 0,001$). Relatywnie największe trudności powstały przy powtarzaniu wspak ciągów wskaźowanych klocków bądź ciągów odtwarzanych cyfr (VMS, WAIS-R PC).

Tabela 2.6. przedstawia wyniki surowe w testach poznawczych, jakie uzyskały osoby HIV+ i HIV- w podgrupach Młodszej i Starszej.

TABELA 2.6. Wyniki testów poznawczych uczestników zakażonych (HIV+) i zdrowych (HIV-) w podziale na podgrupy Młodszą i Starszą.

Zmienna	Grupy Młodsze		Grupy Starsze		F	Istotne różnice
	HIV- (N = 37)	HIV+ (N = 43)	HIV- (N = 54)	HIV+ (N = 45)		
CVLT-1	58,7 (8,0)	59,9 (8,7)	52,2 (8,3)	50,5 (9,6)	13,500***	1,2 > 3,4
CVLT-2	12,5 (2,4)	12,6 (2,7)	11,4 (2,5)	12,6 (2,7)	10,083***	1,2,4 > 3
CVLT-3	13,1 (2,2)	13,0 (2,4)	12,2 (2,3)	10,7 (2,8)	9,548***	1,2,3 > 4
VMS-Wprost	9,5 (1,8)	8,7 (2,0)	8,7 (1,8)	8,0 (1,9)	4,714*	1 > 4
VMS-Wspak	9,2 (1,7)	7,9 (1,5)	8,5 (1,8)	7,3 (2,0)	9,360***	1 > 2,4; 3 > 4
WAIS-R PC-Wprost	6,9 (1,6)	6,2 (1,9)	6,5 (1,9)	6,0 (1,9)	2,222	–
WAIS-R PC-Wspak	7,7 (2,5)	5,9 (1,9)	6,5 (2,6)	5,3 (1,6)	8,876***	1 > 2,3,4; 3 > 4
WCST-1	5,7 (1,0)	5,5 (1,2)	5,1 (1,6)	5,0 (1,4)	2,049	–
WCST-2	9,7 (5,1)	11,9 (6,0)	14,2 (10,9)	13,5 (6,3)	2,988*	1 < 3
WCST-3	63,0 (8,0)	66,2 (8,8)	61,6 (13,1)	64,2 (8,8)	1,866	–
WCST-4	17,7 (15,3)	23,0 (15,4)	28,2 (20,6)	29,6 (17,8)	4,027**	1 < 3,4
CTT-1	35,5 (16,2)	38,4 (14,1)	46,7 (15,1)	50,5 (21,0)	7,821***	1 < 3,4; 2 < 4

TABELA 2.6. cd.

CTT-2	68,2 (20,8)	77,0 (29,6)	93,1 (29,2)	102,0 (42,3)	10,176***	1 < 3,4; 2 < 4
RFFT-PU	109,3 (27,0)	89,5 (22,4)	92,0 (20,4)	78,0 (29,0)	11,683***	1 > 2,3,4; 3 > 4
RFFT-BP	6,1 (4,3)	6,1 (5,6)	9,4 (9,6)	10,4 (10,5)	3,460*	2 < 4†
TFS	120,1 (25,3)	117,7 (24,8)	119,2 (24,8)	110,2 (25,0)	1,522	–
TFS-F	52,5 (13,5)	51,9 (13,8)	54,0 (13,1)	51,3 (13,9)	0,410	–
TFS-S	67,6 (16,0)	65,9 (13,9)	65,1 (15,5)	58,6 (13,2)	3,250*	1 > 4
WAIS-R S	47,2 (7,9)	43,2 (9,2)	45,7 (8,7)	40,4 (8,8)	5,332**	1,3 > 4
GPT-D	67,4 (12,5)	61,4 (8,5)	68,1 (10,8)	72,3 (18,8)	5,461**	2 < 4
GPT-ND	70,0 (10,4)	69,2 (9,4)	78,9 (14,3)	79,0 (20,0)	6,682***	1 < 3,4; 2 < 3

CVLT – *Kalifornijski Test Uczenia się Językowego*: 1 – Lista A, Zadania 1–5 – poprawne, 2 – Odtwarzanie Swobodne po Krótkim Odroczeniu – poprawne, 3 – Odtwarzanie Swobodne po Długim Odroczeniu – poprawne; VMS – Zadanie Zapamiętywania Wzrokowo-Przestrzennego Wprost i Wspak; WAIS-R – *Skale Inteligencji Wechslera dla Dorosłych*, wersja zrewidowana: PC – Powtarzanie Cyfr Wprost i Wspak; WCST – *Test Sortowania Kart z Wisconsin*: 1 – Liczba Zaliczonych Kategorii, 2 – Procent Błędów Perseweracyjnych, 3 – Odpowiedzi Pojęciowe, 4 – Liczba Błędów Ogółem; CTT – *Kolorowy Test Połączeń*, 1 – część pierwsza, 2 – część druga; RFFT – *Test Płynności Figuralnej Ruffa*, PU – Połączenia Unikalne, BP – Błędy Perseweracyjne; TFS – *Test Fluencji Słownej*, F – część fonetyczna, S – część semantyczna; WAIS-R S – test Słownik z WAIS-R; GPT – *Test Wkładania Kołeczków*, D – ręka dominująca, ND – ręka niedominująca; M – średnia, SD – odchylenie standardowe; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; † $p < 0,06$.

Analiza wyników czterech grup podzielonych ze względu na status serologiczny i wiek ujawniła liczne różnice pomiędzy grupami. Jak pokazuje tabela 2.6, wyniki osób młodych HIV+ były istotnie obniżone w odniesieniu do młodszej grupy kontrolnej w trzech wymiarach odnoszących się do uwagi, pamięci operacyjnej i orientacji wzrokowo-przestrzennej (VMS-Wspak, $p < 0,001$; WAIS-R PC-Wspak, $p < 0,001$; RFFT PU, $p < 0,001$). Pozostałe testy nie różnicowały obu młodszych grup. Rezultaty starszych osób HIV+ okazały się znacząco niższe w porównaniu ze starszą grupą osób zdrowych w sześciu obszarach poznawczych, związanych m.in. z uczeniem się i pamięcią, orientacją wzrokowo-przestrzenną oraz zdolnościami językowymi (CVLT-2, $p < 0,001$; CVLT-3, $p < 0,001$; VMS-Wspak, $p < 0,001$; WAIS-R PC-Wspak, $p < 0,001$; RFFT PU, $p < 0,05$; WAIS-R S, $p < 0,01$). W pozostałych testach poznawczych badani z obu starszych grup uzyskali zbliżone wyniki. Inne różnice międzygrupowe ujawniły ogólnie większą efektywność poznawczą osób młodszych w odniesieniu do starszych, niezależnie od statusu serologicznego. Zjawisko to było szczególnie zauważalne w miarach

uczenia się i pamięci (CVLT-1, $p < 0,001$), uwagi złożonej i funkcji wykonawczych (CTT-1, $p < 0,001$; CTT-2, $p < 0,001$) oraz szybkości psychomotorycznej (GP-D, $p < 0,01$; GP-ND, $p < 0,001$). W kilku zadaniach poznawczych nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie rozbieżności między badanymi grupami. Dotyczyło to mniej złożonych miar uwagi (WAIS-R PC-Wprost), myślenia kategorialnego (WCST-1, WCST-3) oraz fluencji słownej (TFS, szczególnie w aspekcie fonetycznym).

W następnej kolejności sprawdzono istotność wpływu czynników zakażenia HIV oraz wieku na funkcje poznawcze mierzone wynikami w poszczególnych testach poznawczych. W tabeli 2.7 zestawiono istotne wyniki tych pomiarów wy-

TABELA 2.7. Wyniki analizy istotności wpływu zakażenia HIV i wieku na wykonanie testów neuropsychologicznych w grupach HIV+ i HIV–

Zmienna	HIV		Wiek			
	β	p	β	p	Skorygowane R^2	p
VMS-Wprost	–,168	< ,02	–,265	< ,001	,137	< ,001
VMS-Wspak	–287	< ,001	–238	< ,001	,207	< ,001
WAIS-R PC-Wspak	–239	< ,001	–192	,005	,184	< ,001
CTT-1	,042	,557	,370	< ,001	,148	< ,001
CTT-2	,069	,310	,435	< ,001	,222	< ,001
RFFT-PU	–242	< ,001	–289	< ,001	,210	< ,001
WCST-2	–010	,878	,273	< ,001	,231	< ,001
WCST-3	–003	,969	–253	< ,001	,186	< ,001
CVLT-1	,052	,427	–	< ,001	,268	< ,001
CVLT-2	–	,333	–338	< ,001	,169	< ,001
CVLT-3	–098	,161	–299	< ,001	,168	< ,001
GPT-D	–125	,085	,292	< ,001	,110	< ,001
GPT-ND	–098	,157	,383	< ,001	,180	< ,001

Wartości skorygowanego R^2 w każdym wypadku dotyczą całego modelu regresji.

VMS – Zadanie Zapamiętywania Wzrokowo-Przestrzennego Wprost i Wspak; WAIS-R – Skale Inteligencji Wechslera dla Dorosłych, wersja zrewidowana: PC – Powtarzanie Cyfr Wspak; CTT – Kolorowy Test Połączeń, 1 – część pierwsza, 2 – część druga; RFFT – Test Płynności Figuralnej Ruffa, PU – Połączenia Unikalne; WCST – Test Sortowania Kart z Wisconsin: 2 – Procent Błędów Perseweracyjnych, 3 – Odpowiedzi Pojęciowe; CVLT – Kalifornijski Test Uczenia się Językowego: 1 – Lista A, Zadania 1–5 – poprawne, 2 – Odtwarzanie Swobodne po Krótkim Odroczeniu – poprawne, 3 – Odtwarzanie Swobodne po Długim Odroczeniu – poprawne; GPT – Test Wkładania Koleczków: D – wkładanie ręką dominującą, ND – wkładanie ręką niedominującą, D-1 – wyjmowanie ręką dominującą, ND-1 – wyjmowanie ręką niedominującą.

konane metodą analizy regresji. W analizach zastosowano poprawkę Bonferroniego dla porównań wielokrotnych, a poziom istotności ustalono na $p = 0,002$.

Sam czynnik wieku istotnie wpływał na osłabienie wykonania wszystkich testów we wszystkich analizowanych wskaźnikach. Czynnik zakażenia HIV wiązał się z pogarszeniem rezultatów w teście niewerbalnej pamięci operacyjnej VMS Wspak, Wspak oraz Powtarzaniu Cyfr z WAIS-R (PL) oraz z mniejszą płynnością niewerbalną wyrażoną liczbą tworzenia unikalnych wzorów w RFFT. Nie wykazano wpływu interakcyjnego HIV i wieku na wyniki zastosowanych testów neuropsychologicznych.

Kolejne pomiary wykonano w celu sprawdzenia istotności wpływu wieku oraz zmiennych klinicznych na wyniki w testach neuropsychologicznych. Analizy regresji zostały przeprowadzone po korekcie Bonferroniego, przyjmując tu poziom istotności $p = 0,0016$. Badano wpływ następujących zmiennych klinicznych: wartość CD4 nadir i w okresie badania, długość zakażenia i leczenia antyretrowirusowego. Zgodnie z uzyskanymi wynikami wiek istotnie modelował zależność między długością leczenia a szybkością wkładania kołeczków w GPT ręką niedominującą ($F(1,78) = 15,070$, $p < 0,0002$, zmiana $R^2 = ,11$, $b = 0,006$, $t(78) = 3,88$, $p < 0,0005$). Moderacja była istotna u osób HIV+ w wieku powyżej 53,1 lat ($b = 0,101$, $t(78) = 3,463$, $p < 0,001$) w taki sposób, że wraz z długością HAART wydłużał się czas wykonania zadania. Była to jedyna istotna zależność w tych pomiarach.

2.3. Podsumowanie

W tym rozdziale podjęto próbę charakterystyki funkcjonowania poznawczego mężczyzn zakażonych HIV, podzielonych na grupę w młodszym i starszym wieku, skutecznie leczonych przeciwwirusowo. Analizowano dane osób o dodatnim i ujemnym statusie serologicznym w podziale ze względu na wiek, dobranych pod względem demograficznym i klinicznym. Wykazano, że przewlekła infekcja wiąże się z osłabieniem funkcjonowania poznawczego. Ponadto zilustrowano efekt wieku i zakażenia w odniesieniu do procesów poznawczych.

Wśród badanych uczestników częstość występowania zaburzeń neuropsychologicznych według klasyfikacji HAND (Antinori i in., 2007) dotyczyła 28% pacjentów. U osób zakażonych objawy zaliczające się do kategorii ANI występowały u 11%, MND – 10%, HAD – 7%. Mimo to zdecydowana większość badanych HIV+ (72%) nie prezentowała cech zaburzeń HAND. W innym badaniu o analogicznych kryteriach doboru uczestników, w którym porównywano wyniki mężczyzn HIV+ i HIV–, badacze wykazali występowanie objawów HAND u ponad 42% badanych HIV+, z czego stadium ANI występowało u 7,7%, MND – 23,3%, HAD – 11,2% (Cysique i in., 2011). Simoni i współ-

pracownicy (2010) donoszą, że w badaniu osób zakażonych z niewykrywalną wirusową HIV-1 RNA część pacjentów (27%) uskarżała się na występowanie trudności poznawczych. W tej grupie badanych rozpowszechnienie HAND wynosiło 84% (ANI – 24%, MND – 52%, HAD – 8%). Wśród osób, które nie zgłaszały żadnych trudności poznawczych, objawy HAND potwierdzono u 64% badanych (ANI – 60%, MND – 4%, HAD – 0%).

Bardziej szczegółowe analizy porównawcze wykazały, że funkcjonowanie w zakresie wielu domen poznawczych u osób HIV+ pozostało na porównywalnym poziomie z osobami zdrowymi. Jednak mimo skutecznego leczenia ARV zakażeni uczestnicy uzyskali niższe wyniki w wymiarach poznawczych odnoszących się do procesów odtwarzania informacji z pamięci długotrwałej, uwagi złożonej i pamięci operacyjnej, płynności figuralnej, myślenia pojęciowego oraz funkcji językowo-intelektualnych. Wyniki te są zgodne z raportowanymi przez innych autorów. Simoni i inni (2010) wykazali, że pacjenci bez wykrywalnej wirusowej HIV-1 RNA ze zdiagnozowanymi zaburzeniami poznawczymi uzyskują niższe wyniki w testach poznawczych weryfikujących, zdaniem autorów, zarówno zdolności korowe: orientację, pamięć werbalną, umiejętności językowe i praktyczne, jak i podkorowe: czas reakcji, szybkość motoryczną i przetwarzania informacji, pamięć wzrokowo-przestrzenną, koncentrację uwagi. Inni badacze (Towgood i in., 2012), którzy prowadzili podobne obserwacje na grupie osób HIV+ i HIV– dobranych socjodemograficznie, odnotowali różnice jedynie w wymiarze odnoszącym się do odtwarzania treści z pamięci wzrokowo-przestrzennej. Oznacza to, że u osób skutecznie leczonych antyretrowirusowo nie zarejestrowano istotnych zmian poznawczych poza funkcjonowaniem pamięci wzrokowo-przestrzennej. Becker i współpracownicy (2004) także wykazali dysproporcję między grupami różniącymi się ze względu na status serologiczny. Blisko 44% osób zakażonych prezentowało deficyty myślenia oraz obniżenie zdolności pamięciowych w porównaniu z osobami HIV– (5%). Badacze udowodnili, że u osób HIV+ występuje trzykrotnie wyższe ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych niż u osób zdrowych.

W przeprowadzonych przez nas analizach widoczne są liczne różnice w wynikach testów poznawczych zarówno u młodszych, jak i starszych osób seropozytywnych w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród osób młodszych HIV+ występowały trudności głównie w zakresie pamięci operacyjnej i orientacji wzrokowo-przestrzennej. W rumuńskiej kohorcie osób młodych zakażonych wirusem HIV (n = 49) udowodniono większe rozpowszechnienie deficytów poznawczych niż u osób zdrowych (59,1% vs. 10%). Deficyty te dotyczyły funkcji wykonawczych i motorycznych (Ene i in., 2014). Według przeprowadzonych na potrzeby tego opracowania analiz u osób starszych HIV–dodatnich komplikacje poznawcze miały wyraźnie szerszy zakres. Dotyczyły miar związanych z funkcjami uczenia się i pamięci, uwagi, orientacji wzrokowo-przestrzennej oraz

zdolności językowych. Becker i inni (2004) także udowodnili wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych u starszych zakażonych, które w jego pracy demonstrowane były poprzez niższe wyniki w zakresie pamięci, zdolności wzrokowo-przestrzennych, płynności językowej i funkcji wykonawczych.

Inne porównanie sprawności wykonania testów neuropoznawczych przez osoby HIV+ młodsze i starsze dopasowane demograficznie wykazały, że osoby starsze charakteryzowała większa utrata zasobów pamięci werbalnej i wizualnej, obniżenie płynności językowej i szybkości psychoruchowej w porównaniu z osobami młodszymi (Sacktor i in., 2007). Dane te są zbliżone do wyników przedstawionych w niniejszym opracowaniu.

Według zaprezentowanych analiz można stwierdzić, iż u zakażonych osób młodych widoczne są dyskretne zmiany poznawcze, natomiast starszy wiek osób HIV+ wiąże się z większym nasileniem i zakresem trudności poznawczych. Dokładniejsze obliczenia nie wykazały interakcyjnego wpływu HIV i wieku na wyniki zastosowanych w tym opracowaniu testów neuropsychologicznych. Zatem wyniki badania wskazują, że efekty HIV oraz wieku na wykonanie testów poznawczych w analizowanej próbie pozostają niezależne. Rezultat ten jest spójny z innymi badaniami poświęconymi temu zagadnieniu (Ances i in., 2012; Cysique i in., 2011; Valcour i in., 2011). Wszyscy autorzy badań przekrojowych podkreślają jednak, że niekorzystny wpływ starszego wieku może być widoczny w badaniach podłużnych (Sacktor i in., 2010; Seider i in., 2014). Ponadto w niniejszym badaniu zaobserwowano istotną zależność między długością leczenia HAART a szybkością wykonania *Testu Wkładania Kuleczków*. Dłuższy czas leczenia HAART korelował z wolniejszym wykonaniem testu. Zależność była istotna jedynie w tym zadaniu oraz w tej, czyli starszej grupie wiekowej. Efekt ten powinien zostać potwierdzony w innych zadaniach mierzących sprawność ruchową, aby móc formułować bardziej gruntowne wnioski.

Podsumowując, zaprezentowane wyniki badania z jednej strony dowodzą, że u osób skutecznie leczonych antyretrowirusowo nadal są widoczne dyskretne deficyty neuropoznawcze. Jednak z drugiej strony wiele funkcji pozostało w badanych grupach – HIV+ i kontrolnej – na porównywalnym poziomie. Dotyczyło to mniej złożonych miar uwagi, myślenia kategoryjnego oraz fluencji słownej, szczególnie w aspekcie fonetycznym. Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy poziomem funkcji poznawczych a liczbą komórek CD4 i długością infekcji. Natomiast potwierdziło się nieobojętne znaczenie terapii antyretrowirusowej, szczególnie w grupie osób starszych, dłużej leczonych w odniesieniu do sprawności manualnej. Niemniej jednak wyniki mogą wskazywać na skuteczność leczenia HAART zarówno u osób młodszych, jak i starszych w odniesieniu do pozostałych funkcji poznawczych, najprawdopodobniej w wyniku zahamowania uszkodzeń związanych z namnażaniem się wirusa

w mózgu (Gelman, 2015; Hong, Banks, 2015). Rezultaty badania mogą zarazem być powiązane ze stopniem zaawansowania choroby, który był umiarkowany, a także z wysokim poziomem opieki wielospecjalistycznej w ośrodku leczącym. U większości pacjentów leczenie było rozpoczynane zgodnie ze światowymi i polskimi rekomendacjami eksperckimi, a stan zdrowotny pacjentów był monitorowany na comiesięcznych wizytach. Pacjenci w momencie badania nie przyjmowali substancji psychoaktywnych, nie byli w trakcie leczenia psychiatrycznego czy neurologicznego, nie leczyli się z powodu chorób oportunistycznych towarzyszących HIV ani innych chorób przenoszonych drogą płciową lub koinfekcji HIV/HCV. Była to też grupa mężczyzn wykształconych i zawodowo aktywnych. Uzyskane wyniki pokazują zatem funkcjonowanie w tak wyselekcjonowanej grupie pacjentów. Dobre funkcjonowanie neuropsychologiczne pacjentów skutecznie leczonych, bez współistniejących schorzeń, udokumentowano też w wielu innych pracach (Coban i in., 2017; Cohen i in., 2010; Sanford i in., 2017; Sheppard i in., 2015). Optymistyczne dane wskazują na to, że pacjenci bardziej zaawansowani wiekiem mogą także utrzymać dobry stan zdrowia i optymalny poziom funkcjonowania poznawczego (Crum-Cianflone i in. 2013; Cysique i in., 2011; McDonnell i in., 2014, Seider i in., 2014).

Ograniczeniem niniejszego badania jest niewątpliwie fakt, że pomiary funkcji neuropsychologicznych przeprowadzono tylko raz. W celu bardziej dokładnego oszacowania wpływu procesów starzenia się na funkcjonowanie poznawcze osób zakażonych byłoby wskazane zrealizować badania podłużne, szczególnie jeśli przyjmuje się fakt, że od pewnego wieku życia niekorzystne zmiany się nasilają czy przyspieszają.

Ciekawym zagadnieniem, które mogłoby być podjęte w kolejnych badaniach, jest sprawdzenie wpływu przebytych wcześniej chorób oportunistycznych i innych przenoszonych drogą płciową na funkcjonowanie umysłowe osób z HIV, szczególnie w starszym wieku. Wiadomo, że infekcje towarzyszące zakażeniu HIV zwiększają ryzyko chronicznego stanu zapalnego i związanych z nim niekorzystnych zmian w mózgu. Warto w dalszych obserwacjach sprawdzić, czy leczenie antyretrowirusowe chroni przed tymi zmianami, czy dodatkowo obciąża ośrodkowy układ nerwowy (Holt i in., 2012).

Bibliografia

- Ances, B.M., Ortega, M., Vaida, F., Heaps, J., Paul, R. (2012). Independent effects of HIV, aging, and HAART on brain volumetric measures. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 59(5), 469–477.
- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J., Brew, B., Byrd, D., Cherner, M., ... Wojna, V. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69(18), 1789–1799.
- Appay, V., Fastenackels, S., Katlama, C., Ait-Mohand, H., Schneider, L., Guihot, A., ... Sauce, D. (2011). Old age and anti-cytomegalovirus immunity are associated with altered T-cell reconstitution in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 25(15), 1813–1822.
- Becker, J.T., Caldararo, R., Lopez, O.L., Dew, M.A., Dorst, S.K., Banks, G. (1995). Qualitative features of the memory deficit associated with HIV infection and AIDS: Cross-validation of a discriminant function classification schema. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(1), 134–132.
- Becker, J.T., Lopez, O.L., Dew, M.A., Aizenstein, H.J. (2004). Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *AIDS*, 18, Suppl 1: S11–S18.
- Brzeziński, J., Gaul, M., Hornowska, E., Jaworowska, A., Machowski, A., Zakrzewska, M. (2004). *Skala Inteligencji D. Wechslera dla Dorosłych. Wersja zrewidowana – renormalizacja. WAIS-R (PL). Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Cardenas, V.A., Meyerhoff, D.J., Studholme, C., Kornak, J., Rothlind, J., Lampiris, H., ... Weiner, M.W. (2009). Evidence for ongoing brain injury in human immunodeficiency virus-positive patients treated with antiretroviral therapy. *Journal of Neuro-Oncology*, 15(4), 324–333.
- Cattie, J.E., Woods, S.P., Arce, M., Weber, E., Delis, D.C., Grant, I., HNRG Group (2012). Construct validity of the item-specific deficit approach to the California Verbal Learning Test (2nd ed) in HIV infection. *The Clinical Neuropsychologist*, 26(2), 288–304.
- Clark, U.S., Cohen, R.A. (2010). Brain dysfunction in the era of combination antiretroviral therapy: Implications for the treatment of the aging population of HIV-infected individuals. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 11(8), 884–900.
- Coban, H., Robertson, K., Krishnan, S., Wu, K., Bosch, R.J., Collier, A.C., Ellis, R.J. (2017). Impact of aging on neurocognitive performance in previously antiretroviral-naïve HIV-infected individuals on their first suppressive regimen. *AIDS*, 31(11), 1565–1571.
- Cohen, R.A., Harezlak, J., Schifitto, G., Hana, G., Clark, U., Gongvatana, A., ... the HIV Neuroimaging Consortium (2010). Effects of nadir CD4 count and duration of HIV infection on brain volumes in the HAART era. *Journal of Neuro-Oncology*, 16(1), 25–32.
- Corsi, P.M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*, 34(2-B), 891.
- Costagliola, D., Lacombe, J.M., Ghosn, J., Delaugerre, C., Pialoux, G., Cuzin, L., ... Delfraissy, J.F. (2014). CD4+ cell count recovery in naïve patients initiating cART, who achieved and maintained plasma HIV-RNA suppression. *Journal of the International AIDS Society*, 17(4), Supplement 3, 19481.
- Crum-Cianflone, N.F., Moore, D.J., Letendre, S., Pohlman Roediger, M., Eberly, L., Weintrob, A., ... Hale, B.R. (2013). Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology*, 80(4), 371–379.
- Cysique, L.A., Heaton, R.K., Kamminga, J., Lane, T., Gates, T.M., Moore, D.M., ... Brew, B.J. (2014). HIV-associated neurocognitive disorder in Australia: A case of a high-functioning and optimally treated cohort and implications for international neuroHIV research. *Journal of Neurovirology*, 20(3), 258–268.

- Cysique, L.A., Maruff, P., Bain, M.P., Wright, E., Brew, B.J. (2011). HIV and agedo not substantially interact in HIV-associated neurocognitive impairment. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(1), 83–89.
- Dawes, S., Suarez, P., Casey, C.Y., Cherner, M., Marcotte, T.D., Letendre, S., ... HNRC Group (2008). Variable patterns of neuropsychological performance in HIV-1 infection. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(6), 613–626.
- Ellis, R.J., Badiee, J., Vaidaa, F., Letendre, S., Heaton, R.K., Clifford, D., ... the Charter Group (2011). CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 25(14), 1747–1751.
- Ene, L., Franklin, D.R., Burlacu, R., Luca, A.E., Blaglosov, A.G., Ellis, R.J., ... Marcotte, T.D. (2014). Neurocognitive functioning in a Romanian cohort of young adults with parenterally acquired HIV-infection during childhood. *Journal of Neurovirology*, 20(5), 496–504.
- Gannon, P., Khan, M.Z., Kolson, D.L. (2011). Current understanding of HIV-associated neurocognitive disorders pathogenesis. *Current Opinion in Neurology*, 24(3), 275–283.
- Gawron, N., Choiński, M., Szymańska-Kotwica, B., Pluta, A., Sobańska, M., Egbert, A.R., ... Łojek, E. (2019). Effects of age, HIV, and HIV-associated clinical factors on neuropsychological functioning and brain regional volume in HIV+ patients on effective treatment. *Journal of Neurovirology*, 25(1), 9–21.
- Gelman, B.B. (2015). Neuropathology of HAND with suppressive antiretroviral therapy: Encephalitis and neurodegeneration reconsidered. *Current HIV/AIDS Reports*, 12, 272–279.
- Goodkin, K., Fernandez, F., Forstein, M., Miller, E.N., Becker, J.T., Douaihy, A., ... Singh, D. (2011). A perspective on the proposal for neurocognitive disorder criteria in DSM-5 as applied to HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychiatry (London)*, 1(5), 431–440.
- Hayes, A.F. (2013). *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-based Approach*. New York: Guilford.
- Heaton, R.K., Clifford, D.B., Franklin, D.R., Woods S.P., Ake, C., Vaida, F, the CHARTER Group (2010). HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy. *Neurology*, 75(23), 2087–2096.
- Holt, J.L., Kraft-Terry, S.D., Chang, L. (2012). Neuroimaging studies of the aging HIV-1-infected brain. *Journal of Neuro-Oncology*, 18(4), 291–302.
- Hong, S., Banks, W.A. (2015). Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications. *Brain, Behavior, and Immunity*, 45, 1–12.
- Hua, X., Boyle, C.P., Harezlak, J., Tate, D.F., Yiannoutsos, C.T., Cohen, R., ... the HIV Neuroimaging Consortium (2013). Disrupted cerebral metabolite levels and lower nadir CD4+ counts are linked to brain volume deficits in 210 HIV-infected patients on stable treatment. *Neuroimage Clinical*, 3, 132–142.
- Jaworowska, A. (2002). *Test Sortowania Kart z Wisconsin. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Küper, M.K., Rabe, S., Esser, E., Gizewski, E., Husstedt, I.W., Maschke, M., Obermann, M. (2011). Structural gray and white matter changes in patients with HIV. *Journal of Neurology*, 258, 1066–1075.
- Łojek, E. (2001). *Neuropsychologia osób zakażonych wirusem HIV i chorych na AIDS*. Warszawa: Oficyna Wydawnicza Medyk.
- Łojek, E., Bornstein, R.A. (2005). The stability of neurocognitive patterns in HIV infected men. Classification considerations. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27, 665–682.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2005). *Test Płynności Figuralnej Ruffa (RFFT). Polska adaptacja i normalizacja. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.

- Łojek, E., Stańczak, J. (2010). *Podręcznik do Kalifornijskiego Testu Uczenia się Językowego. Polska normalizacja*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2012). *Kolorowy Test Połączeń, wersja dla Dorosłych, CTT. Podręcznik. Polska normalizacja*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Marcott, T.D., Scott, J.C. (2009). Evolution of neuropsychological issues in HIV-1 Infection during the HAART era. W: K. Goodkin, P. Shapshak, A. Verma (red.), *The Spectrum of Neuro-AIDS Disorders. Pathophysiology. Diagnosis and Treatment* (s. 29–44). Washington: ASM Press.
- McCombe, J.A., Vivithanaporn, P., Gill, M.J., Power, C. (2013). Predictors of symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders in universal health care. *HIV Medicine*, 14(2), 99–107.
- McDonnell, J., Haddow, L., Daskalopoulou, M., Lampe, F., Speakman, A., Gilson, R., ... Rodger, A. (2014). Minimal cognitive impairment in UK HIV-positive men who have sex with men: Effect of case definitions and comparison with the general population and HIV-negative men. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 67(2), 120–127.
- Muñoz-Moreno, J.A., Fumaz, C.R., Ferrer, M.J., Prats, A., Negredo, E., Garolera, M., ... Clotet, B. (2008). Nadir CD4 cell count predicts neurocognitive impairment in HIV-infected patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 24(10), 1301–1307.
- Ogishi, M., Yotsuyanagi, H. (2018). Prediction of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) from three genetic features of envelope gp120 glycoprotein. *Retrovirology*, 15(120), 1–11.
- Ortega, M., Brier, M.R., Ances, B.M. (2015). Effects of HIV and combination antiretroviral therapy (cART) on cortico-striatal functional connectivity. *AIDS*, 29(6), 703–712.
- Państwowy Zakład Higieny (2021). Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. *Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce*. Pozyskano z: http://www.wld.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/index.htm.
- Pfefferbaum, A., Rogosa, D.A., Rosenbloom, M.J., Chu, W., Sassoon, S.A., Kemper, C.A., ... Sullivan, E.V. (2014). Accelerated aging of selective brain structures in HIV infection: A controlled, longitudinal MRI study. *Neurobiology of Aging*, 35(7), 1755–1768.
- Pluta, A., Wolak, T., Sobańska, M., Gawron, N., Egbert, A.R., Szymańska, B., ... Łojek, E. (2018). HIV and age underlie specific patterns of brain abnormalities and cognitive changes in high functioning patients. *Neuropsychology*, 33(3), 358–369.
- Rao, V.R., Riuz, A.P., Prasad, V.R. (2014). Viral and cellular factors underlying neuropathogenesis in HIV associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Research and Therapy*, 19(11), 1–13.
- Sacktor, N., Skolasky, R.L., Cox, C., Selnes, O., Becker, J.T., Cohen, B., ... the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) (2010). Longitudinal psychomotor speed performance in human immunodeficiency virus-seropositive individuals: impact of age and serostatus. *Journal of Neurovirology*, 16(5), 335–341.
- Sacktor, N., Skolasky, R.L., Selnes, O.A., Watters, M., Poff, P., Shiramizu, B., ... Valcour, V. (2007). Neuropsychological test profile differences between young and old human immunodeficiency virus – positive individuals. *Journal of Neurovirology*, 13(3), 2013–2209.
- Sanford, R., Fernandez Cruz, A.L., Scott, S.C., Mayo, N.E., Fellows, L.K., Ances, B.M., Collins, D.L. (2017). Regionally specific brain volumetric and cortical thickness changes in HIV-infected patients in the HAART era. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 74(5), 563–570.
- Seider, T.R., Luo, X., Gongvatana, A., Devlin, K.N., de la Monte, S.M., Chasman, J.D., ... Cohen, R.A. (2014). Verbal memory declines more rapidly with age in HIV infected versus uninfected adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(4), 356–367.

- Simoni, S., Cavassini, M., Annoni, J.M., Rimbault, A.A., Bourquin, I., Schiffer, V., ... du Pasquier, R.A. (2010). Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*, 24(9), 1243–1250.
- Sheppard, D.P., Woods, S.P., Bondi, M.W., Gilbert, P.E., Massman, P.J., Doyle, K.L., the HIV Neurobehavioral Research Program Group (2015). Does older age confer an increased risk of incident neurocognitive disorders among persons living with HIV disease? *The Clinical Neuropsychologist*, 29(5), 656–677.
- Szepietowska, E.M., Gawda, B. (2011). *Ścieżkami fluencji słownej*. Lublin: Wydawnictwo UMCS.
- Towgood, K.J., Pitkanen, M., Kulasegaram, R., Fradera, A., Kumar, A., Soni, S., ... Kopelman, M.D. (2012). Mapping the brain in younger and older asymptomatic HIV–1 men: Frontal volume changes in the absence of other cortical or diffusin tensor abnormalities. *Cortex*, 48(2), 230–241.
- UNAIDS (2021). AIDSinfo. Pozyskano z: <https://www.unaids.org/en>.
- Vance, D.E., Fazeli, P.L., Dodson, J.E., Ackerman M., Telly, M., Appel, S.J. (2014). The synergistic effects of HIV diabetes and aging on cognition: Implications for practice and research. *Journal of Neuroscience Nursing*, 46(5), 292–305.
- Vazquez-Justo, E., Rodriguez Alvarez, M., Ferraces Otero, M. (2003). Influence of depressed mood on neuropsychologic performance in HIV–seropositive drug users. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 57(3), 51–258.
- Valcour, V., Paul, R., Neuhaus, J., Shikuma, C. (2011). The effects of age and HIV on neuropsychological performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(1), 190–195.
- 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.

Abstract**Neuropsychological functions in younger and older HIV-infected men**

The relationship between cognitive functions, age and the medical rates of infection was investigated in 95 HIV-positive (HIV +) men compared with a 95-person HIV- control group. The participants were divided into two groups: the younger (23-53 years of age) and the older (> 53-75 years of age). A comprehensive battery of neuropsychological tests was used. The results showed that both HIV infection and older age are associated with impaired cognitive abilities, mainly in the areas of memory, attention, learning and visual-spatial orientation. Older age in the HIV+ group was associated with lower efficiency of the attention, memory, executive and psychomotor functions. The elderly, HIV+ and treated longer with antiretroviral therapy, showed significantly reduced visual and motor skills. The above results suggest that despite the successful control of viral load due to HAART, there was a subtle but significant decline in cognitive functioning in HIV+ individuals. Age in connection with long duration of illness was particularly important for the impairment of cognitive performance.

Abstrakt**Funkcje neuropsychologiczne u młodszych i starszych mężczyzn zakażonych HIV**

Badano związek pomiędzy funkcjami poznawczymi a wiekiem oraz wskaźnikami medycznymi zakażenia u 95 mężczyzn zakażonych HIV (HIV+) w porównaniu z 95-osobową grupą kontrolną HIV-. Uczestników badania podzielono na młodszych (23-53 rok życia) i starszych (> 53-75 rok życia). Zastosowano obszerną baterię testów neuropsychologicznych. Wyniki wykazały, że zarówno zakażenie HIV, jak i starszy wiek wiążą się z osłabieniem zdolności poznawczych, głównie w sferze pamięci, uwagi, zdolności uczenia się oraz orientacji wzrokowo-przestrzennej. Starszy wiek u osób HIV+ łączył się z niższą sprawnością funkcji uwagi, pamięci, wykonawczych i osłabioną sprawnością psychomotoryczną. Osoby starsze HIV+ i dłużej leczone antyretrowirusowo wykazywały znacznie obniżoną sprawność wzrokowo-motoryczną. Powyższe rezultaty świadczą o tym, że pomimo skutecznej kontroli wirerii dzięki HAART u mężczyzn HIV+ odnotowano subtelne, ale istotne osłabienie funkcjonowania poznawczego. Wiek w powiązaniu z długim stażem chorobowym miał szczególnie istotne znaczenie dla obniżenia sprawności poznawczej.

Keywords: HIV infection, cognitive impairment, aging, length of therapy, HAART

Słowa kluczowe: zakażenie HIV, zaburzenia poznawcze, starzenie się, długość terapii, HAART

Jakość życia, nastrój i funkcjonowanie społeczne osób zakażonych HIV

Marta Sobańska

ORCID 0000-0003-4242-308X

Wydział Psychologii, Uniwersytet Warszawski

3.1. Wprowadzenie

Zastosowanie wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej HAART istotnie polepszyło stan zdrowia osób zakażonych HIV i znacznie wydłużyło ich życie. Jednocześnie efektywne leczenie postawiło pacjentów w nowej sytuacji: życia z przewlekłą chorobą, starzenia się z nią, długotrwałego leczenia i jego skutkami ubocznymi. Kolejne dekady przyniosły zainteresowanie badaczy wieloma zmiennymi psychicznymi i społecznymi, jak jakość życia, depresja, wsparcie społeczne czy aktywność społeczna, a w szczególności ich związkiem ze stanem zdrowia pacjentów.

Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia HRQoL (ang. *health-related quality of life*) to subiektywnie odczuwany przez jednostkę dobrostan fizyczny (somatyczny) i psychiczny (Sax, Gathe, 2005). Oddziałuje na niego wiele czynników, takich jak stan zdrowia, sytuacja rodzinna, zawodowa, wiek czy wykształcenie. W przypadku osób chorych istotny wpływ na odczuwaną jakość życia mają nasilenie objawów choroby, skutków ubocznych, skuteczność leczenia (Łojek, 2003). Badania pokazują, że u pacjentów zakażonych HIV HRQoL może być uwarunkowana wieloma czynnikami o charakterze demograficznym, społecznym, emocjonalnym, poznawczym lub związanymi z chorobą, jak np. czas jej trwania (Mohammed i in., 2021; przegląd: Sobańska, Bala, 2018). W przypadku niektórych z nich udało się potwierdzić wzajemne powiązania, np. zarówno wyższe wykształcenie, jak i aktywność zawodowa łączą się z lepszą jakością życia. W przypadku innych, np. wieku, brak jednoznacznie określonej natury związku z HRQoL: niektóre badania sugerują, że u osób starszych obniża się fizyczny aspekt jakości życia (Nojomi, Anbary, Ranjbar, 2008), ale inni badacze nie potwierdzają tej prawidłowości. Okazuje się także, że deklarowany

poziom HRQoL dodatnio koreluje z liczbą komórek CD4, a negatywnie z liczbą współwystępujących chorób oraz liczbą skutków ubocznych terapii HAART.

Badania pokazują, że zaburzenia depresyjne występują w infekcji HIV dwu-trzykrotnie częściej niż w populacji ogólnej (za: Suchacz, 2018), a występowanie depresji może dotyczyć nawet 80% pacjentów (Tate i in., 2003). Nasilenie objawów depresyjnych negatywnie koreluje z liczbą komórek CD4 i liczbą objawów chorobowych (Lyketsos i in., 1993), a także destrukcyjnie wpływa na deklarowaną jakość życia (Cook i in., 2002; Tran i in., 2018). Wielu autorów (np. Tran i in., 2018) sugeruje konieczność włączenia terapii depresji u osób zakażonych HIV w celu poprawy HRQoL oraz lepszego przestrzegania wskazań lekarskich dotyczących przyjmowania leków, co w konsekwencji może przełożyć się na polepszenie stanu zdrowia pacjentów.

Wsparcie społeczne jest to pomoc, na jaką może liczyć człowiek w trudnych sytuacjach ze strony swoich bliskich, tj. rodziny, przyjaciół, współpracowników (por. Sęk, Cieślak, 2021; Thoits, 1995). Pomoc ta może przyjąć formę wsparcia emocjonalnego (przekazania uczuć sympatii, troski, akceptacji, zainteresowania, miłości), informacyjnego (dostarczania informacji mających na celu poprawę zrozumienia sytuacji) lub instrumentalnego (pomocy w codziennych sprawach) (Bekele i in., 2013). Wcześniejsze badania pokazały, że im większe wsparcie społeczne deklarują badani, tym większa u nich liczba komórek CD4 (Persson i in., 2002), mniej objawów HIV (Ashton i in., 2005), lepsze przestrzeganie wskazań lekarskich dotyczących przyjmowania leków (Vyavaharkar i in., 2007), niższy poziom objawów depresyjnych (tamże), a lepsza jakość życia (Bekele i in., 2013; Gruszczyńska, Rzeszutek, 2019).

Okazuje się również, że wsparcie społeczne może przyczynić się u pacjentów zakażonych HIV do rozwijania prawidłowych nawyków, jak zdrowe odżywianie, aktywność fizyczna, unikanie stresu (Deichert i in., 2008) i w ten pośredni sposób oddziaływać na pozostałe zmienne psychospołeczne i medyczne.

Aktywność społeczna (czy też zaangażowanie społeczne) uważana jest za jeden z czynników ochraniających zdrowie fizyczne człowieka (Cohen, 2004). Wysoka aktywność społeczna w ciągu życia związana jest z lepszym poznawczym funkcjonowaniem, a nawet może stanowić czynnik ochronny przed wystąpieniem choroby Alzheimera (Fratiglioni i in., 2000). Aktywność społeczna w różny sposób bywa definiowana w badaniach naukowych. Kelly i inni (2017) opisują ją jako angażowanie się w aktywności z udziałem innych ludzi – spotkania z przyjaciółmi, udział w różnych wydarzeniach, praca jako wolontariusz. Z kolei według Zuelsdorff i współpracowników (2018) oznacza ona z jednej strony wsparcie społeczne, a z drugiej – słowne interakcje z ludźmi. Brakuje badań, które dotyczyłyby związku aktywności społecznej osób zakażonych HIV z ich stanem zdrowia czy jakością życia.

3.2. Badanie w ramach projektu HARMONIA

Celem badania była analiza zależności między wybranymi czynnikami psychospołecznymi oraz między tymi czynnikami a stanem zdrowia osób żyjących z HIV dobrze funkcjonujących i pozostających na terapii HAART. Skupiono się na analizie czterech czynników: jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia, nasileniu objawów depresji, satysfakcji z otrzymywanego wsparcia społecznego i aktywności społecznej rozumianej jako gotowość do udzielania wsparcia innym ludziom.

3.2.1. Metoda

Uczestnicy badania

Do analiz w omawianej części projektu zostały włączone wyniki tylko tych osób z programu HARMONIA-3, które wypełniły komplet kwestionariuszy dotyczących jakości życia, depresji, wsparcia społecznego i aktywności społecznej. W sumie było to 92 zdrowych mężczyzn oraz 85 pacjentów zakażonych HIV. W tabeli 3.1 znajdują się informacje dotyczące wieku, edukacji oraz miejsca zamieszkania uczestników badania.

TABELA 3.1. Porównanie wieku, lat edukacji oraz miejsca zamieszkania uczestników badania

	HIV+ (n = 85)		HIV- (n = 92)		<i>t</i> -Studenta/ <i>chi</i> ²
	M (SD)	Zakres	M (SD)	Zakres	
Wiek	42,03 (12,30)	23–75	43,93 (12,52)	23–69	1,02 n.i.
Lata formalnej edukacji	16,29 (2,76)	11–24	16,35 (2,72)	11–26	0,13 n.i.
Miejsce zamieszkania					
Wieś	2		5		5,04 n.i.
Miasto < 20 000 mieszkańców	0		2		
Miasto < 10 000 mieszkańców	2		6		
Miasto > 100 000 mieszkańców	81		79		

M – średnia, SD – odchylenie standardowe; n.i. – brak różnic istotnych statystycznie.

Jak widać, grupy nie różniły się pod względem wieku, lat formalnej edukacji ani miejsca zamieszkania.

W tabeli 3.2 przedstawiono informacje dotyczące zatrudnienia uczestników badania. Większość osób biorących udział w badaniu pracowała. Kilku mężczyzn z każdej grupy było bezrobotnych, kilku – studiowało. Istotnie więcej pacjentów zakażonych HIV w porównaniu z osobami zdrowymi żyło z renty lub emerytury.

TABELA 3.2. Porównanie uczestników badania pod względem zatrudnienia

	HIV+ (N = 85)	HIV- (N = 92)	χ^2
Osoby pracujące	64	77	10,73*
Bezrobotni	5	9	
Renciści/emeryci	13	2	
Studenci	2	4	

* $p = 0,013$

Większość osób zakażonych HIV deklarowała orientację homoseksualną. Z powodu trudności w rekrutowaniu zdrowych mężczyzn homoseksualnych w grupie kontrolnej znalazła się też podgrupa osób heteroseksualnych. Dane dotyczące deklarowanej orientacji seksualnej uczestników badania przedstawiono w tabeli 3.3.

TABELA 3.3. Porównanie uczestników badania pod względem deklarowanej orientacji seksualnej

	HIV+ (N = 85)	HIV- (N = 92)	χ^2
Osoby homoseksualne	74	51	25,49*
Osoby biseksualne	4	3	
Osoby heteroseksualne	7	38	

* $p < 0,001$

Grupy porównano również pod względem liczby miesięcy pozostawania w stałym związku. Okazało się, że zdrowi uczestnicy utrzymywali stałe związki istotnie dłużej niż pacjenci zakażeni HIV: 108 miesięcy (odchylenie standardowe SD = 155) v. 48 miesięcy (SD = 92), $t = 3,05$, $p = 0,003$.

Średnie tygodniowe spożycie alkoholu deklarowane przez osoby z grupy kontrolnej wyniosło $M = 4,76$ jednostki (odchylenie standardowe SD = 4,86) i było istotnie większe niż w grupie osób zakażonych HIV ($M = 2,81$, SD = 4,31; $t = 2,78$, $p = 0,006$). Weryfikacja prawdziwości danych dotyczących

rzeczywistego poziomu spożycia alkoholu przez obie grupy przekraczała możliwości omawianego projektu.

Opis medyczny osób zakażonych HIV

Charakterystyka medyczna osób zakażonych HIV znajduje się w tabeli 3.4.

TABELA 3.4. Charakterystyka medyczna osób zakażonych HIV (N = 85)

Zmienna	M (SD)	Zakres
Liczba lat od wykrycia infekcji	6,61 (5,92)	0–28
Najniższy poziom komórek CD4	263 (144)	0–629
Poziom komórek CD4 w trakcie badania	584 (221)	128–1455
Najwyższy poziom wirerii	223 402 (456 682)	40–3 393 254
Poziom wirerii w trakcie badania	231 (1733)	0–16 026
Liczba lat pozostawania na terapii HAART	5,25 (5,02)	0–19
Liczba lat leczenia w aktualnym schemacie terapii HAART	2,06 (1,81)	0–8

M – średnia, SD – odchylenie standardowe.

Pacjenci pozostawali na terapii HAART przynajmniej od dziesięciu miesięcy i tyle też wyniósł najkrótszy czas, który minął od wykrycia infekcji. Dziesięć osób było również nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV). Osoby te były pod pełną kontrolą lekarską w związku z tym dodatkowym zakażeniem. U żadnej osoby badanej HIV+ zakażenie HCV nie było w fazie aktywnej choroby.

Metody badania

Poniżej opisano samoopisowe metody kwestionariuszowe do pomiaru jakości życia, depresji, wsparcia i aktywności społecznej zastosowane w projekcie HARMONIA:

- *Kwestionariusz Opinii o Własnym Funkcjonowaniu* (PAOFI; Chelune i in., 1986, w adaptacji Łojek i in., na potrzeby omawianego projektu badań). W niniejszym badaniu analizowano następujące wskaźniki PAOFI: Wynik Ogólny (PAOFI-WO) oraz rezultaty podskal Pamięci (PAOFI-1), Języka i Komunikacji (PAOFI-2), Używania Dłoni (PAOFI-3), Funkcji Czuciowo-Percepcyjnych (PAOFI-4) oraz Innych Funkcji Poznawczych (PAOFI-5);
- *Skala Depresji* (CESD-R; pol. adaptacja Koziara 2016);

- *Kwestionariusz Wsparcia Społecznego* (SSQ, Sarason i in., 1987);
- *Kwestionariusz Aktywności Społecznej* (KAS, nieopublikowane narzędzie eksperymentalne, opracowane przez E. Łojek).

Metody analiz statystycznych

Dane przeanalizowano przy użyciu programu IBM SPSS, wersja 25. Do porównań średnich wyników między grupami niezależnymi zastosowano test *t*-Studenta. Jeśli nie zostało spełnione założenie o rozkładzie normalnym wyników, weryfikowane testem Kołomogorowa Smirnowa, wówczas korzystano z nieparametrycznego testu *U* Manna–Whitneya. Analizy korelacyjne wykonano przy użyciu statystyki *r*-Pearsona lub jej nieparametrycznego odpowiednika *rho*-Spearmana.

3.2.2. Wyniki

W pierwszym kroku analiz porównano średnie wyniki kwestionariuszy PAOFI i jego podskal, CESD-R, SSQ oraz KAS w obu grupach. Wyniki przedstawiono w tabeli 3.5.

TABELA 3.5. Statystyki opisowe wyników kwestionariuszy do oceny jakości życia, depresji, wsparcia społecznego oraz aktywności społecznej oraz wyniki porównań średnich wyników między grupami HIV+ i HIV–

Miara	HIV+ (N = 85)		HIV– (N = 92)		Test statystyczny
	M (SD)	Zakres	M (SD)	Zakres	
PAOFI-WO	138,72 (16,71)	99–166	139,12 (15,00)	88–167	<i>U</i> = 3847,5
PAOFI-1	37,00 (6,54)	16–48	37,49 (5,99)	12–49	<i>t</i> = 0,519
PAOFI-2	40,72 (5,78)	26–50	39,99 (5,56)	24–50	<i>U</i> = 3542,5
PAOFI-3	9,00 (1,32)	5–10	9,14 (1,29)	4–10	<i>U</i> = 3623,5
PAOFI-4	13,53 (1,80)	8–15	13,73 (1,80)	5–15	<i>U</i> = 3701,5
PAOFI-5	38,47 (6,00)	20–45	38,77 (4,77)	24–45	<i>U</i> = 3788,5
CESD-R	13,16 (14,22)	0–67	9,36 (11,58)	0–66	<i>U</i> = 3122,5*
SSQ	30,75 (5,41)	6–36	30,07 (5,53)	11–36	<i>U</i> = 3590
KAS	20,51 (2,79)	13–24	19,61 (3,28)	11–24	<i>U</i> = 3335#

p < 0,05; #*p* = 0,088; M – średnia, SD – odchylenie standardowe; *t* – wynik testu *t*-Studenta, *U* – wynik testu *U* Manna–Whitneya; PAOFI – *Kwestionariusz Opinii o Własnym Funkcjonowaniu*, skale: 1 – Pamięć, 2 – Język i Komunikacja, 3 – Użycie Dłoni, 4 – Funkcje Czuciowo-Percepcyjne, 5 – Inne Funkcje Poznawcze; CESD-R – *Skala Depresji*, SSQ – *Kwestionariusz Wsparcia Społecznego*, KAS – *Kwestionariusz Aktywności Społecznej*.

Zgodnie z danymi zawartymi w tabeli 3.5 zdrowi i chorzy uczestnicy nie różnili się pod względem jakości życia uwarunkowanego stanem zdrowia, otrzymywanego wsparcia społecznego ani aktywności społecznej. W tym ostatnim przypadku różnica między wynikami obydwu grup, gdzie nieco wyższy wynik, świadczący o większej gotowości do udzielania wsparcia innym, deklarowały osoby zakażone HIV, był na poziomie tendencji statystycznej. Pacjenci zakażeni HIV charakteryzowali się natomiast istotnie większym nasileniem objawów depresyjnych.

Dalsze analizy ujawniły ujemny związek korelacyjny o podobnej sile w obu grupach między wynikiem ogólnym kwestionariuszy PAOFI oraz CESD-R: u pacjentów zakażonych współczynnik ρ wyniósł $-0,504$ ($p < 0,001$), u osób zdrowych $-0,510$ ($p < 0,001$). Oznacza to, że niezależnie od zakażenia HIV gorszej ocenie własnego funkcjonowania poznawczego towarzyszy wzrost nasilenia objawów depresyjności. W przypadku osób zakażonych wyniki na wszystkich podskalach PAOFI korelowały ujemnie z wynikiem CESD-R, natomiast w grupie zdrowych mężczyzn dotyczyło to podskali Pamięć, Język i Komunikacja oraz Inne Funkcje Poznawcze. Dokładne wyniki zaprezentowane zostały w tabeli 3.6.

TABELA 3.6. Wyniki analizy korelacyjnej ρ -Spearmana między podskalami *Kwestionariusza Opinii o Własnym Funkcjonowaniu* a *Skalą Depresji* u osób zakażonych (HIV+) oraz kontrolnych (HIV-)

		PAOFI-1	PAOFI-2	PAOFI-3	PAOFI-4	PAOFI-5
CESD-R	HIV+	-0,407**	-0,370**	-0,250*	-0,261*	-0,494**
	HIV-	-0,375**	-0,375**	-0,084	-0,044	-0,534**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; CESD-R – *Skala Depresji*; PAOFI – *Kwestionariusz Opinii o Własnym Funkcjonowaniu*, skale: 1 – Pamięć, 2 – Język i Komunikacja, 3 – Używanie Dłoni, 4 – Funkcje Czuciowo-Percepcyjne, 5 – Inne Funkcje Poznawcze; CESD-R – *Skala Depresji*.

Ponadto w grupie HIV+ nie zaobserwowano żadnego związku między wynikami kwestionariusza PAOFI a wynikami *Kwestionariusza Wsparcia Społecznego SSQ* i *Aktywności Społecznej KAS*. Natomiast wśród zdrowych mężczyzn zanotowano dodatnią korelację między wynikiem ogólnym PAOFI a wynikiem KAS ($\rho = 0,234$, $p < 0,05$). Dokładniejsza analiza wykazała, że z wynikiem w *Kwestionariuszu Aktywności Społecznej KAS* koreluje wynik w podskali Pamięć PAOFI ($\rho = 0,208$, $p < 0,05$) oraz w podskali Inne Funkcje Poznawcze PAOFI ($\rho = 0,259$, $p < 0,05$). Oznacza to, że lepszej ocenie własnego funkcjonowania poznawczego towarzyszy wzrost gotowości udzielania wsparcia społecznego innym. W grupie HIV- zanotowano ponadto dodatnią korelację między Wynikiem Ogólnym PAOFI a wynikiem *Kwestiona-*

riusza *Wsparcia Społecznego SSQ* ($\rho = 0,260, p < 0,02$). Dokładniejsza analiza wykazała, że z *Kwestionariuszem Wsparcia Społecznego SSQ* koreluje wynik podskali PAOFI Inne Funkcje Poznawcze ($\rho = 0,329, p < 0,01$). Oznacza to, że im lepsze deklarowane funkcjonowanie poznawcze, tym większa satysfakcja z otrzymywanego wsparcia społecznego.

W następnym kroku sprawdzono związek wieku z wynikami kwestionariuszy. Okazało się, że u osób zakażonych HIV wzrostowi wieku towarzyszy wzrost nasilenia zgłaszanych dolegliwości czuciowo-percepcyjnych (PAOFI-4) ($\rho = -0,333, p < 0,01$) i tym gorzej we własnej ocenie funkcjonują poznawczo i intelektualnie (PAOFI-5) ($\rho = -0,276, p < 0,02$). Pozostałe korelacje były nieistotne statystycznie. W grupie osób zdrowych zaobserwowano podobną zależność, jeśli chodzi o funkcje czuciowo-percepcyjne (PAOFI-4) ($\rho = -0,266, p = 0,010$). Dodatkowo zauważono tam również, że z wiekiem spada intensywność objawów depresyjnych (CESD-R) ($\rho = -0,406, p < 0,001$). Pozostałe korelacje okazały się nieistotne statystycznie.

Kolejne analizy miały na celu sprawdzenie, czy fakt pozostawania w związku uczuciowym wiąże się z jakością życia uwarunkowaną stanem zdrowia, nasileniem objawów depresyjnych, aktywnością społeczną i satysfakcją z otrzymywanego wsparcia. W tym celu podzielono badanych na osoby pozostające i niepozostające w trwałej relacji emocjonalnej. W grupie osób zakażonych 43 mężczyzn miało stałego partnera, a 42 – nie. W grupie kontrolnej 45 uczestników pozostawało w związku uczuciowym, a 37 – nie (pozostali nie udzielili odpowiedzi na to pytanie). Następnie porównano wyniki kwestionariuszowe osób mających i niemających stałych partnerów. Nie zaobserwowano żadnych różnic w grupie HIV+. Fakt pozostawania w trwałym związku uczuciowym nie wiązał się z różnicami w poczuciu jakości życia, nasileniu objawów depresyjnych, aktywności społecznej czy satysfakcji z otrzymywanego wsparcia. Natomiast zdrowi mężczyźni mający stałego partnera/stałą partnerkę zgłaszali istotnie mniejsze nasilenie objawów depresyjnych w porównaniu z osobami pozostającymi w stanie wolnym ($M_1 = 6,02$ vs. $M_2 = 13,24, U = 574, p < 0,02$). Co więcej, wyniki w CESD-R były także istotnie powiązane z czasem pozostawania w stałym związku ($\rho = -0,302, p < 0,01$): wzrostowi lat trwania w relacji z partnerem towarzyszyło mniejsze nasilenie objawów depresyjnych. Ponadto mężczyźni w związku uczuciowym zgłaszali większą satysfakcję z otrzymywanego wsparcia społecznego, ale różnica ta była istotna tylko na poziomie tendencji statystycznej ($M_1 = 31,49$ vs. $M_2 = 28,64, U = 623,5, p = 0,075$).

W kolejnym kroku sprawdzono, czy osoby pracujące lub studiujące różnią się pod względem jakości życia, objawów depresyjnych, aktywności społecznej i satysfakcji z otrzymywanego wsparcia społecznego od osób niepracujących, tj. bezrobotnych lub żyjących z renty lub emerytury. W grupie HIV+ 66 osób

pracowało lub studiowało, a 18 nie. W grupie kontrolnej pracowało lub studiowało 81 mężczyzn, natomiast 11 pozostawało nieaktywnych zawodowo. Pracujące lub studiujące osoby zakażone HIV uzyskiwały wyniki wskazujące na wyższą jakość życia: PAOFI Wynik Ogólny ($U = 371,5$, $p < 0,02$), podskale PAOFI Język i Komunikacja ($U = 379$, $p < 0,02$), Funkcje Czuciowo-Percepcyjne ($U = 386,5$, $p < 0,02$) oraz Inne Funkcje Poznawcze ($U = 327$, $p < 0,01$). Oznacza, to że osoby żyjące z infekcją HIV pozostające nieaktywne zawodowo zgłaszały większe dolegliwości w codziennym funkcjonowaniu niż osoby HIV+ pracujące lub studiujące. W grupie kontrolnej mężczyźni bezrobotni lub będący na rencie czy emeryturze uzyskiwali natomiast istotnie więcej punktów w *Skali Depresji* (CESD-R), czyli deklarowali większe nasilenie objawów depresyjnych niż zdrowi mężczyźni pracujący lub studiujący. Nie zaobserwowano żadnych innych istotnych różnic.

Na koniec sprawdzono również związek stanu zdrowia i czynników medycznych osób żyjących z HIV z deklarowanymi przez nich jakością życia, depresją, aktywnością społeczną i satysfakcją z otrzymywanego wsparcia społecznego. Otrzymane wyniki częściowo przedstawiono w tabeli 3.7. Ponieważ poziom wiremii nie miał związku z wynikami żadnych kwestionariuszy zastosowanych w badaniu, w tabeli nie uwzględniono zmiennych medycznych: najwyższego poziomu wiremii ani poziomu wiremii w trakcie badania. Nie przedstawiono również wyników korelacji między zmiennymi medycznymi a wynikami *Skali Depresji*, *Kwestionariusza Aktywności Społecznej* ani podskal PAOFI-2 (Język i Komunikacja) oraz PAOFI-3 (Używanie Dłoni), ponieważ nie otrzymano tu żadnej istotnej korelacji.

TABELA 3.7. Wyniki analizy korelacyjnej *rho*-Spearmana między wynikami oceny jakości życia i wsparcia społecznego a zmiennymi medycznymi w grupie osób żyjących z infekcją HIV

	Liczba lat od wykrycia infekcji	Najniższy poziom komórek CD4	Poziom komórek CD4 w trakcie badania	Liczba lat pozostawania na terapii HAART
PAOFI-WO	n.i.	n.i.	0,220*	-0,268*
PAOFI-1	n.i.	n.i.	0,267*	n.i.
PAOFI-4	-0,243*	0,220*	0,231*	-0,333**
PAOFI-5	-0,239*	n.i.	0,215*	-0,306**
SSQ	-0,358**	n.i.	n.i.	-0,311**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; n.i. – wynik nieistotny statystycznie; PAOFI – *Kwestionariusz Opinii o Własnym Funkcjonowaniu*, WO – Wynik Ogólny, skale: 1 – Pamięć, 4 – Funkcje Czuciowo-Percepcyjne, 5 – Inne Funkcje Poznawcze; SSQ – *Kwestionariusz Wsparcia Społecznego*.

Otrzymane wyniki sugerują, że wzrostowi czasu trwania choroby oraz pozostawania na terapii HAART towarzyszy subiektywnie odczuwany wzrost dolegliwości z zakresu funkcji czuciowo-percepcyjnych i poznawczych oraz spadek zadowolenia z otrzymywanego wsparcia społecznego. Również niska liczba komórek CD4 (zwłaszcza w trakcie badania) wiąże się z częstszymi dolegliwościami w funkcjonowaniu codziennym.

3.3. Podsumowanie

Celem badania była analiza zależności pomiędzy wybranymi zmiennymi funkcjonowania psychospołecznego oraz między tymi zmiennymi a stanem zdrowia osób żyjących z HIV, dobrze wykształconych i pozostających na terapii HAART. Skupiono się na czterech wymiarach funkcjonowania psychospołecznego: jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia, nasileniu objawów depresji, satysfakcji z otrzymywanego wsparcia społecznego oraz aktywności społecznej rozumianej jako gotowość do udzielania wsparcia innym ludziom.

Porównanie między osobami żyjącymi z HIV a zdrowymi wykazało, że uczestnicy badania różnili się tylko pod względem nasilenia objawów depresji: pacjenci HIV+ uzyskali istotnie wyższe średnie wyniki w *Skali Depresji* (CESD-R). Wyniki te potwierdzają wcześniejsze dane z literatury (Tate i in., 2003). Deklarowana jakość życia oraz otrzymywane wsparcie społeczne były zbliżone w obu grupach. Pacjenci HIV+ wykazywali nieco większą aktywność społeczną, jednak ta różnica pozostawała tylko na poziomie tendencji statystycznej.

W obu grupach jakość życia i nasilenie objawów depresyjnych były skorelowane ujemnie w stopniu umiarkowanym, co jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami: im lepsza jakość życia, tym mniej objawów depresyjnych (Cook i in., 2002; Tran i in., 2018).

Wbrew przypuszczeniom nie wykazano jednak żadnego związku jakości życia czy objawów depresyjnych ze wsparciem społecznym i aktywnością społeczną w grupie osób zakażonych HIV. Wydaje się, że w badanej grupie społeczne zaangażowanie nie ma znaczenia ani dla jakości życia związanej z chorobą, ani dla stanu psychicznego pacjentów. Aktywność społeczna korelowała natomiast dodatnio z jakością życia u osób zdrowych, a dokładniej – z subiektywną oceną stanu ich pamięci i innych funkcji poznawczych i intelektualnych. W tej grupie ocena jakości życia związanej z chorobą dotyczyła również satysfakcji z otrzymywanego wsparcia społecznego. Opisane w tej grupie związki miały jednak niewielką siłę.

Istotną zmienną w analizach był wiek badanych. W grupie HIV+ starsze osoby zgłaszały więcej dolegliwości czuciowo-percepcyjnych oraz ogólnie poznawczych i intelektualnych. Wiek nie wiązał się jednak z ogólnym pogorsze-

niem HRQoL, natężeniem objawów depresyjnych, satysfakcją ze wsparcia społecznego ani z aktywnością społeczną. Osoby zdrowe z wiekiem również zgłaszały więcej dolegliwości czuciowo-percepcyjnych, a także deklarowały mniejsze nasilenie objawów depresyjnych.

Przeprowadzone analizy miały również na celu sprawdzenie, w jaki sposób fakt pozostawania w stałym związku partnerskim wiąże się z analizowanymi czynnikami. Pewne zależności zaobserwowano jedynie wśród zdrowych uczestników badania: mężczyźni mający stałego partnera lub stałą partnerkę wykazywali mniejsze nasilenie objawów depresji, co więcej – to nasilenie spadało wraz z długością trwania związku.

W grupie osób zakażonych zaobserwowano za to lepszą jakość życia u tych, które pracowały lub studiowały, w porównaniu z tymi pacjentami, którzy pozostawali nieaktywni zawodowo. Dokładne analizy wykazały, że pracujący lub studiujący mężczyźni HIV+ zgłaszali mniej dolegliwości dotyczących komunikacji, funkcji czuciowo-percepcyjnych i innych funkcji poznawczych i intelektualnych. Można więc uznać, że aktywność zawodowa pomagała pacjentom zachować lepszą jakość życia, co jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami (Degroote, Vogelaers, Vandijck, 2014). Z kolei zdrowi mężczyźni niepracujący deklarowali większe nasilenie objawów depresyjnych niż zdrowi pracujący lub studiujący.

Ponadto otrzymane wyniki sugerują, że długość trwania zakażenia i terapii HAART ma związek z obniżeniem HRQoL, szczególnie w zakresie funkcji czuciowo-percepcyjnych i poznawczych, oraz ze spadkiem satysfakcji z otrzymywanego wsparcia społecznego. Ten wynik potwierdza wnioski Jia i współpracowników (2007), że z czasem negatywne skutki życia z infekcją HIV kumulują się i negatywnie odbijają na jakości życia. Również niska liczba komórek CD4 (zwłaszcza mierzona podczas brania udziału w badaniu) wiąże się z częstszymi dolegliwościami w funkcjonowaniu codziennym. Zależność ta może wynikać z gorszego stanu zdrowia, spowodowanego słabszą odpornością osób z niską liczbą komórek CD4. Wyniki te są również spójne z danymi z literatury (Bader i in., 2006; Campsmith, Nakashima, Davidson, 2003).

Podsumowując, nasze wyniki pokazują, że osoby żyjące z infekcją HIV nie różnią się od populacji ogólnej pod względem deklarowanej jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia, chociaż mają większe nasilenie objawów depresji. Nie wykazują też większych różnic w aktywności społecznej w porównaniu z osobami zdrowymi. Brak różnic w jakości życia między zdrowymi uczestnikami badania a osobami zakażonymi HIV może w pewnym stopniu wynikać z tego, że w badaniu wzięły udział osoby HIV+ dobrze funkcjonujące, pozostające na terapii HAART przynajmniej od kilku miesięcy. Dodatkowo do pomiaru HRQoL wybrano kwestionariusz PAOFI, skupiający się na somatycznym aspekcie tej zmiennej. Być może terapia w przypadku zakażonych uczestników

badania była na tyle skuteczna, że nie odczuwali oni dolegliwości mogących wynikać z choroby. Ponadto u osób z grupy HIV+ w tym badaniu odnotowano tendencję do większego zaangażowania w społeczne aktywności, jednak nie przekładała się ona na lepszą jakość życia ani na mniejsze nasilenie objawów depresyjnych. Czynnikiem sprzyjającym lepszej HRQoL u osób zakażonych HIV była aktywność zawodowa. Z wiekiem rosły dolegliwości związane z funkcjonowaniem czuciowo-percepcyjnym i ogólnym poznawczym. Jednak inne czynniki psychospołeczne, jak również ogólna jakość życia pozostawały poza związkiem z wiekiem.

Wyniki pokazały również, że u osób HIV+ aktywność społeczna rozumiana jako gotowość do udzielania wsparcia innym ludziom nie miała związku z jakością życia, nasileniem objawów depresyjnych, satysfakcją z otrzymywanego wsparcia społecznego czy też ze wskaźnikami medycznymi.

Niniejsze badanie miało wiele ograniczeń. Przede wszystkim trzeba pamiętać, że uczestnicy z obu grup różnili się orientacją seksualną. Wśród osób zdrowych było znacznie więcej mężczyzn heteroseksualnych niż w grupie osób zakażonych. Dodatkowo w grupie kontrolnej więcej osób pozostawało aktywnych zawodowo niż w grupie HIV+. Te czynniki również mogły mieć wpływ na mierzone zmienne. Ponadto do pomiaru jakości życia wybrano kwestionariusz PAOFI, który mierzy wyłącznie fizyczny aspekt jakości życia. Być może inna miara, która uwzględniałaby również dobrostan psychiczny badanych, okazałaby się bardziej wrażliwa na pozostałe zmienne uwzględnione w analizach.

Bibliografia

- Ashton, E., Vosvick, M.A., Chesney, M., Gore-Felton, C., Koopman, C., Bachmann, M.H., ... Spiegel, D. (2005). Social support and maladaptive coping as predictors of the change in physical health symptoms among persons living with HIV/AIDS. *AIDS Patient Care and STDs*, 19(9), 587–598.
- Bader, A., Kremer, H., Erlich-Trungenberger, I., Rojas, R., Lohmann, M., Deobald, O., ... Brockmeyer, N. (2006). An adherence typology: Coping, quality of life, and physical symptoms of people living with HIV/AIDS and their adherence to antiretroviral treatment. *Medical Science Monitor*, 12(12), 493–500.
- Bekele, T., Rourke, S.B., Tucker, R., Greene, S., Sobota, M., Koornstra, J., ... Positive Spaces Healthy Places Team (2013). Direct and indirect effects of perceived social support on health-related quality of life in persons living with HIV/AIDS. *AIDS Care*, 25(3), 337–346.
- Campsmith, M.L., Nakashima, A.K., Davidson, A.J. (2003). Self-reported health-related quality of life in persons with HIV infection: Results from a multi-site interview project. *Health and Quality of Life Outcomes*, 1(1), 12.
- Chelune, G.J., Heaton, R.K., Lehman, R.A.W. (1986). Neuropsychological and personality correlates of patients' complaints of disability. W: G. Goldstein, R.E. Tarter (red.), *Advances in Clinical Neuropsychology*, t. 3 (s. 95–126). New York: Plenum Press.
- Cohen, S. (2004). Social relationships and health. *American Psychologist*, 59(8), 676–684.

- Cook, J.A., Cohen, M.H., Burke, J., Grey, D., Anastos, K., Kirstein, L., ... Young, M. (2002). Effects of depressive symptoms and mental health quality of life on use of highly active antiretroviral therapy among HIV-seropositive women. *Journal of AIDS*, 30(4), 401–409.
- Degroote, S., Vogelaers, D., Vandijck, D.M. (2014). What determines health-related quality of life among people living with HIV: An updated review of the literature. *Archives of Public Health*, 72(1), 40.
- Deichert, N.T., Fekete, E.M., Boarts, J.M., Druley, J.A., Delahanty, D.L. (2008). Emotional support and affect: Associations with health behaviors and active coping efforts in men living with HIV. *AIDS and Behavior*, 12(1), 139–145.
- Eaton, W., Smith, C., Ybarra, M., Muntaner, C., Tien, A., Maruish, M.E. (2004). Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: Review and revision (CESD and CESD-R). W: M.E. Maruish (red.), *The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment* (s. 363–377). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Fratiglioni, L., Wang, H.X., Ericsson, K., Maytan, M., Winblad, B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: A community based longitudinal study. *The Lancet*, 355(9212), 1315–1319.
- Gruszczyńska, E., Rzesutek, M. (2019). Trajectories of health-related quality of life and perceived social support among people living with HIV undergoing antiretroviral treatment: Does gender matter? *Frontiers in Psychology*, 10, 1664, [fpsyg.2019.01664](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01664).
- Jia, H., Uphold, C.R., Zheng, Y., Wu, S., Chen, G.J., Findley, K., Duncan, P.W. (2007). A further investigation of health-related quality of life over time among men with HIV infection in the HAART era. *Quality of Life Research*, 16(6), 961–968.
- Kelly, M., Duff, H., Kelly, S., Power, J., Brennan, S., Lawlor, B., Loughrey, D.G. (2017). The impact of social activities, social networks, social support and social relationships on the cognitive functioning of healthy older adults: A systematic review. *BMC Systematic Reviews*, 6(259), 1–18.
- Koziara, K. (2016). Ocena depresyjności w populacji. Psychometryczna ocena polskiej wersji skali CESD-R. *Psychiatria Polska*, 50(6), 1109–1117.
- Lyketsos, C.G., Hoover, D.R., Guccione, M., Senterfitt, W., Dew, M.A., Wesch, J., ... the Multicenter AIDS Cohort Study (1993). Depressive symptoms as predictors of medical outcomes in HIV infection. *Journal of the American Medical Association*, 270(21), 2563–2567.
- Łojek, E. (2003). Jakość życia osób żyjących z HIV. *Psychologia Jakości Życia*, 2, 49–67.
- Mohammed, S.A., Yitaft, M.G., Workneh, B.D., Hailu, A.D. (2021). Health-related quality of life and associated factors among people living with human immunodeficiency virus on highly active antiretroviral therapy in North East Ethiopia: Cross-sectional study. *PloS ONE*, 16(3), e0247777.
- Nojomi, M., Anbary, K., Ranjbar, M. (2008). Health-related quality of life in patients with HIV/AIDS. *Archives of Iranian Medicine*, 11(6), 608–612.
- Persson, L., Ostergren, P.O., Hanson, B.S., Lindgren, A., Naucler, A. (2002). Social network, social support and the rate of decline of CD4 lymphocytes in asymptomatic HIV-positive homosexual men. *Scandinavian Journal of Public Health*, 30(3), 184–190.
- Sarason, I.G., Sarason, B.R., Shearin, E.N., Pierce, G.R. (1987). A brief measure of social support: Practical and theoretical implications. *Journal of Social and Personal Relationships*, 4(4), 497–510.
- Sax, P.E., Gathe, J.C. (2005). Beyond efficacy: the impact of combination antiretroviral therapy on quality of life. *AIDS Patients Care and STDs*, 19(9), 563–576.
- Sęk, H., Cieślak, R. (2021). Wsparcie społeczne – sposoby definiowania, rodzaje i źródła wsparcia, wybrane koncepcje teoretyczne. W: H. Sęk, R. Cieślak (red.), *Wsparcie społeczne, stres i zdrowie* (s. 11–28). Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.

- Sobańska, M., Bala, A. (2018). Jakość życia osób żyjących z infekcją HIV. W: A. Pluta, E. Łojek, B. Habrat, A. Horban (red.), *Życie i starzenie się z wirusem HIV. Podejście interdyscyplinarne* (s. 155–174). Warszawa: Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego.
- Suchacz, M. (2018). Zaburzenia depresyjne u osób z infekcją HIV w kontekście starzenia się. W: A. Pluta, E. Łojek, B. Habrat, A. Horban (red.), *Życie i starzenie się z wirusem HIV. Podejście interdyscyplinarne* (s. 131–136). Warszawa: Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego.
- Tate, D., Paul, R.H., Flanigan, T.P., Tashima, K., Nash, J., Adair, C., ... Cohen, R.A. (2003). The impact of apathy and depression on quality of life in patients infected with HIV. *AIDS Patient Care and STDs*, 17(3), 115–120.
- Thoits, P.A. (1995). Stress, coping, and social support processes: Where are we? What next? *Journal of Health and Social Behavior*, 35, 53–79.
- Tran, B.X., Dang, A.K., Truong, N.T., Ha, G.H., Nguyen, H.L.T., Do, H.N., ... Ho, R.C.M. (2018). Depression and quality of life among patients living with HIV/AIDS in the era of universal treatment access in Vietnam. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(12), 2888.
- Troeman, Z.C., Spies, G., Cherner, M., Archibald, S.L., Fennema-Notestine, C., Theilmann, R.J., ... Seedat, S. (2011). Impact of childhood trauma on functionality and quality of life in HIV-infected women. *Health and Quality of Life Outcomes*, 9(1), 84.
- Vyavaharkar, M., Moneyham, L., Tavakoli, A., Phillips, K., Murdaugh, C., Jackson, K., Meding, G. (2007). Social support, coping, and medication adherence among HIV-positive women with depression living in rural areas of the southeastern United States. *AIDS Patient Care and STDs*, 21(9), 667–680.
- Wallace, D.D., Pack, A., Uhrig Castonguay, B., Stewart, J.L., Schalkoff, C., Cherkur, S., ... Golin, C. E. (2019). Validity of social support scales utilized among HIV-infected and HIV-affected populations: A systematic review. *AIDS and Behavior*, 23(8), 2155–2175.
- Zuelsdorff, M.L., Kosciak, R.L., Okonkwo, O.C., Peppard, P.E., Hermann, B.P., Sager, M.A., Engelman, C.D. (2018). Reliability of a novel social activity questionnaire: Perceived social support and verbal interaction in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Journal of Aging and Health*, 30(2), 305–320.

Abstract**Quality of life, depression and social functioning of HIV-infected patients**

The aim of the study was to analyse the relationship between psychosocial factors, i.e. quality of life, depression, satisfaction with social support from others, social activity, and health status of people living with HIV. The study involved 85 HIV+ patients and 92 healthy men. Questionnaire instruments were used to measure the variables. HIV+ subjects had higher severity of depressive symptoms, which negatively correlated with their quality of life. Better quality of life was observed in those HIV+ individuals who were working or studying compared to HIV+ unemployed individuals. Longer duration of infection and HAART regimen (but not age) were associated with poorer quality of life and lower satisfaction with the social support received. The results suggest that, over time, the negative effects of living with HIV infection can be cumulative and negatively affect some aspects of life quality. Working or studying can act as a protective factor.

Abstrakt**Jakość życia, depresja i funkcjonowanie społeczne osób zakażonych HIV**

Celem badania była analiza zależności między czynnikami psychospołecznymi, tj. jakością życia, depresją, satysfakcją z otrzymywanego wsparcia społecznego, aktywnością społeczną, a stanem zdrowia osób żyjących z HIV. W badaniu wzięło udział 85 pacjentów HIV+ oraz 92 zdrowych mężczyzn. Do pomiaru zmiennych zastosowano narzędzia kwestionariuszowe.

U mężczyzn HIV+ występowało większe nasilenie objawów depresyjnych, które ujemnie korelowało z jakością życia. Lepszą jakość życia zaobserwowano u tych osób HIV+, które pracowały lub studiowały, w porównaniu z osobami HIV+ nieaktywnymi zawodowo. Dłuższy czas trwania zakażenia i terapii HAART (ale nie wiek) wiązały się z gorszą jakością życia i niższą satysfakcją z otrzymywanego wsparcia społecznego. Wyniki wskazują, że z czasem negatywne skutki zainfekowania HIV mogą się kumulować i negatywnie odbijać na niektórych aspektach jakości życia. Pewnego rodzaju czynnikiem ochronnym jest aktywność zawodowa.

Keywords: HIV infection, health-related quality of life HRQoL, depression, social support, social activity, HAART

Słowa kluczowe: zakażenie HIV, jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia, depresja, wsparcie społeczne, aktywność społeczna, HAART

CZĘŚĆ II

Stan mózgu
a funkcje neuropsychologiczne
i chemosensoryczne
osób zakażonych HIV

Stan istoty szarej mózgu i funkcje neuropsychologiczne osób zakażonych HIV

Agnieszka Pluta

ORCID 0000-0002-4684-1919
Wydział Psychologii, Uniwersytet Warszawski
Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Kajemany

Marta Sobańska

ORCID 0000-0003-4242-308X
Wydział Psychologii, Uniwersytet Warszawski

Tomasz Wolak

ORCID 0000-0002-6473-8392
Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Kajemany

4.1. Wprowadzenie

Szkodliwy wpływ wirusa HIV na ośrodkowy układ nerwowy zaobserwowano już w pierwszych latach epidemii (Levy, Bredesen, 1988). U osób chorych na AIDS powszechnie występowało zapalenie mózgu oraz znaczne pogorszenie funkcjonowania poznawczego (Łojek, 2001). Atrofia struktur korowych i podkorowych nasilała się wraz z postępem choroby (Stout i in., 1998), prowadząc do otępienia związanego z infekcją HIV (ang. *HIV associated dementia* – HAD). W początkowym okresie epidemii średnia długość życia pacjenta z HIV od momentu diagnozy wynosiła jedenaście miesięcy.

Już wczesne badania strukturalne mózgu pokazały, że u osób z infekcją HIV dochodzi do redukcji objętości mięszu mózgu, istoty białej i jąder podstawy (Aylward i in., 1993). Obserwowane wówczas zmiany w dużej mierze spowodowane były chorobami oportunistycznymi oraz zapaleniem mózgu wywołanym wirusem HIV. Wprowadzenie w latach 90. XX w. wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (*highly active antiretroviral therapy* – HAART) pozwala na istotne zredukowanie poziomu wirerii we krwi pacjentów i sprzyja odbudowie układu odpornościowego. W konsekwencji terapia HAART znacznie ogranicza występowanie zarówno chorób oportunistycznych, jak i zapalenia mózgu wywołanego wirusem HIV. Istotnie wydłuża oczekiwaną długość życia osób zaka-

zonych HIV – obecnie uważa się, że jest ona taka sama jak u osób zdrowych (Deeks i in., 2013). Mimo to od lat prowadzone badania neuroobrazowe pokazują u osób żyjących z HIV redukcję objętości istoty szarej, istoty białej, struktur korowych i podkorowych, jak i całkowitej objętości mózgu. Wyniki te nie są jednak spójne, w dużej mierze zależą od metody badania i charakterystyki jego uczestników.

O'Connor i inni (2018) przeprowadzili metaanalizę dziewiętnastu badań poprzecznych z lat 1993–2016, która pokazała, że redukcję objętości istoty szarej opisano w prawie 80% publikacji (np. Li i in., 2014; Ragin i in., 2015; Towgood i in., 2012). Wskazują na to również najnowsze badania, np. Liu i innych (2020). Jednocześnie zaobserwowano, że nowsze doniesienia częściej wskazują na brak różnic między osobami zdrowymi a zakażonymi HIV (Küper i in., 2011). Wyniki te sugerują, że efektywna terapia HAART może ograniczać utratę objętości istoty szarej.

Ragin i inni (2015) zaobserwowali, że zaniki istoty szarej mogą się pojawiać już w pierwszym roku od zachorowania. Badacze opisali atrofię pnia mózgu, poszerzenie komory trzeciej oraz zmniejszenie objętości miąższu mózgu. Również Holt i inni (2012) zaobserwowali zmniejszenie całkowitej objętości mózgu, atrofię w strukturach korowych i podkorowych u pacjentów z infekcją HIV poddanych terapii HAART. Zaniki w istocie szarej u osób zakażonych HIV wykazali także Li i współpracownicy (2014). W badaniu wzięło udział 36 pacjentów, z czego tylko jedenastu poddanych było terapii HAART. Funkcje poznawcze oceniane za pomocą *Międzynarodowej Skali do Diagnozy Demencji HIV* pozostawały w normie, mimo to u pacjentów wykryto atrofię w obszarach czołowych i skroniowych: w przedniej części kory zakrętu obręczy w obu półkulach, w dolnym zakręcie czołowym i górnym zakręcie skroniowym w lewej półkuli oraz w środkowym zakręcie czołowym półkuli prawej. Z kolei w badaniach Tagwood i zespołu (2012) badani zostali poddani całościowej diagnozie neuropsychologicznej pozwalającej na ocenę wielu funkcji poznawczych, takich jak uwaga, pamięć, szybkość przetwarzania informacji, rozwiązywanie problemów i myślenie logiczne. U pacjentów z HIV nie zaobserwowano zaburzeń poznawczych, wykryto natomiast zmniejszoną objętość istoty szarej w środkowym i górnym zakręcie czołowym.

Z drugiej strony badania Küpera i innych (2011) wykazały, że objętość istoty białej i szarej pacjentów zakażonych HIV bez zaburzeń poznawczych oraz osób zdrowych nie różni się od siebie. W badaniu wzięło udział 48 osób zdrowych oraz 48 pacjentów z infekcją HIV. Funkcjonowanie poznawcze oceniono za pomocą *Skali Otępienia Związanego z Infekcją HIV* (ang. *HIV Dementia Scale*), ujednoliconej *Skali Oceny Choroby Parkinsona* (ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) oraz *Testu Wkładania Koleczków* (ang. *Grooved Pegboard Test*). Na podstawie wyników pacjentów z HIV podzielono na dwie grupy:

z deficytami poznawczymi ($n = 28$) i bez zaburzeń poznawczych ($n = 20$). Atrofię przedniej części kory zakrętu obręczy i obszarów skroniowych zaobserwowano jedynie u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi.

Szczególnie narażone na uszkodzenie w przebiegu infekcji HIV są jądra podstawy (struktury podkorowe zbudowane z istoty szarej). O zmniejszeniu ich objętości pisano już przed wprowadzeniem terapii HAART (Aylward i in., 1993). Jak pokazują badania, neurony dopaminergiczne są szczególnie wrażliwe na toksyczne działanie wirusa HIV (Nath i in., 2000). Zmniejszenie objętości jąder podstawy jest związane ze spowolnieniem psychomotorycznym (Wright i in., 2015) i może być predyktorem zaburzeń poznawczych. Również nowsze badania wskazują na obniżoną objętość tych struktur u osób z infekcją HIV (Ances i in., 2012; Qi i in., 2021). Z kolei Cohen i inni (2010) zaobserwowali, że długość trwania choroby jest predyktorem całkowitej utraty objętości istoty szarej. Medyczne wskaźniki nasilenia choroby (jak najniższa liczba komórek CD4) korelują ze zmniejszoną objętością kory płata skroniowego i czołowego oraz struktur podkorowych: skorupy, hipokampa, wzgórza.

Przed wprowadzeniem terapii HAART atrofia mózgu była znacząca, a otępienie związane z infekcją HIV (HAD) – częste. Również obecnie zmiany strukturalne istoty szarej i istoty białej obserwowane u pacjentów z infekcją HIV poddanych terapii HAART mogą wiązać się z zaburzeniami poznawczymi (por. O'Connor i in., 2018; Sanford i in., 2018). Np. w badaniach Küpera i współpracowników (2011) obniżenie całkowitej objętości mózgu korelowało z pogorszeniem funkcjonowania poznawczego, a atrofia jąder podstawy łączyła się z zaburzeniami motorycznymi. Ortega i inni (2013) wykazali, że grubość kory mózgu wiązała się ze sprawnością psychomotoryczną, natomiast Janssen i inni (2015) – że obniżona objętość całkowita mózgu oraz objętość wzgórza korelowały z zaburzeniami ruchowymi. Dodatkowo Corrêa i współpracownicy (2016) zauważyli, że mniejsza objętość jąder podstawy wiąże się z zaburzeniami funkcji wykonawczych.

Okazuje się również, że wprowadzenie terapii HAART miało znaczenie dla profilu funkcji zaburzonych i zachowanych u osób z infekcją HIV (Heaton i in., 2010). Przed erą HAART najczęściej diagnozowano spowolnienie ruchowe, zaburzenie płynności słownej oraz szybkości przetwarzania informacji, a obecnie są to deficyty uczenia się oraz funkcji wykonawczych. Co ciekawe, zaburzenia poznawcze obserwuje się nawet u osób z niewykrywalną ilością wirusa HIV we krwi (Cohen i in., 2015).

Dlaczego mimo skutecznie obniżającej poziom wirerii terapii HAART u osób z infekcją HIV obserwuje się zmiany strukturalne mózgu? Można wskazać na cztery prawdopodobne przyczyny. Po pierwsze, już na bardzo wczesnym etapie choroby, jeszcze przed podjęciem leczenia, może dochodzić do nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Badania na zwierzę-

tach pokazują, że wirusa HIV można wykryć w mózgu już po piętnastu dniach od zakażenia (Lackner, Veazey, 2007). Po drugie, zmiany te mogą być spowodowane podklinicznymi stanami zapalnymi mózgu. Najnowsze badania sugerują, że nawet terapia HAART nie pozwala na całkowite wyeliminowanie wirusa z organizmu (Nath i in., 2020). Po trzecie, sama terapia HAART może mieć neurotoksyczne działanie. Po czwarte, zmiany te mogą być wywołane chorobami towarzyszącymi infekcji HIV. Ponadto, jako że pacjenci z infekcją HIV żyją coraz dłużej, na ich stan zdrowia mogą mieć wpływ również schorzenia związane z wiekiem, które mogą być nasilone z powodu obecności wirusa HIV (Cohen i in., 2015; Holt i in., 2012).

Kwestia interakcyjnego bądź addytywnego wpływu infekcji HIV oraz starzenia się na mózg i funkcje poznawcze pacjentów pozostaje problemem nierozwiązanym. Nie wiadomo, czy wirus HIV i wiek przyczyniają się do atrofi mózgu oraz obniżenia funkcjonowania poznawczego niezależnie od tego, czy też zmiany są nasilone bądź też przyspieszone z powodu współwystępowania obu zmiennych. Seider i inni (2016) wykazali na przykład synergiczny efekt wieku i infekcji HIV na integralność istoty białej. Starszych pacjentów zakażonych HIV cechowało więcej ognisk hipointensywnych oraz mniejsza integralność istoty białej w przedniej części wieńca promienistego, torebce wewnętrznej i konarach mózgu w porównaniu z pozostałymi grupami. Jednak zakażeni uczestnicy badania stanowili bardzo niejednorodną grupę, nie wszyscy pozostawali na terapii HAART, część chorowała również na wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV), mieli różny poziom wirerii i różne stadium choroby. Istnienie synergicznego efektu wieku i infekcji HIV sugerują również dwuletnie podłużne badania Cardenas i innych (2009).

Z kolei wiele innych badań wskazuje na niezależny wpływ infekcji HIV i starzenia się na zmiany strukturalne mózgu. Becker i inni (2012) sugerują, że wiek koreluje z redukcją objętości istoty szarej dolnego zakrętu czołowego, górnego i środkowego zakrętu skroniowego oraz kory zakrętu obręczy, natomiast infekcja HIV – z atrofią istoty szarej w płacie skroniowym, ciemieniowym oraz w mózdzku. Podobnie Ances i współpracownicy (2012), Cole i inni (2017) oraz Towgood i inni (2012) nie zaobserwowali efektu interakcyjnego starzenia się i infekcji HIV na obniżenie objętości istoty szarej. Z kolei Holt i współpracownicy (2012) sugerują, że najbardziej narażone na szkodliwe działanie wirusa HIV są płaty czołowe, ciemieniowe, skroniowe oraz jądra podstawy.

Wyniki badań dotyczących (nie)zależności wpływu wieku i infekcji HIV na funkcjonowanie poznawcze przedstawiono w rozdziale 2 tej książki.

Podsumowując, dotychczasowe badania pokazują wpływ infekcji HIV na zmiany w objętości struktur mózgu. Jednak głębokość i lokalizacja opisywanych w publikacjach zmian nie jest stała. Przed wprowadzeniem terapii HAART

badania wskazywały na dużą wrażliwość jąder podstawy, w szczególności jądra ogoniastego, na szkodliwe działanie wirusa HIV. Obecnie, po wprowadzeniu terapii HAART, wyniki badań nie są spójne zarówno jeśli chodzi o lokalizację, jak i zakres zmian. Obserwowane różnice przynajmniej częściowo mogą wynikać z niejednorodności charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniach – różne jest ich leczenie, czas trwania choroby, poziom wirerii, choroby towarzyszące, wykształcenie. Dodatkowo wzrastająca długość życia osób z HIV oznacza, że chorzy są coraz starsi, a to potencjalnie również może wpływać na otrzymywane wyniki. Nasze badania miały więc na celu znalezienie odpowiedzi na pytania o relacje między wiekiem a objętością istoty szarej mózgu u osób zakażonych wirusem HIV poddanych leczeniu HAART.

4.2 Badania w ramach projektu HARMONIA

Celem opisanej poniżej części badań projektu HARMONIA była analiza związku pomiędzy wiekiem a objętością istoty szarej mózgu u osób zakażonych wirusem HIV poddanych skutecznej terapii antyretrowirusowej, w bardzo dobrym ogólnym stanie zdrowia, dobrze funkcjonujących społecznie¹.

4.2.1. Metoda

Uczestnicy badania

Do analiz w tej części projektu włączono wyniki 115 osób w wieku od 25 do 75 lat, w tym 53 pacjentów z klinicznym rozpoznaniem zakażenia HIV (średnia $M_{\text{(wiek)}} = 41,3$; odchylenie standardowe $SD = 12$ lat; $M_{\text{(lata edukacji)}} = 16,2$; $SD = 2,7$) oraz 62 osoby zdrowe ($M_{\text{(wiek)}} = 43,3$; $SD = 12,1$ lat; $M_{\text{(lata edukacji)}} = 16,6$; $SD = 2,9$). Badani z dwóch grup nie różnili się w sposób istotny statystycznie pod względem wieku ($t = 0,89$, $p = \text{n.s.}$) ani wykształcenia ($t = 0,75$, $p = \text{n.s.}$). Większość badanych była zatrudniona (79% osób z grupy zakażonej oraz 87% zdrowych ochotników).

Opis medyczny osób zakażonych HIV

Dane dotyczące charakterystyki klinicznej biorących udział w badaniu mężczyzn zakażonych HIV przedstawiono w tabeli 4.1.

¹ Analizy części danych wolumetrycznych uzyskanych w omawianym projekcie były również prezentowane w artykułach Gawron i in. (2019) oraz Pluty i in. (2019).

TABELA 4.1. Opis medyczny osób zakażonych HIV (N = 53)

	M (SD)	Zakres	Mediana
Czas zakażenia HIV (lata)	6,1432 (5,39)	0,5–21	5
Czas od włączenia terapii HAART (lata)	5,07 (5,03)	0,5–19	3
Najniższa liczba komórek CD4 w trakcie choroby (liczba komórek na mm ³)	275,57 (126,57)	5–626	285
Liczba komórek CD4 w okresie badania (liczba komórek na mm ³)	597,81 (172,89)	246–938	635
Najwyższy poziom wirerii w trakcie choroby (liczba komórek na mm ³)	115,094 (128,133)	40–536 439	64 300
Poziom wirerii w trakcie badania (liczba komórek na mm ³)	37,55 (9,58)	0–46	40
CPE (n = 47) Brak danych (n = 6)	8,93 (2,29)	3–13	9

M – średnia; SD – odchylenie standardowe; CPE (ang. *CNS penetration effectiveness*) – wskaźnik penetracji wirusa HIV do ośrodkowego układu nerwowego.

Metody pomiaru neuropsychologicznego

Wszystkie osoby biorące udział w badaniu techniką MRI wzięły również udział w kompleksowej diagnozie funkcji poznawczych oraz stanu emocjonalnego na podstawie testów bliżej opisanych w rozdziałach 1 i 2. Poniżej wymieniono testy neuropsychologiczne oraz badane zmienne, które zostały wykorzystane w tej części projektu:

- *Kalifornijski Test Ucznienia się Językowego* (CVLT; pol. adaptacja – Łojek, Stańczak, 2010), wskaźniki: Lista A, Zadania 1–5 – poprawne (CVLT-1), Odtwarzanie Swobodne po Krótkim Odroczeniu – poprawne (CVLT-2), Odtwarzanie Swobodne po Długim Odroczeniu – poprawne (CVLT-3), Współczynnik Bliskości Semantycznej (CVLT-4);
- *Zadanie Ucznienia się Wzrokowo-Przestrzennego Corsiego* (VMS) (Corsi, 1972), liczba poprawnych odtworzeń VMS-Wprost i VMS-Wspak;
- *Skale Inteligencji Wechslera dla Dorosłych* – WAIS-R (PL) (pol. adaptacja – Brzeziński i in., 2004), testy Powtarzanie Cyfr wprost (PC-Wprost) i wspak (PC-Wspak) oraz Słownik – Liczba Poprawnych Odpowiedzi (WAIS-R S);
- *Test Sortowania Kart z Wisconsin* (WCST) (Jaworowska, 2002), zmienne: Liczba Zaliczonych Kategorii (WCST-1), Liczba Błędów Perseweracyjnych (WCST-7), Liczba Błędów Nieperseweracyjnych (WCST-5);

- *Kolorowy Test Połączeń* (CTT) (pol. adaptacja: Łojek, Stańczak, 2012) – wskaźnikami są czasy wykonania części pierwszej (CTT-1) i części drugiej (CTT-2) w sekundach;
- *Test Płynności Figuralnej Ruffa* (RFFT; pol. adaptacja: Łojek, Stańczak, 2005), wskaźniki: Połączenia Unikalne (RFFT-PU) oraz Błędy Perseweryacyjne (RFFT-BP);
- *Test Fluencji Słownej* (TFS; por. Szepietowska, Gawda, 2011); całkowita liczba wygenerowanych słów w obu kategoriach łącznie (TFS-C).
- *Test Wkładania Kolečków* (GPT) (Haaland i in., 1977); czas wykonania zadania mierzony w sekundach, ręką dominującą (GPT-D) i niedominującą (GPT-ND).

Metody analiz statystycznych

Statystyki opisowe, analizę składowych głównych (PCA) z rotacją ortogonalną Varimax oraz porównania grup niezależnych testem *t*-Studenta wykonano za pomocą pakietu statystycznego IBM SPSS Statistics 21 (IBM Corp., 2012). Pierwszym krokiem analiz było przekształcenie wyników surowych na przeliczone, opierając się na średnich oraz odchyleniu standardowym osób z grupy kontrolnej. Pozwoliło to na odniesienie wyników z różnych testów do jednej skali oraz uzyskanie informacji, jak osoby zakażone wirusem HIV wypadają na tle zdrowych. Następnie na wynikach przeliczonych przeprowadzono Analizę Składowych Głównych (PCA), aby wykryć związki między zmiennymi i zredukować ich liczbę. Następnie tak wyodrębnione komponenty, odnoszące się do różnych procesów poznawczych, wykorzystano w dalszych analizach.

Do określenia liczby czynników użyto kryterium Kaisera, na podstawie którego wyodrębniono pięć czynników (miara adekwatności doboru próby $K-M-O = 0,728$; test sferyczności Barletta przybliżone $\chi^2 = 859,1$, $df = 171$, $p < 0,001$). Efekty analizy czynnikowej zawiera tabela 4.2.

Czynnik I utworzyły testy mierzące różne aspekty uwagi oraz pamięci roboczej: CTT, pojemność pamięci przestrzennej z testu VMT oraz Powtarzanie Cyfr z WAIS-R. Czynn timer został nazwany *Uwagą złożoną*. Czynn timer II utworzyły zmienne z CVLT (wskaźniki 1, 2, 3, 4), dlatego został określony terminem *Uczenie się i Pamięć*. Wyniki uzyskane w podtestach z WCST oraz RFFT utworzyły czynnimer III nazwany *Funkcje Wykonawcze*. Czynnimer IV utworzyły testy mierzące szybkość psychomotoryczną: *Test Wkładania Kolečków* oraz CTT (dlatego został nazwany *Szybkość Psychomotoryczna*). Kolejny czynnimer V stworzyły zmienne odnoszące się do fluencji werbalnej i niewerbalnej mierzonej za pomocą testów RFFT, TFS oraz podtestu Słownik z WAIS. Czynnimer ten został nazwany *Płynność Poznawcza*. Model pięcioczynnikowy wyjaśnia 30% wariancji. Na podstawie opisanych powyżej czynników utworzono też *Ogólny Czynnimer Funkcjonowania Po-*

znawczego, zgodnie ze wzorem: Ogólny czynnik = (czynnik I + czynnik II – czynnik III – czynnik IV + czynnik V) / 5. Czynniki III oraz IV zostały odjęte od pozostałych, ponieważ w ich przypadku większa wartość oznaczała niższe wykonanie. Do dalszych analiz wykorzystano wyżej opisane czynniki.

TABELA 4.2. Wyniki PCA pomiarów neuropsychologicznych

Czynnik	Test – wskaźnik	Ładunek czynnikowy				
		1	2	3	4	5
<i>Uwaga Złożona</i>	CTT-1	,758				
	VMS-Wspak	,728				
	VMS-Wprost	,722				
	CTT-2	,638			,457	
	WAIS-R PC-Wspak	,619				
	WAIS-R PC-Wprost	,580				
<i>Uczenie się i Pamięć</i>	CVLT-2		,874			
	CVLT-3		,848			
	CVLT-1		,816			
	CVLT-4		,689			
<i>Funkcje Wykonawcze</i>	WCST-7			,894		
	WCST-1			,848		
	WCST-5			,744		
	RFFT-BP			,609		
<i>Szybkość Psychomotoryczna</i>	GPT-D				,838	
	GPT-ND				,812	
<i>Płynność Poznawcza</i>	TFS-C					,742
	WAIS-R Słownik					,617
	RFFT-PU					,431

CTT – Kolorowy Test Połączeń, 1 – część pierwsza, 2 – część druga; VMS – Zadanie Uczenia się Wzrokowo-Przestrzennego Corsiego (VMS-Wprost, VMS-Wspak); WAIS-R – Skale Inteligencji Wechslera dla Dorosłych, wersja zrewidowana; PC – Powtarzanie Cyfr; CVLT – Kalifornijski Test Uczenia się Językowego, 1 – Lista A, Zadania 1–5 – poprawne, 2 – Odtwarzanie Swobodne po Krótkim Odroczeniu – poprawne, 3 – Odtwarzanie Swobodne po Długim Odroczeniu – poprawne, 4 – Współczynnik Bliskości Semantycznej; WCST – Test Sortowania Kart z Wisconsin, 1 – Liczba Zaliczonych Kategorii; 5 – Liczba Błędów Niepersewacyjnych; WCST-7 – Liczba Błędów Persewacyjnych; RFFT – Test Płynności Figuralnej Ruffa, PU – Połączenia Unikalne, BP – Błędy Persewacyjne; GPT – Test Wkładania Koleczków, D – wkładanie ręką dominującą, ND – wkładanie ręką niedominującą; TFS-C – Test Fluencji Słownej, całkowita liczba wygenerowanych słów.

Parametry akwizycji obrazów MRI

Badanie neuroobrazowe zostało wykonane w Naukowym Centrum Obrazowania Biomedycznego Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu w Kajetanach na skanerze 3T Siemens Trio Tim VB17 z wykorzystaniem cewki głowowej 12-kanalowej. Parametry poszczególnych sekwencji były następujące: TE = 2,21 ms, TR = 1900 ms, TI = 900 ms, *flip angle* = 9°, *field of view* = 260 mm × 288 mm, grubość warstwy = 0,9 mm, liczba warstw = 208, matryca obrazowa = 290 × 320, wielkość woksela: 0,9 × 0,9 × 0,9 mm, *pixel bandwidth* = 200 Hz/pix, iPAT = 2.

Analiza objętości istoty szarej

Podczas analizy obrazów uzyskanych techniką rezonansu magnetycznego posłużono się wolumetrią opartą na wokselaх (ang. *voxel-based morphometry* – VBM). Do obróbki danych obrazowych oraz analiz statystycznych wykorzystano program SPM12 v.6906 (*Wellcome Trust Centre for Neuroimaging*) działający w środowisku Matlab 2016a (MathWorks, Natick, MA, USA). Przygotowanie obrazów do analizy odbyło się z zastosowaniem standardowych procedur składających się z normalizacji przestrzennej obrazu mózgu (na podstawie wzorca MNI), segmentacji na istotę szarą, białą, płyn mózgowo-rdzeniowy, czaszkę, tłuszcz i powietrze. Następnie obrazy istoty szarej były modulowane oraz poddawane przestrzennej filtracji wygładzającej (filtr gaussowski FWHM = 6 mm).

W celu zbadania wpływu wieku oraz wirusa HIV (a także interakcji obu czynników) przeprowadzono analizę regresji w programie SPM12. Dodatkowo, w celu wyeliminowania ewentualnych różnic wynikających z wielkości mózgu badanych, zmienna odnosząca się do wielkości mózgu została wprowadzona do modelu jako współzmienna. W kolejnym kroku wykonano analizę korelacji między wiekiem a objętością istoty szarej oddzielnie dla grupy kontrolnej oraz pacjentów. Celem tej analizy było sprawdzenie, czy wzorec starzenia się mózgu (rozumianego jako zmniejszenie objętości istoty szarej) jest podobny w obu grupach.

W ostatnim kroku w grupie pacjentów przeprowadzono analizę korelacji między objętością istoty szarej a *Ogólnym Czynnikiem Funkcjonowania Poznawczego*.

4.2.2. Wyniki

Wyniki pomiaru zmiennych neuropsychologicznych

W tabeli 4.3. zostały zaprezentowane wyniki analiz ANCOVA (z wiekiem oraz długością edukacji jako współzmiennymi) przeprowadzonych na pięciu czynnikach wyodrębnionych w wyniku analizy PCA oraz na *Ogólnym Czynniku*

Funkcjonowania Poznawczego. Wyniki wskazują na istotne osłabienie w zakresie czynników *Uwagi Złożonej*, *Płynności Poznawczej* oraz *Ogólnego Czynnika Funkcjonowania Poznawczego* u osób zakażonych wirusem HIV w porównaniu z grupą kontrolną. W zakresie pozostałych mierzonych funkcji poznawczych nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie.

TABELA 4.3. Porównanie funkcjonowania poznawczego pacjentów zakażonych wirusem HIV oraz osób zdrowych

Czynniki	HIV–		HIV+		ANCOVA wartość p
	M	SD	M	SD	
1. Uwaga Złożona	0,03	0,49	–0,24	0,44	< 0,001
2. Uczenie się i Pamięć	0,07	0,67	–0,04	0,72	n.s.
3. Funkcje Wykonawcze*	–0,06	0,59	–0,06	0,56	n.s.
4. Płynność Poznawcza	0,03	0,41	–0,20	0,51	< 0,01
5. Szybkość Psychomotoryczna*	–0,01	0,56	0,14	0,57	n.s.
6. Ogólny Czynnik Funkcjonowania Poznawczego	0,42	0,29	–0,11	0,26	0,001

M – średnia; SD – odchylenie standardowe, * wyższy wynik wskazuje na gorsze wykonanie.

Wyniki analizy wolumetrii opartej na wokselach

Analiza wykazała, że obecność wirusa (przynależność do grupy: kontrolnej lub zakażonej) jest istotnym predyktorem objętości istoty szarej. Osoby zakażone wirusem HIV mają zmniejszoną objętość istoty szarej w dziewięciu strukturach mózgu, które położone są głównie w obszarach struktur czołowych oraz podkorowych. Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli 4.4. oraz na rycinie 4.1. Wyniki statystyczne zostały uzyskane dla wartości $p < 0,05$, po zastosowaniu poprawki na wielokrotne porównania FWE (*Family Wise Error*).

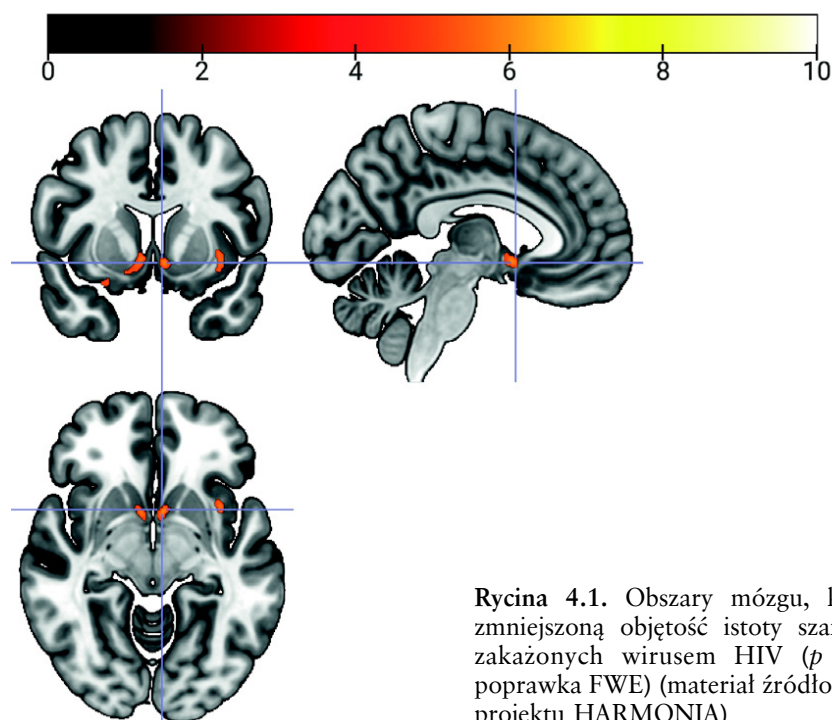
TABELA 4.4. Obszary mózgu, które mają zmniejszoną objętość istoty szarej u osób zakażonych wirusem HIV ($p < 0,05$, z korekcją FWE)

Koordynaty			Region	T	Wielkość klastra (liczba wokseli)
x	y	z			
–6	8	–8	Jądro ogoniaste LP	6,19	61
6	8	–6	Jądro ogoniaste PP	5,92	100
23	–6	–20	Zakręt przyhipokampalny PP	5,81	142
–36	11	–8	Wyspa LP	5,76	90

TABELA 4.4. cd.

47	29	–	Część oczodołowa dolnego zakrętu czołowego PP	5,71	43
44	18	3	Część trójkątna dolnego zakrętu czołowego PP	5,65	39
–33	20	5	Wyspa LP	5,64	38
26	15	–20	Wyspa PP	5,37	72
–20	15	–24	Część oczodołowa dolnego zakrętu czołowego LP	5,36	27

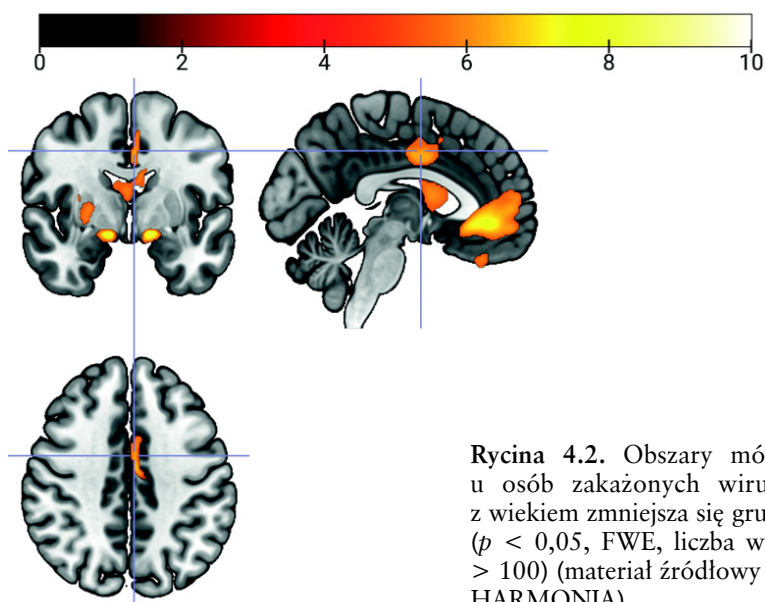
LP –lewa półkula mózgu, PP –prawa półkula mózgu



Rycina 4.1. Obszary mózgu, które mają zmniejszoną objętość istoty szarej u osób zakażonych wirusem HIV ($p < 0,005$, poprawka FWE) (materiał źródłowy z badań projektu HARMONIA)

Efekt interakcyjny (wiek $\times$ grupa) nie okazał się istotny statystycznie przy zastosowaniu poprawki na wielokrotne porównania FWE. Przy zastosowaniu mniej konserwatywnej poprawki (*False Discovery Rate* – FDRc) efekt ten okazał się istotny w przypadku następujących obszarów mózgu: środkowej części zakrętu obręczy i gałki bladej obustronnie, skorupy i kory nadoczodołowo-czołowej w lewej półkuli mózgu.

Analiza korelacji wykazała, że w grupie osób zakażonych HIV wraz z wiekiem zmniejsza się objętość istoty szarej głównie w obszarach czołowych oraz podkorowych mózgu. Szczegółowe wyniki są przedstawione na rycinie 4.2 oraz w tabeli 4.5.



Rycina 4.2. Obszary mózgu, w których u osób zakażonych wirusem HIV wraz z wiekiem zmniejsza się grubość istoty szarej ($p < 0,05$, FWE, liczba wokseli w klastrze > 100) (materiał źródłowy z badań projektu HARMONIA)

TABELA 4.5. Regiony mózgu, w których objętość istoty szarej była negatywnie skorelowana z wiekiem u osób zakażonych wirusem HIV ($p < 0,05$, FWE, liczba wokseli w klastrze > 100)

Koordynaty			Region	T	Wielkość klastra (liczba wokseli)
x	y	z			
-7	37	-27	Zakręt oczodołowy LP	6,51	526
25	33	-22	Środkowy zakręt czołowy PP	5,66	108
-13	-3	-12	Pozajądrowa istota szara	8,79	431
51	16,5	4,5	Wieżko czołowe PP	6,93	2567
-49	31	-4,5	Dolny zakręt czołowy LP	7,23	2935
13,5	-1,5	-13,5	Jądro ogoniaste	8,52	1324
0	42	-7,5	Kora oczodołowo-czołowa LP	8,39	4116
24	1,5	6	Skorupa PP	6,92	340
-4,5	-10,5	40	Środkowa część zakrętu obręczy	6,77	564

LP – lewa półkula mózgu, PP – prawa półkula mózgu

Inny wzorzec zmniejszenia się objętości istoty szarej wraz z wiekiem zaobserwowano w grupie osób zdrowych (tabela 4.6.). Okazało się, że w tej grupie zmniejszenie objętości istoty szarej wraz z wiekiem nie ma charakteru zlokalizowanego, lecz występuje w różnych obszarach mózgu: płatach czołowych, skroniowych, ciemieniowych, potylicznych, mózdzku oraz jądrach podkorowych.

Analiza korelacji między *Ogólnym czynnikiem funkcjonowania poznawczego* a objętością istoty szarej nie wykazała statystycznie istotnych zależności.

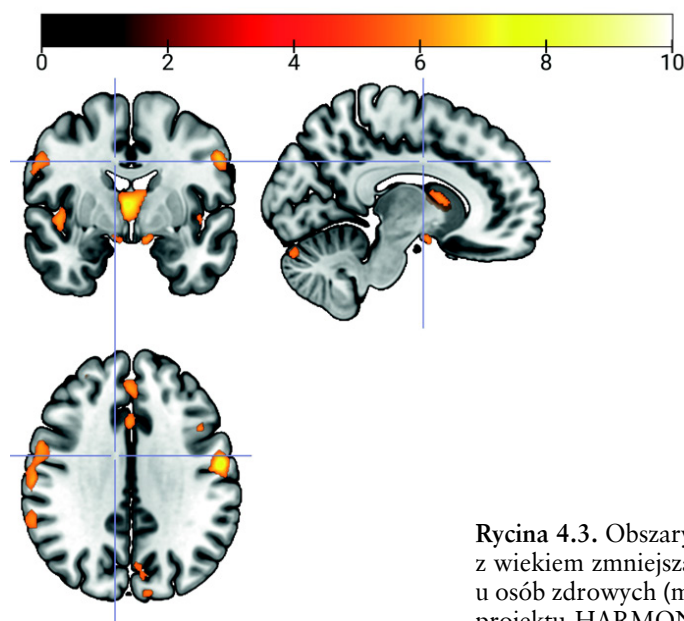
4.3. Podsumowanie

Przedmiotem badań przedstawionych w tym rozdziale był związek wieku i zakażenia wirusem HIV z objętością istoty szarej mózgu; analizy objęły również funkcjonowanie poznawcze osób zakażonych HIV. W badaniu wzięły udział 53 osoby z infekcją HIV oraz 62 osoby zdrowe w wieku od 25 do 75 roku życia.

TABELA 4.6. Regiony mózgu, w których objętość istoty szarej była negatywnie skorelowana z wiekiem u osób zdrowych

Koordynaty			Region	T	Wielkość klastra (liczba wokseli)
x	y	z			
-45	-72	-21	Górno-przednio-przyśrodkowy mózdzek	7,72	2642
-42	-15	9	Wyspa LP	6,22	177
45	-9	-3	Bruzda skroniowa górna PP	6,59	582
-3	-78	-3	Zakręt językowy LP	5,73	117
-49	43	-4	Dolny zakręt czołowy LP	5,81	106
3	-1,5	6	Jądro ogoniaste PP	7,75	156
-55	15	15	Część wieczkowa dolnego zakrętu czołowego LP	6,84	572
1,5	18	34,5	Środkowa część zakrętu obręczy LP	6,19	540
-27	57	18	Zakręt czołowy środkowy	6,42	133
43	-13	55	Zakręt przedśrodkowy PP	8,14	3520
0	48	25	Górny zakręt czołowy LP	7,05	529
-15	-93	27	Bruzda potyliczna górna LP	6,69	125
-57	-7	34	Zakręt zaśrodkowy LP	7,75	2260
52	-49	46	Płacik ciemieniowy dolny PP	6,10	160

LP – lewa półkula mózgu, PP – prawa półkula mózgu



Rycina 4.3. Obszary mózgu, w których wraz z wiekiem zmniejsza się grubość istoty szarej u osób zdrowych (materiał źródłowy z badań projektu HARMONIA)

U pacjentów zakażonych HIV zaobserwowano obniżone zdolności w zakresie uwagi złożonej, mierzonej za pomocą takich testów, jak: WAIS-R Powtarzanie Cyfr Wprost i Wspak, *Zadanie Uczenia się Wzrokowo-Przestrzennego Corsiego*, *Kolorowy Test Połączeń*, oraz obniżoną płynność poznawczą szacowaną na podstawie *Testu Fluencji Słownej* (kategoria semantyczna), *Słownika (WAIS-R)* oraz *Testu Płynności Figuralnej Ruffa*. Nie odnotowano różnic w zakresie szybkości psychomotorycznej, funkcji wykonawczych ani uczenia się i pamięci. Zaobserwowany wzorec funkcji zaburzonych i zachowanych nie jest do końca spójny z wynikami opisywanymi w literaturze: Heaton i inni (2011) sugerują, że typowe zaburzenia poznawcze występujące u osób zakażonych HIV pozostających na terapii HAART obejmują właśnie uczenie się oraz funkcje wykonawcze. Jednak w naszym badaniu typowe testy papier-ołówek nie wykazały tego typu problemów z grupie HIV+.

Wyniki wcześniejszych badań z udziałem osób z infekcją HIV wskazywały, że może ona przyspieszać procesy prawidłowego starzenia i nasilać zarówno dysfunkcje poznawcze, jak i zmiany strukturalne mózgu. W związku z tym założono, że obok zmian strukturalnych (zmniejszenia objętości istoty szarej), opisywanych jako typowe dla zakażenia HIV lub wynikających z procesów prawidłowego starzenia się, odnotowany zostanie także efekt znaczącej interakcji pomiędzy zmianami w mózgu a wiekiem osób zakażonych HIV. Wyniki naszego badania tylko częściowo potwierdziły te hipotezy.

Po pierwsze, wykazano, że mimo efektywnego leczenia HAART u osób zakażonych HIV dochodzi do zmniejszenia objętości istoty szarej zarówno w obszarach korowych (wyspie, obszarach nadczołowo-czołowych), jak i podkorowych (jądrze ogoniastym i hipokampie). Po drugie, wiek powoduje zmniejszenie objętości istoty szarej zarówno w grupie HIV+, jak i kontrolnej, jednak lokalizacja i charakter tych zmian są różne. Pacjenci zakażeni HIV wykazywali mniejszą objętość istoty szarej przede wszystkim w płatach czołowych oraz w strukturach podkorowych, podczas gdy ubytki u osób zdrowych miały charakter bardziej rozproszony, dotyczyły kory wszystkich płatów, a także mózdzku i jąder podstawy.

W badanej grupie nie obserwuje się jednak sumowania wpływu tych czynników (tn. wieku oraz HIV) przy zastosowaniu konserwatywnej poprawki na wielokrotne porównania. Powyższe wyniki są spójne z rezultatami najnowszych badań dotyczących związku między wirusem HIV a starzeniem się mózgu (Ances i in., 2012; Hakkers i in., 2017; Holt i in., 2012), wskazujących na niezależny wpływ wieku oraz HIV na objętość istoty szarej mózgu (Becker i in., 2012; Kuhn i in., 2017; Underwood i in., 2017). Wzorec zmian strukturalnych mózgu polegający na zmniejszeniu objętości istoty szarej głównie w obszarach czołowych oraz podkorowych jest spójny z wynikami m.in. Underwooda i współpracowników (2017). W przypadku osób zdrowych rozproszony charakter zaników istoty szarej wraz z wiekiem jest spójny z wynikami badań wskazujących na to, że fizjologiczne starzenie dotyczy całego mózgu (Long i in., 2012).

Efekt interakcji (wiek $\times$ HIV) został wykazany przy zastosowaniu mniej konserwatywnego progu statystycznego, więc te wyniki powinny być traktowane ostrożnie. Może to wskazywać na trend w kierunku przyspieszonego starzenia się mózgu osób zakażonych wirusem HIV. Ten efekt mógłby być bardziej widoczny u starszych osób zakażonych HIV. Badana przez nas grupa była stosunkowo młoda (średni wiek to 42,3 roku), więc procesy związane z długotrwałym działaniem wirusa HIV na mózg mogły nie zostać jeszcze uwidocznione z wykorzystaniem techniki VBM. Badania wskazują, że u zdrowych osób ubytek masy mózgowia zaczyna się stopniowo, co stwarza duże możliwości kompensacyjne, a nabiera intensywności po 60 roku życia (Ritchie i in., 2018). Uwzględniając wyniki wcześniejszych badań, pokazujących, że wysoki status socjoekonomiczny (ang. *socioeconomic status* – SES) jest czynnikiem opóźniającym naturalne mechanizmy związane ze starzeniem się mózgu (Brayne i in., 2010; Chan i in., 2018), można także postawić hipotezę, że w przypadku badanej grupy wysoki SES (w badaniu brały udział osoby z wyższym wykształceniem, w większości aktywne zawodowo) mógł być czynnikiem chroniącym przed patologicznymi zmianami związanymi ze starzeniem się oraz działaniem wirusa HIV. Ta hipoteza wymaga jednak dalszych badań z udziałem starszych osób zakażonych HIV.

Bibliografia

- Ances, B.M., Ortega, M., Vaida, F., Heaps, J., Paul, R. (2012). Independent effects of HIV, aging, and HAART on brain volumetric measures. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 59(5), 469–477.
- Ances, B.M., Roc, A., Korczykowski, M., Wolf, R., Kolson, D.L. (2008). Combination antiretroviral therapy modulates the blood oxygen level-dependent amplitude in human immunodeficiency virus-seropositive patients. *Journal of Neurovirology*, 14, 418–424.
- Aylward, E., Henderer, J., McArthur, J.C., Brettschneider, P.D., Harris, G.J., Barta, P.E., Pearlson, G.D. (1993). Reduced basal ganglia volume in HIV-1 associated dementia: Results from quantitative neuroimaging. *Neurology*, 43(10), 2099–2104.
- Becker, J.T., Maruca, V., Kingsley, L.A., Sanders, J.M., Alger, J.R., Barker, P.B., ... Selnes, O. (2012). Factors affecting brain structure in men with HIV disease in the post-HAART era. *Neuroradiology*, 54(2), 113–121.
- Brayne, C., Ince, P.G., Keage, H.A.D., McKeith, I.G., Matthews, F.E., Polvikoski, T., Sulkava, R. (2010). Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain*, 133(8), 2210–2216.
- Brzeziński, J., Gaul, M., Hornowska, E., Jaworowska, A., Machowski, A., Zakrzewska, M. (2004). *Skala Inteligencji D. Wechslera dla Dorosłych. Wersja zrewidowana – renormalizacja. WAIS-R (PL). Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Cardenas, V.A., Meyerhoff, D.J., Studholme, C., Kornak, J., Rothlind, J., Lampiris, H., ... Weiner, M.W. (2009). Evidence for ongoing brain injury in human immunodeficiency virus-positive patients treated with antiretroviral therapy. *Journal of Neurovirology*, 15, 324–333.
- Chan, M.Y., Na, J., Agres, P.F., Savalia, N.K., Park, D.C., Wig, G.S. (2018). Socioeconomic status moderates age-related differences in the brain's functional network organization and anatomy across the adult lifespan. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(22), 201714021.
- Cohen, R.A., Harezlak, J., Schifitto, G., Hana, G., Clark, U., Gongvatana, A., Brown, M. (2010). Effects of nadir CD4 count and duration of human immunodeficiency virus infection on brain volumes in the highly active antiretroviral therapy era. *Journal of Neurovirology*, 16(1), 25–32.
- Cohen, R.A., Seider, T.R., Navia, B. (2015). HIV effects on age-associated neurocognitive dysfunction: Premature cognitive aging or neurodegenerative disease? *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1), 37.
- Cole, J.H., Underwood, J., Caan, M.W.A., De Francesco, D., van Zoest, R.A., Leech, R., ... COBRA collaboration (2017). Increased brain-predicted aging in treated HIV disease. *Neurology*, 88(14), 1349–1357.
- Corrêa, D.G.G., Zimmermann, N., Netto, T.M.M., Tukamoto, G., Ventura, N., de Castro Bellini Leite, S., Gasparetto, E.L.L. (2016). Regional cerebral gray matter volume in HIV-positive patients with executive function deficits. *Journal of Neuroimaging*, 26(4), 450–457.
- Corsi, P.M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*, 34(2-B), 891.
- Deeks, S.G., Lewin, S.R., Havlir, D.V. (2013). The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *The Lancet*, 382(9903), 1525–1533.
- Gawron, N., Choiński, M., Szymańska-Kotwica, B., Pluta, A., Sobańska, M., Egbert, A.R., ... Łojek, E. (2019). Effects of age, HIV, and HIV-associated clinical factors on neuropsychological functioning and brain regional volume in HIV+ patients on effective treatment. *Journal of Neurovirology*, 25(1), 9–21.

- Haaland, K., Cleeland, C., Carr, D. (1977). Motor performance after unilateral hemisphere damage in patients with tumor. *Archives of Neurology*, 34, 556–559.
- Hakkers, C.S., Arends, J.E., Barth, R.E., Du Plessis, S., Hoepelman, A.I.M., Vink, M. (2017). Review of functional MRI in HIV: Effects of aging and medication. *Journal of Neurovirology*, 23(1), 20–32.
- Heaton, R.K., Clifford, D.B., Franklin, D.R., Woods S.P., Ake, C., Vaida, F., the CHARTER Group (2010). HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy. *Neurology*, 75(23), 2087–2096.
- Heaton, R.K., Franklin, D.R., Ellis, R.J., McCutchan, J.A., Letendre, S.L., LeBlanc, S., ... 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.
- 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.
- IBM Corp. (2016). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY.
- Janssen, M.A.M., Meulenbroek, O., Steens, S.C.A., Góraj, B., Bosch, M., Koopmans, P.P., Kessels, R.P.C. (2015). Cognitive functioning, wellbeing and brain correlates in HIV-1 infected patients on long-term combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 29(16), 2139–2148.
- Jaworowska, A. (2002). *Test Sortowania Kart z Wisconsin. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Kuhn, T., Schonfeld, D., Sayegh, P., Arentoft, A., Jones, J.D., Hinkin, C.H., ... Thames, A.D. (2017). The effects of HIV and aging on subcortical shape alterations: A 3D morphometric study. *Human Brain Mapping*, 38(2), 1025–1037.
- 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.
- Lackner, A.A., Veazey, R.S. (2007). Current concepts in AIDS pathogenesis: Insights from the SIV/macaque model. *Annual Review of Medicine*, 58(1), 461–476.
- Levy, R.M., Breiden D.E. (1988). Central nervous system dysfunction in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1(1), 41–64.
- Li, Y., Li, H., Gao, Q., Yuan, D., Zhao, J. (2014). Structural gray matter change early in male patients with HIV. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(10), 3362–3369.
- Liu, D., Zhao, C., Wang, W., Wang, Y., Li, R., Sun, J., ... Li, H. (2020). Altered gray matter volume and functional connectivity in human immunodeficiency virus-infected adults. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 601063.
- Long, X., Liao, W., Jiang, C., Liang, D., Qiu, B., Zhang, L. (2012). Healthy aging: An automatic analysis of global and regional morphological alterations of human brain. *Academic Radiology*, 19(7), 785–793.
- Łojek, E. (2001). *Neuropsychologia osób zakażonych wirusem HIV i chorych na AIDS*. Warszawa: Oficyna Wydawnicza Medyk.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2005). *Test Płynności Figuralnej Ruffa (RFFT). Polska adaptacja i normalizacja. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2010). *Podręcznik do Kalifornijskiego Testu Uczenia się Językowego. Polska normalizacja*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2012). *Kolorowy Test Połączeń, wersja dla Dorosłych, CTT. Podręcznik. Polska normalizacja*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.

- Nath, A., Anderson, C., Jones, M., Maragos, W., Booze, R., Mactutus, Ch. ... Mattson, M. (2000). Neurotoxicity and dysfunction of dopaminergic systems associated with AIDS dementia. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 14(3), 222–227.
- O'Connor, E.E., Zeffiro, T.A., Zeffiro, T.A. (2018). Brain structural changes following HIV infection: Meta-analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 39(1), 54–62.
- Ortega, M., Heaps, J.M., Joska, J., Vaida, F., Seedat, S., Stein, D.J., ... Ances, B.M. (2013). HIV clades B and C are associated with reduced brain volumetrics. *Journal of Neurovirology*, 19(5), 479–487.
- Pluta, A., Wolak, T., Sobańska, M., Gawron, N., Egbert, A.R., Szymańska, B., ... Łojek, E. (2019). HIV and age underlie specific patterns of brain abnormalities and cognitive changes in high functioning patients. *Neuropsychology*, 33(3), 358–369.
- Qi, Y., Xu, M., Wang, W., Wang, Y.Y., Liu, J.J., Ren, H.X., ... Li, H.J. (2021). Early prediction of putamen imaging features in HIV-associated neurocognitive impairment syndrome. *BMC Neurology*, 21(1), 106.
- Ragin, A.B., Wu, Y., Gao, Y., Keating, S., Du, H., Sammet, C., ... Epstein, L.G. (2015). Brain alterations within the first 100 days of HIV infection. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2(1), 12–21.
- Ritchie, S.J., Dickie, D.A., Cox, S.R., Valdés Hernández, M.D.C., Sibbett, R., Pattie, A., ... Deary, J.J. (2018). Brain structural differences between 73- and 92-year olds matched for childhood intelligence, social background, and intracranial volume. *Neurobiology of Aging*, 62, 46–158.
- Sanford, R., Fellows, L.K., Ances, B.M., Collins, D.L. (2018). Association of brain structure changes and cognitive function with combination antiretroviral therapy in HIV-Positive individuals. *JAMA Neurology*, 75(1), 72–79.
- Seider, T.R., Gongvatana, A., Woods, A.J., Chen, H., Porges, E.C., Cummings, T., ... Cohen, R.A. (2016). Age exacerbates HIV-associated white matter abnormalities. *Journal of Neurovirology*, 22(2), 201–212.
- Stout, J.C., Ellis, R.J., Jernigan, T.L., Archibald, S.L., Abramson, I., Wolfson, T., ... the HIV Neurobehavioral Research Center Group (1998). Progressive cerebral volume loss in human immunodeficiency virus infection: A longitudinal volumetric magnetic resonance imaging study. *Archives of Neurology*, 55(2), 161–168.
- Szepietowska, E.M., Gawda, B. (2011). *Ścieżkami fluencji słownej*. Lublin: Wydawnictwo UMCS.
- Towgood, K.J., Pitkanen, M., Kulasegaram, R., Fradera, A., Kumar, A., Soni, S., ... Kopelman, M.D. (2012). Mapping the brain in younger and older asymptomatic HIV-1 men: Frontal volume changes in the absence of other cortical or diffusion tensor abnormalities. *Cortex*, 48(2), 230–241.
- Underwood, J., Cole, J.H., Caan, M.W.A., De Francesco, D., Leech, R., van Zoest, R.A., ... the Co-morbidity in Relation to AIDS (COBRA) Collaboration (2017). Grey and white matter abnormalities in treated HIV-disease and their relationship to cognitive function. *Clinical Infectious Diseases*, 65(3), 422–432.
- Wright, P., Heaps, J., Shimony, J., Jewell, T., Beau, A. (2012). The effects of HIV and combination antiretroviral therapy on white matter integrity. *AIDS (London, England)*, 26(12), 1501–1508.

Abstract**Brain gray matter and neuropsychological functions in HIV infected individuals**

The aim of the study was to analyze the relationship between age and gray matter volume of the brain in HIV-infected people undergoing HAART regimen. 115 men aged 25 to 75 years participated in the study, including 53 HIV-infected patients. A structural examination of the brain was performed using the MRI technique and a neuropsychological assessment was performed. Data analysis by voxel-based volumetry showed a reduction in gray matter volume in the caudate, parahippocampal gyrus, insula, triangular and orbital parts of the inferior frontal gyrus in HIV-infected subjects. The results of neuropsychological tests showed a weakening of attention processes and cognitive fluency compared to the control group. The results suggested that despite the HAART regimen, people infected with HIV experienced structural changes in the brain and impaired cognitive processes.

Abstrakt**Stan istoty szarej mózgu i funkcje neuropsychologiczne osób zakażonych HIV**

Celem badania była analiza związku między wiekiem a objętością istoty szarej mózgu u osób zakażonych HIV poddanych leczeniu HAART. W badaniu wzięło udział 115 mężczyzn w wieku od 25 do 75 lat, w tym 53 pacjentów zakażonych HIV. Wykonano badanie strukturalne mózgu z zastosowaniem techniki MRI oraz neuropsychologiczną ocenę funkcji poznawczych. Analiza danych za pomocą techniki wolumetrii opartej na wokselaх wykazała zmniejszenie objętości istoty szarej w jądrach ogoniastych, zakręcie przyhipokampalnym, wyspie, części trójkątnej oraz oczodołowej dolnego zakrętu czołowego u osób zakażonych HIV. Wyniki badań neuropsychologicznych wykazały osłabienie procesów uwagowych oraz płynności poznawczej w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki wykazały, że mimo leczenia HAART u osób zakażonych HIV doszło do zmian strukturalnych mózgu oraz osłabienia procesów poznawczych.

Keywords: HIV infection, brain gray matter, voxel based morphometry, HAART, cognitive dysfunctions, structural changes of the brain

Słowa kluczowe: zakażenie HIV, istota szara mózgu, zaburzenia poznawcze, wolumetria oparta na wokselaх, HAART, dysfunkcje poznawcze, zmiany strukturalne mózgu

Stan istoty białej mózgu i funkcje neuropsychologiczne osób zakażonych HIV

Natalia Gawron

ORCID 0000-0002-6052-1946

Akademia Pedagogiki Specjalnej im. Marii Grzegorzewskiej w Warszawie

Tomasz Wolak

ORCID 0000-0002-6473-8392

Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Kajetany

5.1. Wprowadzenie

Ludzki wirus niedoboru odporności (HIV – *human immunodeficiency virus*) uszkadza ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy. W ostrej fazie zakażenia HIV wnika do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez barierę krew–mózg za pośrednictwem zakażonych makrofagów i limfocytów T. Rezerwuarem wirusa w OUN są komórki mikrogleju, makrofagi i astrocyty. Leki antyretrowirusowe nie są w stanie wyeliminować wirusa z organizmu człowieka, ale znacząco hamują jego namnażanie się w OUN i pomagają odbudować komórki układu odpornościowego. W fazie przewlekłej zakażenia HIV w mózgu występuje stan zapalny, który najprawdopodobniej prowadzi do uszkodzenia bariery krew–mózg i komórek nerwowych (Dąbrowska i in., 2013; Desowska, 2017; Hlebowicz, 2017). U części pacjentów HIV+, u których uzyskano trwałą supresję HIV, obserwuje się łagodne albo umiarkowane dysfunkcje poznawcze. Najczęściej jest to osłabienie uwagi, funkcji mnesticznych, szybkości psychoruchowej, funkcji wykonawczych, fluencji słownej (Szymańska, 2017). Jako główne przyczyny dysfunkcji poznawczych w infekcji HIV wskazuje się obecność wirusa HIV w mózgu, chroniczny stan zapalny, zwiększenie aktywności komórek glejowych, efekty uboczne leczenia antyretrowirusowego (Rubin i in., 2017).

Badania integralności struktury istoty białej mózgowia wykonuje się za pomocą obrazowania tensora dyfuzji (*diffusion tensor imaging* – DTI). Jest to sekwencja badania techniką rezonansu magnetycznego przeznaczona specjalnie do oceny dyfuzji wody w tkance. Pozwala na ilościową ocenę integralności włókien istoty białej mózgowia (*white matter integrity*). Mierzy preferowany kierunek przemie-

szczania się wody oraz stopień dyfuzji wody przez błony aksonów. Najważniejsze miary w tym badaniu to współczynniki anizotropii frakcjonowanej (*fractional anisotropy* – FA) i dyfuzyjności: średnia dyfuzyjność (*mean diffusivity* – MD), dyfuzyjność wzdłuż głównego kierunku dyfuzji (*axial diffusivity* – AD), dyfuzyjność w kierunku prostopadłym do głównego kierunku dyfuzji (*radial diffusivity* – RD) oraz pozorna dyfuzyjność oznaczająca uśrednioną dyfuzyjność we wszystkich kierunkach (*apparent diffusion coefficient* – ADC). Dyfuzja izotropowa charakteryzuje się taką samą dyfuzyjnością we wszystkich kierunkach i zachodzi m.in. w przestrzeni pozakomórkowej. Dyfuzja anizotropowa charakteryzuje komórki. Takie bariery jak błony komórkowe i osłonki mielinowe powodują, że cząsteczki wody przemieszczają się w preferowanych kierunkach, a nie we wszystkich. Jest to szczególnie widoczne w istocie białej, w której cząsteczki wody dyfundują wzdłuż aksonów. Wartości powyższych wskaźników zależą od wielu czynników, takich jak grubość osłonki mielinowej, średnica aksonu, gęstość włókien w wokselu i ich konfiguracja (Wolak, 2011). Można wskazać ogólną zasadę, że im wyższe wartości FA, tym wyższy stopień integralności istoty białej mózgowia, a im niższe FA, tym niższy stopień integralności istoty białej.

Choroby mózgu (np. choroba Alzheimera czy stwardnienie rozsiane), a także infekcje wirusowe (takie jak zakażenie HIV, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C, zakażenie wirusem kleszczowym zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych) powodują trwałe zmiany w istocie białej. W przypadku zakażenia HIV dochodzi do demielinizacji aksonów, zmniejszenia ich gęstości i innych procesów patologicznych (Lentz i in., 2014).

5.1.1. Wpływ zakażenia HIV na istotę białą mózgowia

Objętość istoty białej mózgowia u osób HIV+ jest często mniejsza niż u niezakażonych osób kontrolnych (Su i in., 2016). U niektórych osób ma to związek z występowaniem zmian hiperintensywnych w istocie białej (Watson i in., 2017). Wartości FA są u osób HIV+ niższe, a wartości MD wyższe niż u osób zdrowych. Wskazuje to na uszkodzenie aksonów komórek nerwowych i oligodendrocytów. Jednak dokładny mechanizm działania HIV na istotę białą nie jest znany (Li i in., 2018; Davies i in., 2019). Anomalie w istocie białej osób HIV+ wykryto we wszystkich typach włókien: spoidłowych, korowo-rdzeniowych i asocjacyjnych (Zhu i in., 2013). Zmiany obserwuje się też u osób skutecznie leczonych HAART, czyli u takich, u których poziom wirusa jest niewykrywalny obecnie dostępnymi metodami, oraz u osób bez zaburzeń neuropsychologicznych i neurologicznych. Anomalie w istocie białej rejestruje się często w ciele modzelowatym, w torebce wewnętrznej, promienistości wzrokowej i innych dużych włóknach. Zhu i współpracownicy (2013) zauważyli podwyższone wartości MD w płacie ciała modzelowatego, w tylnej promienistości wzgórzo-

wej, górnym pęczku podłużnym i warstwie strzałkowej (są to rozbudowane włókna, które łączą korę ciemieniową, potyliczną, skroniową oraz tylną część zakrętu obręczy ze wzgórzem i pniem mózgu). U pacjentów z zaburzeniami poznawczymi odnotowali obniżenie FA w kolanie ciała modelowatego, w części przedniej wieńca promienistego i w zakręcie obręczy. Wang z zespołem (2016) u osób HIV+ zaobserwowali obniżone wartości FA w ciele modelowatym i w przedniej części wieńca promienistego. Su i współpracownicy (2016) zbadali osoby HIV+ po 49 roku życia i stwierdzili u nich obniżenie FA w drodze korowo-rdzeniowej, w przedniej części promienistości wzgórzowej, górnych i dolnych pęczkach podłużnych, pęczkach czołowo-ciemieniowych, pęczkach haczykowatych, kleszczach przednich i tylnych. Z kolei Nir i współpracownicy (2014) porównali pacjentów HIV+ i osoby kontrolne w wieku > 60 lat. Niższe wartości FA stwierdzili u osób HIV+ w spoidle wielkim i obiciu (tapetum), w górnej, przedniej i tylnej części wieńca promienistego, w przednich i tylnych gałęziach torebki wewnętrznej, konarach mózgu, promienistościach wzgórzowych, w górnym pęczku podłużnym, zakręcie obręczy, sklepieniu i warstwie strzałkowej. Warto wspomnieć, że w innych pracach nie zauważono różnic w istocie białej pacjentów HIV+ leczonych antyretrowirusowo i u osób kontrolnych (Cysique i in., 2017).

Na stan mózgu pacjentów HIV+ ma wpływ spadek liczby limfocytów T CD4, liczba kopii wirusa w organizmie (Li i in., 2018; Wright i in., 2015), czas od rozpoczęcia leczenia (Strain i in., 2017). Istnieje niewiele prac dotyczących istoty białej i parametrów zakażenia HIV, a ich wyniki są niejednoznaczne. Najniższy poziom komórek CD4 w przebiegu zakażenia u danej osoby nazywa się nadir, jest to < 200 komórek/ μ l krwi. Im niższa wartość nadir, tym większe ryzyko uszkodzeń neurologicznych. Takie dane podają np. Wright z zespołem (2015). U pacjentów w pierwszej fazie zakażenia, charakteryzujących się niską liczbą CD4, zauważyli znaczące obniżenie FA w ciele modelowatym. Su i współpracownicy (2016) u pacjentów leczonych HAART odnotowali niższe wartości FA i wyższe MD w wielu szlakach istoty białej. Dyfuzyjność była podwyższona u osób, u których poziom CD4 utrzymywał się < 500 kom/ μ l przez dłuższy czas (od 1,7 do 7 lat, średnio 3,9 roku). Korelacje te były widoczne w promienistości wzgórzowej, głównych włóknach asocjacyjnych, limbicznych i w ciele modelowatym. Z drugiej strony Cysique z zespołem (2017) zauważają, że u osób leczonych HAART przez wiele lat wartości FA są podobne do tych, które mają osoby kontrolne. Lepszy stan układu immunologicznego wyrażony większą liczbą CD4 koreluje z wyższymi FA oraz niższymi MD. U pacjentów rozpoczynających leczenie anomalie we wskaźnikach istoty białej bywają też powiązane z wysoką wiremią (Li i in., 2018; Wright i in., 2015).

5.1.2. Zmiany w istocie białej i funkcjonowanie neuropsychologiczne u chorych z HIV

Nowoczesna terapia antyretrowirusowa znacząco wydłużyła przeżywalność osób zakażonych HIV i na całym świecie prowadzone są badania nad tym, jak osoby leczone HAART funkcjonują i się starzeją (Saloner, Cysique, 2017). Wiadomo, że pomimo leczenia dochodzi do osłabienia uwagi, pamięci, uczenia się, szybkości psychoruchowej, funkcji wykonawczych (Heaton i in., 2010; Portilla i in., 2019). Jednak u niektórych skutecznie leczonych osób zakażonych HIV udaje się zachować bardzo wysoki poziom funkcjonowania neuropsychologicznego (Saloner i in., 2019).

Niektóre badania wykazały bezpośrednie powiązania pomiędzy osłabieniem funkcji poznawczych i wskaźnikami integralności istoty białej u chorych HIV+. Wczesne badania ujawniły niższe wartości FA w bryle mózgu (*whole brain*) u chorych HIV+ w porównaniu z osobami niezakażonymi, powiązane z nasileniem objawów otępienia (Ragin i in., 2004). W nowszych pracach badano integralność konkretnych włókien istoty białej. Na przykład Corrêa i współpracownicy (2015) porównali pacjentów HIV+ z osłabieniem funkcji wykonawczych i pacjentów HIV+ funkcjonujących w tym zakresie jak osoby zdrowe oraz grupę kontrolną złożoną z osób zdrowych. U chorych HIV+ z pierwszej grupy stwierdzono najniższe wartości FA w istocie białej płatów czołowych – w przedniej promienistości wzgórza, w przedniej części wieńca promienistego, torebce, pęczku czołowo-potylicznym, jak również w istocie białej unerwiającej tylne obszary kory – w promienistości wzgórza, ciele modzelowatym, górnym pęczku podłużnym i pęczku haczykowatym. Zaobserwowano też podwyższenie wskaźników dyfuzyjności. Te wyniki sugerują, że uszkodzenie istoty białej mózgu może być przyczyną osłabienia funkcji wykonawczych u osób HIV+.

Haynes i współpracownicy (2018) przeprowadzili czteroletnie badania z udziałem leczonych osób HIV+ oraz grupy kontrolnej. W tym czasie w grupie HIV+ zauważyli większe niż u osób zdrowych pogorszenie funkcji wykonawczych oraz podwyższenie dyfuzyjności w ciele modzelowatym, w tylnej części wieńca promienistego i w tylnej części promienistości wzgórzowej. Podobnie Gongvatana i współpracownicy (2009) odnotowali korelacje pomiędzy ogólnym funkcjonowaniem poznawczym u chorych HIV+ i współczynnikami integralności istoty białej m.in. w ciele modzelowatym, w wieńcu promienistym, promienistości wzrokowej, torebce wewnętrznej.

W badaniu Li i współpracowników (2018) u pacjentów HIV+, którzy dopiero zaczęli leczenie antyretrowirusowe, stwierdzono podwyższone MD i AD w ciele modzelowatym, w wieńcu promienistym, torebkach, tylnej promienistości wzgórzowej, warstwie strzałkowej, górnym pęczku podłużnym. Wskaźniki te skorelowano z wynikami miar neuropsychologicznych, które były

u pacjentów niższe niż w grupie kontrolnej. Fluencja werbalna korelowała ujemnie z AD w wieńcu promienistym i w lewej przedniej odnodze torebki wewnętrznej. Uwaga i pamięć operacyjna mierzone testem PASAT korelowały dodatnio z AD w wieńcu promienistym i w lewej przedniej odnodze torebki wewnętrznej. Uczenie się list słów korelowało ujemnie z MD w kolanie ciała modelowatego, przedniej i górnej części wieńca promienistego, torebce wewnętrznej, tylnej części promienistości wzgórzowej. Dodatkowo korelacje zaobserwowano między uwagą złożoną mierzona *Testem Łączenia Punktów* i MD oraz AD w kolanie ciała modelowatego i w wieńcu promienistym. Sprawność ruchowa mierzona *Testem Wkładania Kuleczek* korelowała ujemnie z MD i AD w kolanie ciała modelowatego i w wieńcu promienistym. Wyniki te wskazują na istotne powiązania pomiędzy uszkodzeniem istoty białej mózgowia i dysfunkcjami poznawczymi u chorych HIV+.

5.1.3. Wpływ starzenia na istotę białą mózgowia u osób zakażonych HIV

Niektóre badania pokazały, że zmiany w istocie białej są bardziej nasilone u starszych osób HIV+ niż u osób zdrowych w podobnym wieku. Przypuszcza się, że u starszych osób skutki starzenia się mózgu i skutki zakażenia HIV mogą się nakładać, a istota biała może być bardziej podatna na uszkodzenie. Haynes z zespołem (2018) w ciągu czterech lat większe zmiany FA i MD zauważyli u starszych osób HIV+, podczas gdy na początku badania nie było istotnych różnic między grupami zakażoną i kontrolną. Odnotowano oddzielne efekty zakażenia i wieku, a także efekty interakcyjne. U osób HIV+ podwyższenie MD w kolejnych pomiarach było większe niż u osób HIV–, szczególnie w spoidle wielkim, tylnej części wieńca promienistego i tylnej części promienistości wzgórzowej. U starszych uczestników obniżenie FA w kolejnych pomiarach było większe niż u osób młodszych, przede wszystkim w spoidle wielkim, przedniej części wieńca promienistego i przedniej odnodze torebki wewnętrznej. Zmianom integralności istoty białej, szczególnie w spoidle wielkim i istocie białej płatów czołowych, towarzyszyło osłabienie ogólnego funkcjonowania poznawczego. Wyniki badania prowadzą do wniosku, że u osób HIV+ istota biała starzeje się szybciej niż u osób seronegatywnych w podobnym wieku.

Również wyniki badania Kuhna i współpracowników (2019) przeprowadzonego techniką traktografii pokazały szybciej postępujące zniszczenie istoty białej u starszych osób HIV+ w porównaniu ze zdrowymi osobami w podobnym wieku i z młodszymi osobami HIV+. U najstarszych osób HIV+ odnotowano niskie FA w drogach korowo-rdzeniowych oraz w części skroniowej i ciemieniowej spoidła wielkiego. Podwyższone wartości MD zauważono w części skroniowej i ciemieniowej ciała modelowatego, w sklepieniu, przedniej części promie-

nistości wzgórzowej, dolnym pęczku podłużnym, dolnym pęczku czołowo-potylicznym i w drodze korowo-rdzeniowej.

5.2. Badanie w ramach projektu HARMONIA

Celem badania opisanego w poniższym rozdziale było ustalenie, czy u osób skutecznie leczonych antyretrowirusowo infekcja HIV i wiek wpływają na funkcjonowanie poznawcze oraz integralność istoty białej mózgowia. Drugim celem było sprawdzenie, czy integralność istoty białej ma związek z takimi parametrami choroby, jak liczba CD4 w momencie badania oraz nadir, poziom wirerii przed rozpoczęciem leczenia, czas od zakażenia i czas na leczeniu HAART.

5.2.1. Metoda

Uczestnicy badania

W badaniu przeanalizowano wyniki 56 mężczyzn zakażonych HIV oraz 62 zdrowych mężczyzn niezakażonych HIV, którzy wzięli udział w badaniu istoty białej mózgu. Grupy te nie różniły się wiekiem (HIV– M = 43,3 roku, SD = 12,1; HIV+ M = 41,5 roku, SD = 12) i wykształceniem (HIV– M = 16,6 roku, SD = 2,9; HIV+ M = 16, lat SD = 2,7).

Opis medyczny osób zakażonych HIV

U mężczyzn HIV+ CD4 nadir wynosił > 200 kom/μl (M = 264,39, SD = 56), a liczba CD4 w okresie badania wynosiła > 500 kom/μl (M = 580,27, SD = 186,618). W okresie badania wartość wirerii HIV-1 RNA u wszystkich badanych włączonych do analiz oscylowała na poziomie niewykrywalności laboratoryjnej. Badani byli średnio zakażeni 5,1 roku, choć były osoby zakażone znacznie krócej lub dłużej (M = 5,1 roku, SD = 5,1). Średni czas przyjmowania HAART wynosił około 5 lat (M = 5,1 roku, SD = 5,1).

Metody badania funkcji poznawczych

W niniejszym badaniu wykorzystano następujące metody neuropsychologiczne:

- *Kalifornijski Test Uczenia się Językowego* (CVLT; pol. adaptacja: Łojek, Stańczak, 2010), wskaźniki: Lista A, Zadania 1–5 – poprawne (CVLT-1), Odtwarzanie Swobodne po Krótkim Odroczeniu – poprawne (CVLT-2), Odtwarzanie Swobodne po Długim Odroczeniu – poprawne (CVLT-3);
- *Zadanie Uczenia się Wzrokowo-Przestrzennego Corsiego* (Corsi, 1972), wskaźniki: VMS-Wprost, VMS-Wspak;

- *Skale Inteligencji Wechslera dla Dorosłych (WAIS-R (PL);* pol. adaptacja – Brzeziński i in., 2004), testy: Powtarzanie Cyfr Wprost (PC-Wprost) i Wspak (PC-Wspak) oraz Słownik – Liczba Poprawnych Odpowiedzi (WAIS-R S);
- *Test Sortowania Kart z Wisconsin (WCST;* pol. adaptacja – Jaworowska, 2002), wskaźniki: Procent Błędów Perseweracyjnych (WCST-2);
- *Test Płynności Figuralnej Ruffa (RFFT;* pol. adaptacja – Łojek, Stańczak, 2005), wskaźniki: Połączenia Unikalne (PU), Błędy Perseweracyjne (BP);
- *Kolorowy Test Połączeń (CTT;* pol. adaptacja: Łojek, Stańczak, 2012), wskaźniki: czasy wykonania części pierwszej (CTT-1) i części drugiej (CTT-2) w sekundach;
- *Test Wkładania Kołeczków (GPT;* Haaland i in., 1977, por. Łojek, 2001), wskaźniki: wkładanie ręką dominującą (GPT-D) i niedominującą (GPT-ND);
- *Test Fluencji Słownej (TFS;* por. Szepietowska, Gawda, 2011), wskaźnik: całkowita liczba wygenerowanych słów.

Pomiar struktury istoty białej

Badania zostały przeprowadzone w Naukowym Centrum Obrazowania Biomedycznego Światowego Centrum Słuchu w Kajetanach na 3T skanerze rezonansu magnetycznego MAGNETOM TRIO Tim. Do badania wykorzystano dwunastokanałową cewkę Head Matrix Coil. Obrazowanie strukturalne wykonano z zastosowaniem następujących sekwencji: sekwencja strukturalna T1 MPR o następujących parametrach: czas repetycji TR = 1900 mms, czas echa TE = 2,26 ms, czas inwersji TI = 900 ms, rozmiar woksela = $0,9 \times 0,9 \times 0,9$ mm, 208 warstw w orientacji strzałkowej, współczynnik akceleracji iPAT = 2, czas akwizycji TA = 5:07 min., sekwencja DTI: TR = 8700 ms, TE = 92 ms, 64 kierunki kodowania przestrzennego wektora gradientów powtórzone 2 razy, b-value = 1000, 2 obrazy z b-value = 0, rozmiar woksela $2 \times 2 \times 2$ mm, TA = 19:32 min. Dwukrotne powtórzenie obrazowania dla każdego kierunku kodowania przestrzennego gradientu pozwoliło na uśrednienie otrzymanych obrazów i zwiększenie stosunku sygnału do szumu (poprawę jakości badania).

Metody analiz statystycznych

Wocenie sprawności poznawczej grup HIV+ i HIV– wykorzystano czynniki neuropsychologiczne, które wyodrębniono za pomocą analizy czynnikowej. Wykonano analizę czynnikową metodą głównych składowych na wynikach wystandaryzowanych wszystkich osób łącznie ($n = 118$). Użyto metody z rotacją Varimax. Po rozważeniu różnych rozwiązań wybrano to, które wyjaśniało naj-

więcej wariancji wyników i prezentowało czytelne czynniki neuropsychologiczne. W tym celu testowano różne zmienne w analizie i eliminowano stopniowo te, które się pojawiały w wielu czynnikach. W wybranym rozwiązaniu znalazło się 12 zmiennych z wystandaryzowanych testów neuropsychologicznych. Nie uwzględniono natomiast wyników z *Kalifornijskiego Testu Uczenia się Językowego* (Lista A), Słownika z WAIS i wyniku ogólnego z *Testu Fluencji Słownej*. Macierz rotowanych składowych przedstawia tabela 5.1.

TABELA 5.1. Macierz rotowanych składowych dla wybranych zmiennych z testów neuropsychologicznych

Czynnik	Miara	Ładunek czynnikowy
<i>Uwaga i Pamięć Operacyjna</i>	VMS-Wprost	0,699
	VMS-Wspak	0,754
	WAIS-R(PL) PC-Wprost	0,682
	WAIS-R (PL) PC-Wspak	0,740
	RFFT-PU	0,591
<i>Uczenie się i Pamięć</i>	CVLT-1	0,855
	CVLT-2	0,874
	CVLT-3	0,878
	RFFT-PU	0,442
<i>Sprawność Wzrokowo-Motoryczna</i>	GPT-D	0,853
	GPT-ND	0,817
<i>Funkcje Wykonawcze</i>	WCST-2	0,665
	RFFT-BP	0,815

Podano wartości ładunków czynnikowych $> 0,4$. Metoda wyodrębniania głównych składowych. Metoda rotacji – Varimax. VMS – *Zadanie Uczenia się Wzrokowo-Przestrzennego Corsiego*; CVLT – *Kalifornijski Test Uczenia się Językowego*: 1 – Lista A, Zadania 1–5 – poprawne, 2 – Odtwarzanie Swobodne po Krótkim Odroczeniu – poprawne, 3 – Odtwarzanie Swobodne po Długim Odroczeniu – poprawne; WCST-2 – *Test Sortowania Kart z Wisconsin*, Procent Błędów Perseweracyjnych; RFFT – *Test Płynności Figuralnej Ruffa*, PU – Połączenia Unikalne, BP – Błędy Perseweracyjne; GPT – *Test Wkładania Kolečków*, D – wkładanie ręką dominującą, ND – wkładanie ręką niedominującą.

Uzyskano cztery czynniki reprezentujące domeny funkcjonowania poznawczego (miara adekwatności doboru próby K-M-O = 0,795; test sferyczności Bartletta przybliżone $\chi^2 = 756,829$, $df = 91$, $p < 0,001$). Czynniki wyjaśniały 67,7% całkowitej wariancji wyników: czynnik *Uwagi i Pamięci Operacyjnej* 23%, czynnik *Uczenia się i Pamięci Operacyjnej* 19,2%, czynnik *Sprawności Wzrokowo-Motorycznej* 14,7%, a czynnik *Funkcji Wykonawczych* 10,7%. Do czynnika *Uwagi i Pamięci Operacyjnej* weszły zmienne: liczba poprawnie odtworzonych zestawów VMS-Wprost i VMS-Wspak w *Zadaniu Uczenia się Wzrokowo-Przestrzennego Corsiego*, Wprost (PC-Wprost) i Wspak

(PC-Wspak) w zadaniu Powtarzanie Cyfr, liczba unikalnych połączeń w *Teście Płynności Figuralnej Ruffa* (RFFT-PU). Do czynnika *Uczenia się* weszły zmienne z CVLT: Lista A, Zadania 1–5 – poprawne (CVLT-1), Odtwarzanie Swobodne po Krótkim Odroczeniu – poprawne (CVLT-2), Odtwarzanie Swobodne po Długim Odroczeniu – poprawne (CVLT-3), liczba unikalnych połączeń w *Teście Płynności Figuralnej Ruffa* (PFFT-PU). Na czynnik *Sprawności Wzrokowo-Motorycznej* złożyły się czasy wykonania *Testu Wkładania Kolečków* ręką dominującą (GPT-D) i niedominującą (GPT-ND). Na czynnik *Funkcji Wykonawczych* złożyły się Procent Błędów Perseweracyjnych w *Teście Sortowania Kart z Wisconsin* (WCST-2) oraz Błędy Perseweracyjne w *Teście Płynności Figuralnej Ruffa* (RFFT-BP).

Różnice międzygrupowe dotyczące kondycji funkcji poznawczych ujętych w czynnikach neuropsychologicznych, a także różnice międzygrupowe w zakresie integralności istoty białej mózgu zbadano za pomocą testu *t*-Studenta.

Aby zbadać wpływ zakażenia HIV i wieku na strukturę włókien istoty białej mózgu, mierzoną współczynnikiem FA, wykonano serię regresji liniowych. Czynniki były zakażenie HIV oraz wiek, zmiennymi zależnymi – regiony istoty białej. Zastosowano poprawkę Bonferroniego dla porównań wielokrotnych i po uwzględnieniu wszystkich badanych zmiennych ustalono poziom istotności $p < 0,001$. Aby ustalić, czy struktura istoty białej ma związek z funkcjonowaniem neuropsychologicznym, wykonano korelacje częściowe *r*-Pearsona. Ustalono poziom istotności $p < 0,0009$, zgodnie z poprawką. Korelacje między istotą białą i parametrami klinicznymi też zbadano za pomocą korelacji częściowych *r*-Pearsona. Ustalono poziom istotności $p < 0,0009$. Wszystkie analizy wykonano w pakiecie IBM SPSS Statistics wersja 24. Efekty małe nie są raportowane ($R^2 < 0,1$; zmiana $R^2 < 0,1$).

Obrazowanie tensora dyfuzji (DTI) wymaga złożonej analizy obrazów, na którą składa się wstępne przygotowanie danych obrazowych oraz analiza statystyczna, która została wykonana z użyciem oprogramowania FSL Diffusion Toolbox (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide>). Na obrazach przeprowadzono korekcję zniekształceń związanych z nieliniowością gradientów (*epi distortion correction*), następnie korekcję prądów wirowych (*eddy distortions corrections*) wraz z korekcją ruchu, wyznaczenie tensorów dyfuzji oraz wyznaczenie parametrów dyfuzji (frakcjonowanej anizotropii FA i średniej dyfuzji MD), normalizację przestrzenną do przestrzeni standardowej MNI. Następnie wykonano projekcję wartości FA na szkielet traktów nerwowych z wykorzystaniem pakietu TBSS (Tract-Based Spatial Statistics, <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS>). Obrazy FA poddane szkieletyzacji zawierają wartości FA, które można porównywać statystycznie w ramach wokseli pomiędzy osobami. Metoda TBSS cechuje się dokładną rejestracją przestrzenną obrazów, a projekcja wartości FA na szkielet traktów nerwowych powoduje, że niezależ-

nie od różnic anatomicznych pomiędzy badanymi osobami wartości FA będą wyznaczane w centralnej części danego traktu. Stosując analizy statystyczne oparte na porównaniach w ramach wokseli, musimy mieć pewność, że w danym вокселу reprezentowana jest ta sama struktura na wszystkich obrazach badanych osób. Ze względu na różnice anatomiczne, mimo normalizacji przestrzennej obrazów, pozostają wciąż różnice anatomiczne wynikające choćby z różnic grubości traktów nerwowych u poszczególnych osób. Proces szkieletyzacji pozwala na projekcję wartości FA z całego szlaku na dokładnie ten sam szkielet obejmujący centralną część traktu wraz z ustalonym marginesem. Wszystkie obrazy poddane szkieletyzacji będą miały dokładnie ten sam kształt i tylko wartości FA w ramach tego szkieletu będą reprezentowały rzeczywiste parametry anizotropii tensora dyfuzji, a tym samym gęstość i upakowanie traktów istoty białej.

5.2.2. Wyniki

Wpływ zakażenia HIV na funkcjonowanie poznawcze

Wyniki w zakresie czynników neuropsychologicznych zamieniono na wyniki przeliczone T ($M = 50$, $SD = 10$) według wzoru $T = (Z \times 10) + 50$. Porównanie wyników grup HIV+ i HIV- za pomocą testu *t*-Studenta pokazało, że osoby HIV+ uzyskały niższe wyniki w porównaniu z grupą kontrolną w zadaniach do oceny uwagi i pamięci operacyjnej ($p < 0,001$) oraz szybkości ($p < 0,05$) (tabela 5.2).

TABELA 5.2. Wyniki grup HIV+ i HIV- w zakresie czynników neuropsychologicznych

Czynnik	HIV- (N = 62) M (SD)	HIV+ (N = 56) M (SD)	<i>p</i>	Różnice między grupami	<i>d</i> -Cohena
<i>Uwaga i pamięć operacyjna</i>	53,5 (10)	46 (8,4)	< 0,001	HIV- > HIV+	8,17
<i>Uczenie się</i>	51,2 (9,6)	48,7 (10,3)	n.i.	HIV- = HIV+	0,25
<i>Sprawność wzrokowo-motoryczna</i>	52 (9,3)	47,7 (10,3)	< 0,05	HIV- > HIV+	4,33
<i>Funkcje wykonawcze</i>	51,3 (10,5)	48,5 (9,2)	n.i.	HIV- = HIV+	0,28

N = liczba osób; M – średnia; SD – odchylenie standardowe; *d*-Cohena – współczynnik wielkości efektu; n.i. – nieistotne.

Wpływ zakażenia HIV oraz wieku na istotę białą mózgowia

Porównanie wartości współczynnika FA w 48 regionach istoty białej w grupie HIV+ i grupie HIV- za pomocą testu *t*-Studenta nie wykazało istotnych różnic.

Dane z analizy regresji w tabeli 5.3 pokazują, że na wartości współczynnika FA w istocie białej miał wpływ tylko wiek, a nie zakażenie. Im starszy wiek, tym wartości FA były niższe w następujących obszarach istoty białej: kolano ciała modzelowatego (zmiana $R^2 = 0,352$, $p < 0,001$; $\beta = -0,592$, $p < 0,001$), trzon (zmiana $R^2 = 0,263$, $p < 0,001$; $\beta = -0,500$, $p < 0,001$) i płat (zmiana $R^2 = 0,263$, $p < 0,001$; $\beta = -0,510$, $p < 0,001$), sklepienie (zmiana $R^2 = 0,248$, $p < 0,001$; $\beta = -0,433$, $p < 0,001$), prawy konar mózgu (zmiana $R^2 = 0,194$, $p < 0,001$; $\beta = -0,437$, $p < 0,001$), lewy konar mózgu (zmiana $R^2 = 0,128$, $p < 0,001$; $\beta = -0,355$, $p < 0,001$), przednia odnoga torebki wewnętrznej po stronie prawej (zmiana $R^2 = 0,208$, $p < 0,001$; $\beta = -0,456$, $p < 0,001$) i lewej (zmiana $R^2 = 0,143$, $p < 0,001$; $\beta = -0,398$, $p < 0,001$), tylna odnoga torebki wewnętrznej po stronie prawej (zmiana $R^2 = 0,201$, $p < 0,001$; $\beta = -0,444$, $p < 0,001$) i lewej (zmiana $R^2 = 0,184$, $p < 0,001$; $\beta = -0,430$, $p < 0,001$), torebka wewnętrzna zasoczewkowa po stronie lewej (zmiana $R^2 = 0,130$, $p < 0,001$; $\beta = -0,350$, $p < 0,001$), przednia część wieńca promienistego po stronie prawej (zmiana $R^2 = 0,291$, $p < 0,001$; $\beta = -0,541$, $p < 0,001$) i lewej (zmiana $R^2 = 0,353$, $p < 0,001$; $\beta = -0,593$, $p < 0,001$), górna część wieńca promienistego po stronie prawej (zmiana $R^2 = 0,299$, $p < 0,001$; $\beta = -0,548$, $p < 0,001$) i lewej (zmiana $R^2 = 0,265$, $p < 0,001$; $\beta = -0,515$, $p < 0,001$), tylna część wieńca promienistego po stronie prawej (zmiana $R^2 = 0,246$, $p < 0,001$; $\beta = -0,497$, $p < 0,001$) i lewej (zmiana $R^2 = 0,211$, $p < 0,001$; $\beta = -0,461$, $p < 0,001$), promienistość tylna wzgórza wraz z promienistością wzrokową po stronie prawej (zmiana $R^2 = 0,1$, $p < 0,001$; $\beta = -0,541$, $p < 0,001$) i lewej (zmiana $R^2 = 0,273$, $p < 0,001$; $\beta = -0,523$, $p < 0,001$), warstwa strzałkowa po stronie prawej (zmiana $R^2 = 0,158$, $p < 0,001$; $\beta = -0,377$, $p < 0,001$) i lewej (zmiana $R^2 = 0,229$, $p < 0,001$; $\beta = -0,480$, $p < 0,001$), torebka zewnętrzna po stronie prawej (zmiana $R^2 = 0,153$, $p < 0,001$; $\beta = -0,391$, $p < 0,001$), zakręt obręczy po stronie lewej (zmiana $R^2 = 0,208$, $p < 0,001$; $\beta = -0,427$, $p < 0,001$), pęczek podłużny górny po stronie prawej (zmiana $R^2 = 0,144$, $p < 0,001$; $\beta = -0,378$, $p < 0,001$), górny pęczek czołowo-potyliczny po stronie prawej (zmiana $R^2 = 0,169$, $p < 0,001$; $\beta = -0,410$, $p < 0,001$) i lewej (zmiana $R^2 = 0,188$, $p < 0,001$; $\beta = -0,433$, $p < 0,001$), obicie po stronie prawej (zmiana $R^2 = 0,298$, $p < 0,001$; $\beta = -0,547$, $p < 0,001$) i lewej (zmiana $R^2 = 0,185$, $p < 0,001$; $\beta = -0,430$, $p < 0,001$). Nie stwierdzono istotnych efektów interakcyjnych wieku i zakażenia.

TABELA 5.3. Wpływ zakażenia HIV i wieku na wartości FA istoty białej mózgowia

Region	Strona	HIV		Wiek		Model	
		β	p	β	p	Skorygowane R^2	p
Konar środkowy mózdku		-0,066	0,46	-0,261	0,005	0,054	< 0,03
Włókna poprzeczne mostu		0,003	0,978	-0,143	0,124	0,004	0,302
Ciało modelowate kolano		0,015	0,847	-0,592	< 0,001	0,340	< 0,001
Ciało modelowate trzon		0,031	0,699	-0,510	< 0,001	0,263	< 0,001
Ciało modelowate płat		-0,029	0,725	-0,500	< 0,001	0,248	< 0,001
Sklepienie		-0,510 0,094	0,268	-0,510 0,433	< 0,001	0,190	< 0,001
Droga korowo-rdzeniowa	P	-0,056	0,551	-0,084	0,369	0,031	0,534
Droga korowo-rdzeniowa	L	-0,028	0,763	-0,165	0,077	0,010	0,205
Wstęga przyśrodkowa	P	0,111	0,224	-0,211	< 0,05	0,044	0,028
Wstęga przyśrodkowa	L	-0,033	0,715	-0,219	< 0,05	0,032	0,59
Konar dolny mózdku	P	0,020	0,828	-0,147	0,115	0,005	0,270
Konar dolny mózdku	L	-0,062	0,511	-0,020	0,838	-0,010	0,794
Konar górny mózdku	P	-0,044	0,641	0,079	0,399	0,002	0,645
Konar górny mózdku	L	-0,059	0,528	0,122	0,189	0,02	0,322
Konar mózgu	P	0,031	0,406	-0,437	< 0,001	0,180	< 0,001
Konar mózgu	L	-0,073	0,400	-0,510 0,355	< 0,001	0,112	< 0,001
Torebka wewnętrzna odnoga przednia	P	0,007	0,860	-0,456	< 0,001	0,194	< 0,001
Torebka wewnętrzna odnoga przednia	L	-0,017	0,839	-0,510 0,398	< 0,001	0,143	< 0,001

TABELA 5.3. cd.

Torebka wewnętrzna odnoga tylna	P	0,038	0,650	-0,444	< 0,001	0,201	< 0,001
Torebka wewnętrzna odnoga tylna	L	-0,045	0,598	-0,430	< 0,001	0,170	< 0,001
Torebka wewnętrzna część zasoczkowa	P	0,063	0,707	-0,274	< 0,005	0,066	< 0,01
Torebka wewnętrzna część zasoczkowa	L	0,067	0,444	-0,350	< 0,001	0,130	< 0,001
Wieniec promienisty część przednia	P	-0,017	0,827	-0,541	< 0,001	0,279	< 0,001
Wieniec promienisty część przednia	L	0,008	0,910	-0,593	< 0,001	0,341	< 0,001
Wieniec promienisty część górna	P	-0,070	0,376	-0,548	< 0,001	0,299	< 0,001
Wieniec promienisty część górna	L	-0,014	0,862	-0,515	< 0,001	0,252	< 0,001
Wieniec promienisty część tylna	P	-0,018	0,825	-0,497	< 0,001	0,233	< 0,001
Wieniec promienisty część tylna	L	-0,040	0,630	-0,461	< 0,001	0,197	< 0,001
Promienistość tylna wzgórza i promienis- tość wzrokowa	P	0,016	0,842	-0,541	< 0,001	0,279	< 0,001
Promienistość tylna wzgórza i promienis- tość wzrokowa	L	-0,085	0,286	-0,523	< 0,001	0,261	< 0,001
Warstwa strzałkowa	P	0,100	0,248	-0,377	< 0,001	0,143	< 0,001
Warstwa strzałkowa	L	-0,051	0,532	-0,480	< 0,001	0,216	< 0,001
Torebka zewnętrzna	P	-0,061	0,49	-0,327	< 0,001	0,092	< 0,005
Torebka zewnętrzna	L	-0,065	0,451	-0,391	< 0,001	0,138	< 0,001
Zakręt obręczy prawy	P	-0,164	0,07	-0,247	< 0,01	0,082	< 0,01
Zakręt obręczy lewy	L	-0,197	< 0,05	-0,427	< 0,001	0,194	< 0,001
Zakręt obręczy część hipokampalna prawa	P	0,059	0,513	-0,252	< 0,01	0,05	< 0,05
Zakręt obręczy część hipokampalna lewa	L	-0,073	0,427	-0,225	< 0,05	0,037	< 0,05

TABELA 5.3. cd.

Region	Strona	HIV		Wiek		Model	
		β	p	β	p	Skorygowane R^2	p
Prążek krańcowy	P	-0,134	0,138	-0,263	< 0,005	0,066	< 0,01
Prążek krańcowy	L	-0,216	< 0,05	-0,244	< 0,01	0,083	< 0,01
Pęczek podłużny górny	P	0,013	0,882	-0,378	< 0,001	0,129	< 0,001
Pęczek podłużny górny	L	0,054	0,540	-0,306	0,001	0,10	< 0,005
Górny pęczek czołowo-potyliczny	P	0,009	0,917	-0,410	< 0,001	0,169	< 0,001
Górny pęczek czołowo-potyliczny	L	0,009	0,911	-0,433	< 0,001	0,188	< 0,001
Pęczek haczykowaty	P	-0,064	0,496	-0,012	0,899	-0,013	0,790
Pęczek haczykowaty	L	-0,032	0,73	-0,009	0,923	-0,016	0,935
Obicie	P	-0,075	0,342	-0,547	< 0,001	0,298	< 0,001
Obicie	L	0,001	0,989	-0,430	< 0,001	0,185	< 0,001

Wartości skorygowanego R^2 w każdym wierszu dotyczą całego modelu regresji. P – prawa półkula mózgu; L – lewa półkula mózgu.

Integralność istoty białej mózgu a funkcjonowanie poznawcze

Nie odnotowano korelacji pomiędzy wartościami wskaźnika FA a funkcjonowaniem uwagi i pamięci operacyjnej. W innych domenach poznawczych zauważono słabe korelacje. Osoby z wyższymi wynikami uczenia się miały niższe wartości wskaźnika FA. Odnotowano korelacje ujemne dla uczenia się oraz FA we włóknach poprzecznych mostu ($r = -0,240$; $p < 0,05$), w płacie ciała modelowatego ($r = -0,182$; $p < 0,05$), prawym górnym konarze mózdzku ($r = -0,188$; $p < 0,05$) i prawym konarze mózgu ($r = -0,211$; $p < 0,05$). Sprawność wzrokowo-motoryczna korelowała dodatnio z FA w części zasoczkowej torebki wewnętrznej po stronie prawej ($r = 0,219$; $p < 0,05$) i lewej ($r = 0,256$; $p < 0,05$). Ujemnie sprawność wzrokowo-motoryczna korelowała z FA w przedniej części wieńca promienistego po stronie prawej ($r = -0,209$; $p < 0,05$) i lewej ($r = -0,265$; $p < 0,05$), oraz FA w pęczku haczykowatym prawym ($r = -0,240$; $p < 0,01$) i lewym ($r = -0,182$; $p < 0,05$). Wyniki w domenie funkcji wykonawczych korelowały ujemnie z FA we włóknach poprzecznych mostu ($r = -0,200$; $p < 0,05$).

Integralność istoty białej a czynniki związane z HIV

Przyjmując poziom istotności $p < 0,05$ i przy kontroli wieku odnotowano dodatnie korelacje pomiędzy CD4 podczas badania i FA w pęczku haczykowatym prawym ($r = 0,42$; $p < 0,05$). Ujemne korelacje zauważono pomiędzy wiremią przed rozpoczęciem leczenia i FA w obręczy po stronie prawej ($r = -0,31$; $p < 0,05$). Ujemne korelacje odnotowano też między czasem na leczeniu terapią HAART i FA w tylnej promienistości wzgórzowej wraz z promienistością wzrokową po stronie prawej ($r = -0,403$; $p = 0,005$) oraz w prawym górnym pęczku czołowo-potylicznym ($r = -0,262$; $p = 0,05$). Ujemne były też korelacje między czasem od zakażenia a FA w tylnej promienistości wzgórzowej wraz z promienistością wzrokową po stronie prawej ($r = -0,382$; $p < 0,005$) i lewej ($r = -0,27$; $p < 0,05$).

5.3. Podsumowanie

Celem tej części badań zrealizowanych w ramach projektu HARMONIA było ustalenie, czy u mężczyzn zakażonych HIV skutecznie leczonych antyretrowirusowo infekcja i wiek wpływają na funkcjonowanie poznawcze oraz integralność istoty białej mózgowia. Otrzymane wyniki można podsumować następująco:

- grupa HIV+ uzyskała istotnie niższe wyniki w odniesieniu do grupy kontrolnej HIV– w zadaniach do oceny uwagi i pamięci operacyjnej oraz sprawności wzrokowo-motorycznej;
- grupy HIV+ i kontrolna nie różniły się pod względem integralności istoty białej ocenianej za pomocą współczynnika FA;
- starszy wiek korelował ze zmniejszeniem wartości FA w wielu obszarach istoty białej;
- odnotowano słabe zależności pomiędzy FA i funkcjonowaniem neuropsychologicznym;
- w kilku obszarach wyższe wartości FA korelowały z większą liczbą CD4 w okresie badania, niższą wiremią przed rozpoczęciem leczenia, krótszym czasem od zakażenia i krótszym okresem na leczeniu HAART.

Wyniki wskazują na osłabienie funkcji poznawczych u skutecznie leczonych antyretrowirusowo pacjentów HIV+ i są zgodne z wieloma doniesieniami. Badania w wielu częściach świata dowiodły, że pomimo leczenia 20–30% chorych wykazuje objawy zaburzeń neuropoznawczych (*HIV-Associated Neurocognitive Disorders* – HAND), najczęściej łagodne (*asymptomatic neurocognitive impairment* – ANI) (Cysique i in., 2017; Rubin i in., 2017; Saloner, Cysique, 2017). Stadium ANI charakteryzuje się bardzo niewielkimi deficytami neuropsychologicznymi co najmniej w dwóch obszarach poznawczych. Zgodnie z da-

nymi z rozdziału 2 łagodne zaburzenia ANI występowały u 18% przebadanych przez nas osób HIV+, a umiarkowane (MND) – u 11%. Grupa HIV+ gorzej też wykonała zadania oceniające uwagę i pamięć operacyjną oraz sprawność wzrokowo-motoryczną. Trudności te są spójne z profilem podkorowym objawów neuropsychologicznych w przebiegu infekcji HIV, który jest spowodowany zmianami w obrębie okolic okołokomorowych i jąder podstawy mózgu (Heaton i in., 2010; Paul, 2019). W niniejszym badaniu nie udało się ustalić, dlaczego zaburzenia te się utrzymują u pacjentów skutecznie leczonych HAART oraz w jakim stopniu odzwierciedlają zmiany strukturalne w mózgu spowodowane HIV, a w jakim procesy starzenia.

Nie stwierdzono istotnego wpływu zakażenia HIV na integralność istoty białej mózgowia, lecz stwierdzono znaczący wpływ wieku. Sugeruje to, że przebadane osoby HIV+ nie miały istotnych uszkodzeń istoty białej, które można by wykryć za pomocą DTI. Podobne wyniki opisano w niektórych badaniach z udziałem osób HIV+ leczonych HAART, wykazujących stabilny stan kliniczny i brak deficytów poznawczych (Corrêa i in., 2017; Cysique i in., 2017). Opisane w rozdziale wyniki odbiegają od rezultatów innych badań przeprowadzonych z udziałem osób HIV+ leczonych antyretrowirusowo, gdzie odnotowano niższe wartości FA niż u osób kontrolnych (Chang i in., 2008; Gongvatana i in., 2009; Kuhn i in., 2019; Su i in., 2016). Różnice pomiędzy wynikami naszej grupy mężczyzn HIV+ a wynikami opisanymi w innych pracach mogą mieć związek z różnicami w charakterystykach demograficznych, związanych z trybem życia oraz m.in. z długością leczenia HAART. Istnieją przesłanki, że stan zapalny w istocie białej zmniejsza się w miarę trwania terapii HAART, a stan mózgu u osób leczonych dłużej jest lepszy niż u osób w pierwszej fazie zakażenia (Strain i in., 2017). Wyniki niniejszego badania nie potwierdzają jasno tej tezy. Większość uczestników naszego badania była leczona 0–10 lat, średnio od pięciu lat, ale wyższe FA charakteryzowały osoby krócej leczone i krócej zakażone. Takie wyniki były widoczne tylko w kilku regionach istoty białej.

Inne korelacje wskazywały na lepszy stan istoty białej u osób o lepszych parametrach klinicznych. Wyższe FA w obręczy odnotowano u osób z niższą wiremią w okresie przed rozpoczęciem leczenia. Wyższe FA w obręczy i pęczku haczykowatym znaleziono u osób z większą liczbą CD4 w okresie badania. Za innymi pracami rezultaty badania można rozumieć jako przejaw dobrego stanu istoty białej mózgu w przebadanej grupie HIV+, niewielkiego stopnia zaawansowania choroby (Gongvatana i in., 2009; Zhu i in., 2013), a także jako efekt stosunkowo szybko wprowadzonego i skutecznego leczenia HAART – do dwóch lat od diagnozy u większości pacjentów. Wyniki są podobne do uzyskanych w innych grupach wyselekcjonowanych i skutecznie leczonych pacjentów, gdzie powiązania FA i wskaźników immunologicznych związanych z HIV były ograniczone (Cysique i in., 2017; Zhu i in., 2013).

W większości regionów istoty białej zaobserwowano zmniejszanie się wartości FA z wiekiem zarówno w grupie HIV+, jak i w grupie HIV-. Szlaki, w których negatywny wpływ starzenia był największy, to ciało modelowate, wieniec promienisty, promienistość tylna wzgórzowa, warstwa strzałkowa. Wyniki te są podobne do otrzymanych w innych badaniach z udziałem leczonych osób HIV+. Przykładowo, w grupie osób w wieku 21–66 lat spadek wartości FA z wiekiem odnotowano w sklepieniu, ciele modelowatym, promienistości wzgórzowej, dolnym pęczku podłużnym, pęczku łukowatym, dolnym pęczku czołowo-potylicznym. Interakcyjny efekt wieku i zakażenia odnotowano w ciele modelowatym, zakręcie obręczy, drodze korowo-rdzeniowej, pęczku łukowatym, dolnym pęczku czołowo-potylicznym, dolnym pęczku podłużnym (Kuhn i in., 2019). W innej grupie osób w wieku 45–67 lat obniżenie FA z wiekiem było najbardziej widoczne w przedniej części wieńca promienistego, torebce zewnętrznej i sklepieniu (Cysique i in., 2017). W kolejnej grupie chorych, pomiędzy 60 a 70 rokiem życia, spadek FA z wiekiem odnotowano w ciele modelowatym, wieńcu promienistym, torebce wewnętrznej, sklepieniu, pęczku czołowo-potylicznym, prążku krańcowym, pęczku haczykowatym (Nir i in., 2014).

Otrzymane wyniki dotyczące powiązań pomiędzy stanem istoty białej a poziomem funkcji poznawczych mają niską istotność statystyczną i są inne, niż się spodziewano, ponieważ wskazują na lepsze wyniki testów neuropsychologicznych u osób z niższymi wartościami FA. Jest to sprzeczne z wcześniejszymi badaniami przedstawionymi we wprowadzeniu. Lepsze uczenie się charakteryzowało osoby z niższymi wartościami FA we włóknach poprzecznych mostu, w płacie ciała modelowatego, prawym górnym konarze mózdzku i w prawym konarze mózgu. Szybciej *Test Wkładania Kuleczków* wykonały osoby z niższymi wartościami FA w części zasoczkowej torebki wewnętrznej i jednocześnie z wyższymi FA w przedniej części wieńca promienistego i w pęczkach haczykowatych. W domenie funkcji wykonawczych lepiej radziły sobie osoby z niższymi FA we włóknach poprzecznych mostu. W literaturze można znaleźć uwagi, że ujemne korelacje między FA i poziomem wykonania zadań mogą być związane z efektem krzyżowania się włókien w niektórych regionach istoty białej. Im więcej aksonów w wokselu przebiega w różnych kierunkach, tym wartości FA rejestrowane przez DTI są niższe i tym trudniej ocenić rzeczywistą anizotropię (Moseley i in., 2002). W nowszych pracach wykazano, że nawet 50% wokseli istoty białej mózgowia może zawierać aksony zorientowane w dwóch albo więcej kierunkach. Głęboka istota biała położona grzbietowo-bocznie do kolana ciała modelowatego zawiera włókna o najbardziej zróżnicowanym ułożeniu. Większość jej wokseli zawiera aksony zorientowane w dwóch albo trzech kierunkach. Wiele kierunków dyfuzji i duże zróżnicowanie indywidualne w tym zakresie charakteryzuje też drogi korowo-rdzeniowe (Volz i in., 2018). Otrzy-

mane korelacje wskazują na istnienie powiązań pomiędzy anizotropią istoty białej i funkcjami neuropsychologicznymi, ale potrzeba dalszych badań, by je lepiej wyjaśnić. Otrzymane wyniki mogą też wskazywać na potrzebę korzystania z prostszych miar funkcji poznawczych. Czynniki neuropsychologiczne opisane w badaniu reprezentują złożone funkcje poznawcze, prawdopodobnie mają szeroką reprezentację mózgową, a ich prawidłowy przebieg zależy od wielu regionów istoty białej. Bardziej czytelne zależności pomiędzy funkcjami poznawczymi i strukturą istoty białej jak dotąd otrzymano u pacjentów po urazach mózgu, czyli z wyraźnymi uszkodzeniami w obrębie istoty białej (Wallace i in., 2018). Jeśli chodzi o pacjentów HIV+, wyraźne korelacje między integralnością istoty białej i funkcjonowaniem poznawczym do tej pory stwierdzono jedynie u osób z bardziej zaawansowaną chorobą (Cysique i in., 2017) oraz u osób rozpoczynających leczenie (*antiretroviral-naïve HIV-positive*) czy też ze znacznym obniżeniem odporności immunologicznej (Li i in., 2018).

Podsumowując, porównanie mężczyzn HIV+ i demograficznie podobnych mężczyzn HIV- wykazało łagodne osłabienie uwagi, pamięci operacyjnej i sprawności wzrokowo-motorycznej w grupie zakażonej. Trudności neuropsychologiczne występowały pomimo stabilnego stanu zdrowia i skutecznego leczenia antyretrowirusowego, a także pomimo braku istotnych anomalii w istocie białej mózgowia. W obu grupach zaobserwowano zmiany wskazujące na starzenie się istoty białej. Mocną stroną badania jest niewątpliwie duża liczba przebadanych dorosłych osób w różnym wieku. Wyniki poszerzają stan wiedzy o neuropsychologicznych i mózgowych konsekwencjach zakażenia HIV u osób leczących się i prowadzących normalne życie. Obrazują efekty skutecznego leczenia, mogą być przydatne do przewidywania funkcjonowania osób o podobnych charakterystykach demograficznych i społecznych, jak opisana w tej książce. W kolejnych badaniach warto by było przeprowadzić wielokrotne pomiary, zbadać również kobiety, uwzględnić wskaźniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak ciśnienie tętnicze i poziom cholesterolu, a także ocenę zmian hiperintensywnych w istocie białej mózgowia (Calon i in., 2020).

Bibliografia

- Brzeziński, J., Gaul, M., Hornowska, E., Jaworowska, A., Machowski, A., Zakrzewska, M. (2004). *Skala Inteligencji D. Wechslera dla Dorosłych. Wersja zrewidowana – renormalizacja. WAIS-R (PL). Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Calon, M., Menon, K., Carr, A., Henry, R.G., Rae, C.D., Brew, B.J., Cysique, L.A. (2020). Additive and synergistic cardiovascular disease risk factors and HIV disease markers' effects on white matter microstructure in virally suppressed HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999), 84(5), 543–551.

- Chang, L., Wong, V., Nakama, H., Watters, M., Ramones, D., Miller, E.N., ... Ernst, T. (2008). Greater than age-related changes in brain diffusion of HIV patients after 1 year. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 3(4), 265–274.
- Corrêa, D.G., Zimmermann, N., Doring, T.M., Wilner, N.V., Leite, S.C., Cabral, R.F., ... Gasparetto, E.L. (2015). Diffusion tensor MR imaging of white matter integrity in HIV-positive patients with planning deficit. *Neuroradiology*, 57(5), 475–482.
- Corrêa, D.G., Zimmermann, N., Ventura, N., Tukamoto, G., Doring, T., Leite, S.C., ... Gasparetto, E.L. (2017). Longitudinal evaluation of resting-state connectivity, white matter integrity and cortical thickness in stable HIV infection: preliminary results. *The Neuroradiology Journal*, 30(6), 535–545.
- Corsi, P.M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*, 34(2-B), 891.
- Cysique, L.A., Soares, J.R., Geng, G., Scarpetta, M., Moffat, K., Green, M., ... Rae, C. (2017). White matter measures are near normal in controlled HIV infection except in those with cognitive impairment and longer HIV duration. *Journal of Neurovirology*, 23(4), 539–547.
- Davies, O., Haynes, B.I., Casey, S.J., Gerbase, S., Barker, G.J., Pitkanen, M., ... Kopelman, M.D. (2019). Clinical and neuroimaging correlates of cognition in HIV. *Journal of Neurovirology*, 25(6), 754–764.
- Dąbrowska, M.M., Suchacz, M., Wiercińska-Drapała, A. (2013). Objawy neurologiczne jako pierwsza i późna manifestacja zakażenia HIV. *Neurologia po Dyplomie*, 8(6), 24–27.
- Desowska, A. (2017). Zmiany w istocie białej mózgu a funkcjonowanie neuropoznawcze w infekcji HIV. W: A. Pluta, E. Łojek, B. Habrat, A. Horban (red.), *Życie i starzenie się z wirusem HIV. Podejście interdyscyplinarne* (s. 97–110). Warszawa: Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego.
- Gongvatana, A., Schweinsburg, B.C., Taylor, M.J., Rebecca, J., Theilmann, R.J., Letendre, S.L., ... the CHARTER Group (2009). White matter tract injury and cognitive impairment in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Journal of Neurovirology*, 15(2), 187–195.
- Haaland, K.Y., Cleeon, C., Carr, D. (1977). Motor performance after unilateral hemisphere damage in patients with tumor. *Archives of Neurology*, 34, 556–559.
- Haynes, B.I., Pitkanen, M., Kulasegaram, R., Casey, S.J., Schutte, M., Towgood, K., ... Kopelman, M.D. (2018). HIV: ageing, cognition and neuroimaging at 4-year follow up. *HIV Medicine*, 19, 376–385.
- Heaton, R.K., Clifford, D.B., Franklin, D.R., Woods, S.P., Ake, C., Vaida, F., ... the CHARTER Group (2010). HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy. *Neurology*, 75(23), 2087–2096.
- Hlebowicz, M. (2017). Starzenie się mózgu w zakażeniu HIV. W: A. Pluta, E. Łojek, B. Habrat, A. Horban (red.), *Życie i starzenie się z wirusem HIV. Podejście interdyscyplinarne* (s. 37–55). Warszawa: Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego.
- Jaworowska, A. (2002). *Test Sortowania Kart z Wisconsin. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Kuhn, T., Jin, Y., Huang, C., Kim, Y., Nir, T.M., Gullett, J.M., Jones, J.D., ... Thames, A.D. (2019). The joint effect of aging and HIV infection on microstructure of white matter bundles. *Human Brain Mapping*, 40(15), 4370–4380.
- Lentz, M.R., Peterson, K.L., Ibrahim, W.G., Lee, D.E., Sarlls, J., Lizak, M.J., ... Hammoud, D.A. (2014). Diffusion tensor and volumetric magnetic resonance measures as biomarkers of brain damage in a small animal model of HIV. *PLoS ONE*, 9(8): e105752.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.W., Hannay, H.J., Fischer, J.S. (2004). *Neuropsychological Assessment*. Fourth Edition. Oxford: Oxford University Press.
- Li, R., Sun, J., Tang, Z., Zhang, J., Li, H. (2018). Axonal chronic injury in treatment-naïve HIV+ adults with asymptomatic neurocognitive impairment and its relationship with clinical variables and cognitive status. *BMC Neurology*, 18, 66.

- Łojek, E. (2001). *Neuropsychologia osób zakażonych wirusem HIV i chorych na AIDS*. Warszawa: Oficyna Wydawnicza Medyk.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2005). *Test Płynności Figuralnej Ruffa (RFFT). Polska adaptacja i normalizacja. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2010). *Podręcznik do Kalifornijskiego Testu Ucznia się Językowego. Polska normalizacja*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2012). *Polska standaryzacja i normalizacja Kolorowego Testu Połączeń*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Moseley, M., Bammer, R., Illes, J. (2002). Diffusion-tensor Imaging of cognitive performance. *Brain and Cognition*, 50(3), 396–413.
- Nir, T.M., Jahanshad, N., Busovaca, E., Wendelken, L., Nicolas, K., Thompson, P.M., Valcour, V.G. (2014). Mapping white matter integrity in elderly people with HIV. *Human Brain Mapping*, 35(3), 975–992.
- Paul, R. (2019). Neurocognitive phenotyping of HIV in the era of antiretroviral therapy. *Current HIV/AIDS Reports*, 16, 230–235.
- Portilla, I., Reus, S., León, R., van-der Hofstadt, C., Sánchez, J., López, N., ... Portilla, J. (2019). Neurocognitive impairment in well-controlled HIV-infected patients: A cross-sectional study. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 35(7), 634–641.
- Ragin, A.B., Storey, P., Cohen, B.A., Epstein, L.G., Edelman, R.R. (2004). Whole brain diffusion tensor imaging in HIV-associated cognitive impairment. *American Journal of Neuroradiology*, 25(2), 195–200.
- Rubin, L.H., Maki, P.M., Springer, G., Benning, L., Anastos, K., Gustafson, D., ... Women's Interagency HIV Study (2017). Cognitive trajectories over 4 years among HIV-infected women with optimal viral suppression. *Neurology*, 89(15), 1594–1603.
- Saloner, R., Campbell, L.M., Serrano, V., Montoya, J.L., Pasipanodya, E., Paolillo, E.W., ... CHARTER and HNRP Groups (2019). Neurocognitive superaging in older adults living with HIV: Demographic, neuromedical and everyday functioning correlates. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 25(5), 507–519.
- Saloner, R., Cysique, L.A. (2017). HIV-associated neurocognitive disorders: A global perspective. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(9–10), 860–869.
- Strain, J.F., Burdo, T.H., Song, S.-K., Sun, P., El-Ghazzawy, O., Nelson, B., ... Ances, B.M. (2017). Diffusion basis spectrum imaging detects ongoing brain inflammation in virologically well controlled HIV+ patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 76(4), 423–430.
- Su, T., Caan, M.W.A., Wit, F., Schoutenb, J., Geurtsend, G.J., Cole, J.H., ... the AGEHIV Cohort Study (2016). White matter structure alterations in HIV-1-infected men with sustained suppression of viraemia on treatment. *AIDS*, 30, 311–322.
- Szepietowska, E.M., Gawda, B. (2011). *Ścieżkami fluencji słownej*. Lublin: Wydawnictwo UMCS.
- Szymańska, B. (2017). Czynniki determinujące funkcjonowanie neuropsychologiczne u osób żyjących z HIV/AIDS. W: A. Pluta, E. Łojek, B. Habrat, A. Horban (red.), *Życie i starzenie się z wirusem HIV. Podejście interdyscyplinarne* (s. 137–154). Warszawa: Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego.
- Tedaldi, E.M., Minniti, N.L., Fischer, T. (2015). HIV-associated neurocognitive disorders: The relationship of HIV infection with physical and social comorbidities. *BioMed Research International* 2015: 641913.
- Volz, L.J., Cieslak, M., Grafton, S.T. (2018). A probabilistic atlas of fiber crossings for variability reduction of anisotropy measures. *Brain Structure and Function*, 223(2), 635–651.

- Wallace, E.J., Mathias, J.L., Ward, L. (2018). The relationship between diffusion tensor imaging findings and cognitive outcomes following adult traumatic brain injury: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 92, 93–103.
- Wang, B., Liu, Z., Liu, J., Tang, Z., Li, H., Tian, J. (2016). Gray and white matter alterations in early HIV-infected patients: Combined voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 43(6), 1474–1483.
- Watson, C., Busovaca, E., Foley, J.M., Allen, I.E., Schwarz, C.G., Jahanshad, N., ... Valcour, V.G. (2017). White matter hyperintensities correlate to cognition and fiber tract integrity in older adults with HIV. *Journal of Neurovirology*, 23(3), 422–429.
- Wolak, T. (2011). Podstawy fizyczne obrazowania istoty białej mózgowia. W: J. Walecki, H. Skarżyński, C. Szary (red.), *Obrazowanie szlaków istoty białej mózgowia: od morfologii do patologii* (s. 77–103). Warszawa: International Scientific Literature.
- Wright, P.W., Vaida, F.F., Fernández, R.J., Rutlin, J., Price, R.W., Lee, E., ... Ances, B.M. (2015). Cerebral white matter integrity during primary HIV infection. *AIDS*, 29(4), 433–442.
- Zhu, T., Zhong, J., Hu, R., Tivarus, M., Ekholm, S., Harezlak, J., ... Schifitto, G. (2013). Patterns of white matter injury in HIV infection after partial immune reconstitution: A DTI Tract-Based Spatial Statistics study. *Journal of Neurovirology*, 19(1), 10–23.

Abstract**Brain white matter and neuropsychological functions in HIV infected individuals**

The study aimed at determining whether HIV infection and age affect cognitive functioning and the brain white matter in HIV+ men treated with antiretroviral combined therapy. We also studied the relationships between white matter integrity and CD4 lymphocyte count, viremia, duration of the infection, duration of the treatment. White matter was studied with diffusion tensor imaging (DTI). The participants were 56 infected (HIV+) men and 62 HIV uninfected HIV- controls. The HIV+ participants performed lower in attention, working memory and manual speed. White matter integrity as measured with fractional anisotropy (FA) was related only to age, not to serostatus. Weak relationships between FA and neuropsychological functioning were found. FA was correlated with CD4 cell count and time since infection detection. The results of the study indicate a few cognitive difficulties and no clear abnormalities in the white matter in HIV+ men treated with antiretroviral therapy.

Abstrakt**Stan istoty białej mózgu i funkcje neuropsychologiczne osób zakażonych HIV**

Celem badania było ustalenie, czy u mężczyzn zakażonych HIV leczonych antyretrowirusowo infekcja i wiek wpływają na funkcjonowanie poznawcze oraz istotę białą mózgowia. Oceniono też, czy integralność istoty białej ma związek z takimi parametrami choroby, jak: liczba limfocytów CD4 w momencie badania, najniższa liczba limfocytów CD4 (nadir), wiremia, czas od zakażenia i czas leczenia. Badanie istoty białej przeprowadzono z pomocą obrazowania tensora dyfuzji (DTI). Uczestniczyło w nim 56 mężczyzn zakażonych (HIV+) i 62 niezakażonych (HIV-). Grupa HIV+ miała słabsze zdolności w sferze uwagi, pamięci operacyjnej, szybkości manualnej. Struktura istoty białej mierzona współczynnikiem anizotropii frakcjonowanej (FA) miała związek tylko z wiekiem, nie z zakażeniem. Odnotowano słabe zależności pomiędzy FA i funkcjonowaniem neuropsychologicznym. Wyższe wartości FA nieznacznie korelowały z większą liczbą komórek CD4 i krótszym czasem od zakażenia. Wyniki wskazują na występowanie wybiórczych trudności poznawczych i brak wyraźnych anomalii w istocie białej mózgowia u mężczyzn HIV+ leczonych antyretrowirusowo.

Keywords: HIV infection, DTI, HAART, cognitive functions, aging, brain white matter changes

Słowa kluczowe: zakażenie HIV, DTI, HAART, funkcje poznawcze, starzenie się, zmiany istoty białej mózgu

Stany zapalne mózgu a funkcje neuropsychologiczne osób zakażonych HIV

Emilia Łojek

ORCID 0000-0002-0809-5601
Wydział Psychologii, Uniwersytet Warszawski

Maria Agnieszka Jakubowska

ORCID 0000-0001-7671-3697
Wydział Psychologii, Uniwersytet Warszawski

6.1. Wprowadzenie

Pojęcie ogniska zapalnego mózgu definiowane jest jako obszar o podwyższonym sygnale T2 w obrazie mózgu uzyskanym w badaniu rezonansem magnetycznym (MRI); ogniska te zajmują istotę białą regionalnie przykomorowo lub w sposób uogólniony od komór mózgu aż po korę (McMurtray i in., 2008). Zmiany zapalne najczęściej obserwowane są w istocie białej w okolicach przykomorowych, jądrach podstawy, pniu mózgu i mózdzku. Przyczyny ich występowania mogą być różne; powstają na przykład jako wtórne efekty po urazach mózgu, w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych czy infekcji niezwiązanych bezpośrednio z układem nerwowym jako odpowiedź na kontakt z potencjalnie szkodliwą substancją (Aktas i in., 2007). Wskazuje się także na możliwość powstawania ognisk zapalnych w mózgu w wyniku jego biochemicznej odpowiedzi na sytuację stresową (Black, 2002).

Stopień nasilenia zmian ogniskowych może się wahać w szerokich granicach. Według niektórych (Becker i in., 2011; Kallianpur i in., 2013) objętość obszarów o nieprawidłowym sygnale T2 koreluje pozytywnie ze stopniem nasilenia objawów klinicznych. Specyficzność tych zmian jest jednak niska. Niektórzy badacze (Küper i in., 2011) uważają, że należy je włączyć do spektrum morfologicznych zmian związanych ze starzeniem się mózgu, ponieważ występują zarówno w różnych jednostkach chorobowych, jak i w populacji bezobjawowej. Ponadto ocena zmian na podstawie obrazu MRI ma charakter jakościowy, przez co w przypadku stanów mało zaawansowanych patologicznie cechuje się niską czułością i jest subiektywna.

Wielu badaczy poszukiwało korelacji pomiędzy stopniem nasilenia zmian ogniskowych w mózgu a objawami psychiatrycznymi. Według Ehrlicha (2005) zmiany te mogą być biologicznym markerem depresji oraz skłonności samobójczych. Breeze i inni (2003) przebadali próbę 600 osób ze stwierdzonymi zaburzeniami psychiatrycznymi i wykazali, że nieprawidłowości w sygnale T2 obrazu MRI nie są powiązane z diagnozą psychiatryczną, natomiast są silnie skorelowane z wiekiem oraz występowaniem chorób naczyniowych u osób badanych.

Longstreth i inni (1996) przebadali kompleksowo grupę 5888 osób w wieku powyżej 65 lat. Wyniki pokazały, że predyktorami obecności zmian ogniskowych w mózgu są: wiek, płeć (zmiany występowały częściej u kobiet) oraz wyższe ciśnienie krwi. Stopień nasilenia zmian był także pozytywnie skorelowany z wynikami kwestionariusza depresji oraz negatywnie skorelowany z wynikami Krótkiej Przesiewowej Skali do Oceny Stanu Umysłowego (*Mini Mental State Examination* – MMSE). Porównywalne wyniki uzyskali Yoshita i inni (2006) na podstawie badań przeprowadzonych na próbie złożonej z seniorów starzejących się w normie, osób z diagnozą łagodnych zaburzeń poznawczych (*Mild Cognitive Impairment* – MCI) oraz pacjentów z chorobą Alzheimera (*Alzheimer's Disease* – AD); czynnikiem różnicującym stopień nasilenia zmian ogniskowych był wiek, a efekt ten był szczególnie widoczny w grupach z MCI i AD. Wskazuje się na występowanie zmian zapalnych w różnych strukturach istoty białej (szczególnie w płatach ciemieniowych) w populacji osób starszych lub/i z chorobą Alzheimera (Brickman i in., 2014; Prins i in., 2005; Zhang i in., 2013).

6.1.1. Stany zapalne mózgu a zakażenie HIV

Badania neuroobrazowe wykonane zarówno przed wprowadzeniem wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej HAART, jak i po jej wprowadzeniu potwierdzają obecność stanów zapalnych mózgu u osób zakażonych HIV (por. Johnson, Nath, 2009; Tate i in., 2009). Na występowanie tego typu zmian wskazywali między innymi Flowers i współpracownicy (1990) już we wczesnym okresie pandemii HIV. W ich badaniu wzięła udział grupa 47 pacjentów HIV+ z diagnozą AIDS. W obrazach MRI 24 osób, co stanowiło około 50% badanej próby, zaobserwowano zmiany ogniskowe w istocie białej, przy czym u sześciu z nich (13%) zmiany te były określane jako rozległe. Około jednej trzeciej pacjentów wykazywało zaburzenia neuropsychologiczne (m.in. problemy z pamięcią oraz zaburzenia nastroju). Jednak nie sprawdzono relacji pomiędzy zmianami zapalnymi w mózgu a odnotowanymi trudnościami neuropsychologicznymi pacjentów.

Wprowadzenie w 1995 r. wysoce skutecznej terapii antyretrowirusowej HAART znacząco zmniejszyło śmiertelność, wydłużyło życie, poprawiło wskaź-

niki odporności i ogólnego zdrowia, zmniejszyło wskaźniki deficytów poznawczych, polepszyło ogólną jakość życia osób HIV+ (por. Pluta i in. [red.], 2017). Jednak okazuje się, że pomimo skutecznego leczenia u części osób HIV+ mogą utrzymywać się problemy zdrowotne, w tym zmiany w mózgu i dysfunkcje neuropoznawcze (Anthony, Bell, 2009; Cysique, Brew, 2009). W rozważaniach nad przyczynami tych niekorzystnych zjawisk dyskutowana jest między innymi hipoteza utrzymujących się stanów zapalnych mózgu wynikających z dysfunkcji układu odpornościowego. Przypuszcza się, że paradoksalnie na skutek HAART oraz działania innych czynników (np. czasu trwania i stopnia niedoboru immunologicznego, zaburzeń regulacji w układzie immunologicznym podczas rekonstrukcji immunologicznej, innych zakażeń oportunistycznych oraz uwarunkowań genetycznych) u części osób HIV+ efektywnie leczonych HAART, z niewykrywalną wiramią HIV, może dochodzić do utrzymywania się nadmiernego, niekorzystnego dla organizmu pobudzenia układu immunologicznego określanego mianem zespołu rekonstrukcji immunologicznej (*immune reconstruction inflammatory syndrome* – IRIS) (por. Brew, Letendre, 2009; Knysz i in., 2005; Levine, Sacktor, Becker, 2020). W konsekwencji IRIS może dochodzić między innymi do pogorszenia stanu mózgu w związku z zakażeniami oportunistycznymi oraz występowania objawów zaburzeń neuropsychologicznych, w tym o charakterze otępiennym (Cysique, Brew, 2009; Johnson, Nath, 2009). Należy podkreślić, że nie wszystkie badania potwierdzają istnienie związku pomiędzy stosowaniem versus niestosowaniem terapii HAART a występowaniem ogniskowych zmian w mózgu osób HIV+ (por. McMurtray i in., 2008; Tate i in., 2009).

Innym istotnym czynnikiem ryzyka utrzymywania się stanów zapalnych mózgu u osób HIV+ może być także niemożność całkowitego usunięcia wirusa z organizmu. HIV nadal jest wykrywany w ośrodkowym układzie nerwowym u części osób skutecznie leczonych HAART. Stała obecność HIV w komórkach mózgu może przyczyniać się do utrzymywania się ognisk zapalnych (por. Anthony, Bell, 2009; Levine, Sacktor, Becker, 2020).

W dobie skutecznej kontroli wirerii HIV i wydłużania się życia osób HIV+ najważniejsze wydaje się pytanie o wpływ procesów starzenia się na powstawanie stanów zapalnych mózgu u osób HIV+. McMurtray i inni (2008) zbadali 62-osobową grupę osób HIV+ pod kątem obecności zmian ogniskowych, a także objętości istoty szarej mózgu. Na podstawie odczytanych z obrazów MRI stopni nasilenia zmian ogniskowych osoby badane zostały podzielone na dwie grupy. Okazało się, że proporcje osób ze zmianami zapalnymi w mózgu w podgrupach chorych leczonych HAART i nieleczonych HAART były bardzo zbliżone. W grupie o większym nasileniu ognisk zapalnych w mózgu znalazło się dwadzieścia pięć osób leczonych HAART oraz sześć osób nieleczonych, a w grupie o mniejszym nasileniu zmian zapalnych w mózgu – dwadzieścia pięć leczo-

nych HAART i siedem nieleczonych. Okazało się, że w grupie o większym nasileniu zapalnych zmian ogniskowych znalazły się głównie osoby starsze, a poza wiekiem inne czynniki demograficzne oraz współwystępujące choroby nie miały istotnego znaczenia. Dodatkowo osoby zakażone HIV z grupy o większym nasileniu stanów zapalnych w mózgu charakteryzowały się statystycznie mniejszą objętością płatów czołowych mózgu.

W nowszej pracy Minjie i innych (2018) uzyskano analogiczne wyniki wskazujące na brak różnic pomiędzy osobami zakażonymi HIV a kontrolnymi pod względem nasilenia ognisk zapalnych w mózgu. W badaniu tym wykazano, że zmiany zapalne mózgu występowały znacznie częściej u osób po 60 roku życia niż u osób młodszych, niezależnie od statusu serologicznego.

Pojedyncze prace sugerują, że negatywne efekty wieku oraz zakażenia HIV mogą się sumować w odniesieniu do zmian patologicznych w mózgu osób z HIV+ (Chang i in., 2008), a także funkcji neuropsychologicznych (por. Sacktor i in., 2010). Brakuje jednak systematycznych badań, w których analizowano by związek pomiędzy funkcjami neuropsychologicznymi a stanami zapalnymi mózgu u osób zakażonych HIV przy kontroli czynnika wieku. Badanie na ten temat przeprowadzili Watson i inni (2017). W badaniu wzięło udział 29 osób kontrolnych HIV– oraz 65 osób HIV+, w tym 63 z nich były leczone HAART. Uczestnicy zostali poddani badaniu z użyciem MRI oraz standardowych metod neuropsychologicznych do oceny procesów uwagi, pamięci, funkcji wykonawczych i szybkości psychomotorycznej. Zaobserwowano pogorszenie funkcjonowania poznawczego u osób badanych wraz z rosnącym stopniem nasilenia zmian zapalnych w mózgu, niezależnie od statusu serologicznego. Wyniki sugerują, że sam czynnik wieku, niezależnie od zakażenia versus braku zakażenia HIV może istotnie wiązać się z obecnością ognisk zapalnych w mózgu.

Pojedyncze jak dotąd prace empiryczne nie pozwalają na wiążące konkluzje dotyczące związku pomiędzy zakażeniem HIV, wiekiem, stanami zapalnymi mózgu a funkcjami neuropsychologicznymi. W związku z powyższym temu zagadnieniu została poświęcona kolejna część badań zrealizowanych w ramach projektu HARMONIA.

6.2. Badania w ramach projektu HARMONIA

Głównym celem niniejszej części projektu HARMONIA było znalezienie odpowiedzi na pytanie o wpływ ogniskowych zmian zapalnych na funkcje poznawcze przy uwzględnieniu efektów wieku i zakażenia HIV¹.

¹ Część z prezentowanych tu danych została wykorzystana w pracy magisterskiej pt. „Wiek i zmiany zapalne w mózgu a funkcjonowanie poznawcze osób zakażonych HIV” autorstwa

6.2.1. Metoda

Uczestnicy badania

Na potrzeby niniejszego badania przeanalizowano wyniki 117 uczestników projektu HARMONIA. Było to 53 pacjentów zakażonych HIV (HIV+; średnia wieku $M = 41,0$, odchylenie standardowe $SD = 12,2$ roku; średnia lat edukacji $M = 16,2$, $SD = 2,8$) i 64 osoby kontrolne (HIV-; M (wiek) $= 43,8$, $SD = 12,5$ roku; M (lata edukacji) $= 16,6$, $SD = 2,9$), których skany MRI zostały opisane przez radiologa. Badani z dwóch grup nie różnili się od siebie pod względem wieku ($t = 1,20$, różnice nieistotne statystycznie $p = n.i.$) ani wykształcenia ($t = 0,89$, $p = n.i.$). Wszyscy badani byli praworęczni.

Podobnie jak w pozostałych częściach projektu kryteriami wykluczającymi z udziału w badaniach były: aktywna choroba oportunistyczna lub zakażenie dodatkowe (np. zapalenie wątroby typu C), przebyta lub trwająca choroba neurologiczna, przebyte operacje neurochirurgiczne, co najmniej raz w życiu utrata przytomności na dłużej niż 30 minut, urazy mózgu, choroby psychiczne, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, przewlekłe infekcje układu oddechowego, niewydolność nerek lub wątroby, niekontrolowana cukrzyca, nadciśnienie tętnicze. Kilka osób zostało wykluczonych z dalszych analiz z powodu przypadkowego wykrycia guzów mózgu (osobom tym została natychmiast udzielona fachowa pomoc) lub ze względu na artefakty w obrazie MRI.

Metody pomiaru neuropsychologicznego

Osoby badane przebadano następującą baterią testów neuropsychologicznych: *Kolorowy Test Połączeń* (CTT, część 1 i 2; D'Elia i in., 1996; polska adaptacja: Łojek, Stańczak, 2012), *Test Płynności Figuralnej Ruffa*, *Połączenia Unikalne i Błędy Persewacyjne* (RFFT, PU i BP; Ruff i in., 1987; polska adaptacja: Łojek, Stańczak, 2005), *Kalifornijski Test Uczenia się Językowego* (CVLT; Delis i in., 1983; polska adaptacja: Łojek, Stańczak, 2010), *Zadanie Uczenia się Wzrokowo-Przestrzennego Corsiego* (VMS; Corsi, 1972), *Test Sortowania Kart z Wisconsin* (WCST; Heaton i in., 1981; polska adaptacja: Jaworowska, 2002), *Test Wkładania Kolečków* (GPT; Haaland i in., 1977; por. Łojek, 2001), *Test Fluencji Słownej* (TFS; por. Lezak i in., 2004), podtesty Słownik oraz Powtarzanie Cyfr (PC) ze *Skal Inteligencji Wechslera dla Dorosłych* w wersji zrewidowanej (WAIS-R; Wechsler, 1981; polska adaptacja: Brzeziński i in., 2004).

Na potrzeby analiz skorzystano z podziału na czynniki poznawcze, który został opisany bardziej szczegółowo w rozdziale 4 tej książki. Na czynnik *Uwaga Złożona* złożyły się wyniki CTT-1 i CTT-2, VMS Wprost i Wspak, WAIS-R Powtarzanie Cyfr Wprost i Wspak. Do czynnika *Uczenie się i Pamięć* łądowały rezultaty w miarach *Kalifornijskiego Testu Uczenia się Językowego*. Na czynnik *Funkcje Wykonawcze* złożyły się wyniki WCST oraz RFFT (BP). *Szybkość Psychomotoryczna* to czynnik oparty na wynikach w GPT, a *Płynność Poznawcza*: TFS (ogólna liczba słów), WAIS-R Słownik oraz RFFT (PU). Model pięcioczynnikowy wyjaśnia 30% wariancji. Do dalszych analiz wykorzystano czynniki wyodrębnione na podstawie analizy PCA.

Miary stanów zapalnych w mózgu

Badanie MRI zostało przeprowadzone przez interdyscyplinarny zespół Naukowego Centrum Obrazowania Biomedycznego Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu w Kajetanach. Stany zapalne mózgu oceniał radiolog dr Mariusz I. Furmanek.

Wykorzystano 3-teslowy skaner Siemens TRIO o następujących parametrach: cewka głowowa Head Coil 32, TR = 1900 ms, TE = 2,21 ms, wielkość woksela (*voxel size*) = $0,9 \times 0,9 \times 0,9$ mm, czas pomiaru – 5 min. Na podstawie uzyskanych obrazów oceniono liczbę oraz objętość (w milimetrach) zmian ogniskowych w różnych strukturach mózgu.

Analizowano liczbę i objętość zmian ogniskowych w następującym podziale struktur mózgu: cały mózg, prawa półkula, lewa półkula, strefa okołokomorowa prawej półkuli, strefa okołokomorowa lewej półkuli, prawy płat czołowy, lewy płat czołowy, prawy płat ciemieniowy, lewy płat ciemieniowy, prawy płat skroniowy, lewy płat skroniowy, prawy płat ciemieniowy, lewy płat ciemieniowy, prawa część wyspy, lewa część wyspy, jądra podstawy w prawej półkuli, jądra podstawy w lewej półkuli, prawa część śródmózgowia, lewa część śródmózgowia, prawa część mostu, lewa część mostu, prawa część rdzenia przedłużonego, lewa część rdzenia przedłużonego, płat czołowy, struktury podkorowe.

6.2.2. Wyniki

Poniżej zaprezentowano wyniki analiz obejmujących: porównanie grupy HIV+ oraz HIV– pod względem liczby i objętości ognisk zapalnych w mózgu, związek pomiędzy wiekiem a stanami zapalnymi w obu grupach, istotność wpływu czynników HIV i wieku na stany zapalne w mózgu oraz ogólną relację pomiędzy zmianami zapalnymi w mózgu a funkcjonowaniem poznawczym w grupach HIV+ oraz HIV–.

Charakterystyka zmian zapalnych w mózgu w grupach HIV+ i HIV–

W tabeli 6.1 zaprezentowano wyniki porównania grup pod względem liczby i objętości ognisk zapalnych w mózgu.

TABELA 6.1. Porównanie zmian zapalnych w mózgu pomiędzy osobami zakażonymi HIV a grupą kontrolną (HIV–). Wskaźniki obejmują liczbę oraz objętość ognisk zapalnych w milimetrach

	Grupa HIV+ M (SD)	Grupa HIV– M (SD)	t-Studenta
Całkowita liczba ognisk zapalnych w mózgu	3,25 (7,35)	2,58 (7,09)	–0,50
Liczba ognisk w prawej półkuli	1,65 (4,21)	1,45 (4,16)	–0,27
Liczba ognisk w lewej półkuli	1,60 (3,33)	1,14 (3,03)	–0,79
Liczba ognisk w płacie czołowym	1,67 (3,72)	1,42 (3,57)	–0,38
Liczba ognisk w strefie okołokomorowej w prawej półkuli	1,18 (1,48)	1,26 (1,44)	0,33
Liczba ognisk w strefie okołokomorowej w lewej półkuli	1,21 (1,45)	1,43 (1,45)	0,84
Liczba ognisk w prawym płacie czołowym	0,84 (2,21)	0,85 (2,18)	0,01
Średni obszar pojedynczego ogniska w prawym płacie czołowym	3,87 (0,89)	3,69 (0,59)	–0,65
Liczba ognisk w lewym płacie czołowym	0,82 (1,70)	0,57 (1,56)	–0,86
Średni obszar pojedynczego ogniska w lewym płacie czołowym	3,71 (1,05)	3,99 (0,70)	0,89
Liczba ognisk w prawym płacie ciemieniowym	0,51 (1,74)	0,42 (1,70)	–0,30
Średni obszar pojedynczego ogniska w prawym płacie ciemieniowym	3,68 (0,84)	4,41 (0,42)	2,39*
Liczba ognisk w lewym płacie ciemieniowym	0,49 (1,42)	0,37 (1,29)	–0,49
Średni obszar pojedynczego ogniska w lewym płacie ciemieniowym	4,34 (1,44)	3,91 (1,40)	–0,67
Liczba ognisk w prawym płacie skroniowym	0,09 (0,34)	0,08 (0,37)	–0,17
Liczba ognisk w lewym płacie skroniowym	0,14 (0,61)	0,11 (0,40)	–0,34
Liczba ognisk w prawym płacie potylicznym	0,02 (0,13)	0,03 (0,17)	0,48
Liczba ognisk w prawej części wyspy	0,14 (0,48)	0,05 (0,28)	–1,31
Liczba ognisk w lewej części wyspy	0,05 (0,23)	0,08 (0,32)	0,49
Liczba ognisk w jądrach podstawy w prawej części	0,04 (1,19)	0,03 (1,17)	–0,13
Liczba ognisk w jądrach podstawy w lewej części	0,04 (0,19)	0,02 (0,12)	–0,68

TABELA 6.1. cd.

	Grupa HIV+ M (SD)	Grupa HIV- M (SD)	t-Studenta
Liczba ognisk w prawej części mostu	0,02 (0,13)	0,00 (0,00)	-1,00
Liczba ognisk w lewej części mostu	0,05 (0,40)	0,00 (0,00)	-1,00
Liczba ognisk w strukturach podkorowych	0,14 (0,28)	0,05 (0,61)	-1,07

W tabeli uwzględniono jedynie zmienne, dla których liczebność analizowanych grup była większa niż $N = 8$; * poziom istotności różnic $p < 0,05$.

Zgodnie z tabelą 6.1. w większości wskaźników charakteryzujących stany zapalne mózgu grupy HIV+ oraz HIV- uzyskały zbliżone wyniki. Zasadniczo pacjenci HIV+ nie różnili się od dopasowanych demograficznie osób kontrolnych ani pod względem średniej liczby, ani średniej objętości ognisk zapalnych w mózgu. Paradoksalnie, odnotowano raczej przypadkowy wynik wskazujący nawet na to, że średni obszar pojedynczego ogniska zapalnego w prawym płacie ciemieniowym był istotnie większy (o około 1 mm) w grupie kontrolnej HIV- niż w grupie pacjentów HIV+.

Związek pomiędzy wiekiem a stanami zapalnymi w grupach HIV+ i HIV-

Na kolejnym etapie analiz sprawdzono związek pomiędzy wiekiem a stopniem nasilenia zmian ogniskowych (tabela 6.2).

TABELA 6.2. Związek wieku i ogniskowych zmian zapalnych w mózgu w grupach HIV+ oraz HIV- (korelacja r -Pearsona). W przypadku analizy średnich N podano w tabeli

	Grupa HIV+ N = 53	Grupa HIV- N = 64
Całkowita liczba ognisk zapalnych w mózgu	0,55***	0,36**
Całkowita liczba ognisk w strukturach podkorowych	0,27*	0,26*
Liczba ognisk w płacie czołowym	0,54***	0,38**
Liczba ognisk w prawej półkuli	0,49***	0,35**
Liczba ognisk w lewej półkuli	0,59***	0,37**
Liczba ognisk w prawej części wyspy	0,27*	n.i.
Liczba ognisk w lewej części wyspy	0,29*	n.i.
Liczba ognisk w jądrach podstawy, prawa część	n.i.	0,26*
Liczba ognisk w prawym płacie skroniowym	0,35*	0,28*
Liczba ognisk w lewym płacie skroniowym	0,31*	n.i.

TABELA 6.2. cd.

Liczba ognisk w prawym płacie ciemieniowym	0,40**	0,25*
Liczba ognisk w lewym płacie ciemieniowym	0,50***	0,35**
Liczba ognisk w prawym płacie czołowym	0,49***	0,37**
Liczba ognisk w lewym płacie czołowym	0,55***	0,35**
Średni obszar (w mm) pojedynczego ogniska zapalnego w prawym płacie czołowym	n.i.	0,55* [N = 17]
Średni obszar (w mm) pojedynczego ogniska zapalnego w lewym płacie czołowym	n.i.	0,63* [N = 15]
Liczba ognisk w strefie okołokomorowej w prawej półkuli	0,72***	0,38**
Liczba ognisk w strefie okołokomorowej w lewej półkuli	0,66***	0,45***
Średni obszar (w mm) pojedynczego ogniska zapalnego w strefie okołokomorowej prawej półkuli	n.i.	0,38** [N = 40]

W tabeli uwzględniono jedynie korelacje istotne statystycznie na poziomie minimum $p < 0,05$. *** – poziom istotności różnic $p < 0,0001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; n.i. – korelacja nieistotna statystycznie.

Zgodnie z danymi zawartymi w tabeli 6.2 w obu grupach odnotowano istotny statystycznie związek pomiędzy wiekiem a liczbą oraz wielkością ognisk zapalnych w mózgu: im starszy wiek, tym wyższe wskaźniki stanów zapalnych. W większości przypadków korelacje były umiarkowane bądź słabe, jednak w grupie HIV+ wskaźniki były zazwyczaj wyższe niż w grupie kontrolnej. U osób HIV+ najsilniejszy związek pomiędzy wiekiem a stanami zapalnymi odnosił się do liczby ognisk w strefie okołokomorowej obu półkul mózgu (silne korelacje) oraz liczby ognisk w lewej półkuli mózgu, w szczególności w płatach czołowych (korelacje umiarkowane). W grupie kontrolnej najsilniejsze korelacje z wiekiem odnotowano w odniesieniu do wielkości ognisk zapalnych w płatach czołowych.

HIV i wiek a stany zapalne w mózgu

W tabeli 6.3 przedstawiono wyniki F ogólnego modelu liniowego niezależnie dla czynnika HIV i czynnika wieku, a także dla ich sumującego się wpływu na występowanie ogniskowych zmian zapalnych w mózgu osób zakażonych HIV.

TABELA 6.3. Niezależność versus sumowanie się wpływu czynników zakażenia HIV oraz wieku na stany zapalne w mózgu w grupie HIV+ (N = 53)

Ogniska zapalne w mózgu	HIV <i>F</i>	Wiek <i>F</i>	Interakcja HIV/Wiek <i>F</i>
Całkowita liczba ognisk zapalnych w mózgu	4,60*	6,98***	2,16*
Liczba ognisk w prawej półkuli	4,49*	9,12***	2,98**
Liczba ognisk w lewej półkuli	4,06*	4,55***	1,54
Liczba ognisk w strefie okołokomorowej prawej półkuli	1,95	2,85***	1,13
Liczba ognisk w strefie okołokomorowej lewej półkuli	4,60*	2,59**	1,03
Średni obszar (w mm) pojedynczego ogniska zapalnego w strefie okołokomorowej prawej półkuli	4,27	13,39***	3,53*
Średni obszar (w mm) pojedynczego ogniska zapalnego w strefie okołokomorowej lewej półkuli	1,51	3,31**	3,07**
Liczba ognisk w płacie czołowym	3,25	4,78***	1,57
Liczba ognisk w prawym płacie czołowym	2,30	4,79***	1,94**
Liczba ognisk w lewym płacie czołowym	2,88	3,06***	1,06
Średni obszar (w mm) pojedynczego ogniska zapalnego w płacie czołowym prawej półkuli	0,14	0,54	0,03
Średni obszar (w mm) pojedynczego ogniska zapalnego w płacie czołowym lewej półkuli	0,30	0,26	0,09
Liczba ognisk w prawym płacie ciemieniowym	3,37	18,61***	7,08***
Liczba ognisk w lewym płacie ciemieniowym	7,03*	8,74***	4,21***
Liczba ognisk w prawym płacie skroniowym	1,27	3,47***	2,28**
Liczba ognisk w lewym płacie skroniowym	0,00	0,60	0,26
Liczba ognisk w prawym płacie potylicznym	1,35	2,66***	2,44**
Liczba ognisk w prawej części wyspy	5,99*	3,41***	4,15***
Liczba ognisk w lewej części wyspy	0,34	1,51	0,94
Liczba ognisk w jądrach podstawy, prawa strona	0,25	1,20	0,40
Liczba ognisk w jądrach podstawy, lewa strona	2,69	3,45***	2,50**
Liczba ognisk w strukturach podkorowych	1,05	1,94*	0,59

F – wskaźnik Fishera ogólnego modelu liniowego; *** – poziom istotności różnic $p < 0,0001$;

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$.

Analiza modelu liniowego wykazała, że w przypadku większości struktur głównym czynnikiem wyjaśniającym obecność zmian ogniskowych jest wiek: im osoba starsza, tym większa liczba ognisk zapalnych w strukturach mózgu oraz większa rozległość tych zmian. Uzyskane dane wskazują jednak, że czynnik zakażenia HIV ma istotne znaczenie dla wpływu starzenia się na obecność stanów zapalnych mózgu. Można mówić o znaczącym, sumującym się, negatywnym wpływie obu analizowanych czynników na całkowitą liczbę ognisk zapalnych w mózgu oraz średni rozmiar tych ognisk, szczególnie w strukturach korowych prawej półkuli mózgu oraz wyspie, a także w płatach ciemieniowych i strukturach jąder podstawy lewej półkuli mózgu.

HIV i wiek a funkcje poznawcze

W następnej kolejności zbadano, czy wpływ czynników wieku oraz infekcji HIV na funkcje poznawcze u osób zakażonych HIV sumował się, czy też wiek i HIV wpływały na funkcje poznawcze w sposób niezależny. Do analiz wykorzystano wyniki w zakresie takich czynników, jak: *Uwaga Złożona*, *Uczenie się i Pamięć*, *Funkcje Wykonawcze*, *Funkcje Psychomotoryczne* oraz *Płynność Poznawcza*.

W tabeli 6.4 przedstawiono wyniki *F* Fishera ogólnego modelu liniowego niezależnie dla czynnika HIV i czynnika wieku, a także dla ich sumującego się wpływu na sprawność poznawczą u osób zakażonych HIV.

TABELA 6.4. Niezależność versus sumowanie się wpływu czynników zakażenia HIV i wieku na funkcje poznawcze w grupie HIV+ (N = 53)

Funkcje poznawcze	HIV <i>F</i>	Wiek <i>F</i>	Interakcja HIV/Wiek <i>F</i>
<i>Uwaga Złożona</i>	11,22**	5,64***	0,72
<i>Uczenie się i Pamięć</i>	1,79	1,17	1,32
<i>Funkcje Wykonawcze</i>	0,02	3,56***	0,57
<i>Funkcje Psychomotoryczne</i>	5,35*	4,56***	1,01
<i>Płynność Poznawcza</i>	16,59***	1,53	2,50*

F – wskaźnik Fishera ogólnego modelu liniowego; *** – poziom istotności różnic $p < 0,0001$;

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$.

Zgodnie z danymi zawartymi w tabeli 6.4 czynnik zakażenia HIV miał najsilniejszy wpływ na *Płynność Poznawczą* ($F = 16,59$; $p < 0,001$) i ta domena poznawcza okazała się jedyną, w której odnotowano istotne sumowanie się

efektów zakażenia HIV oraz wieku. Ponadto wiek oraz zakażenie HIV – niezależnie – warunkowały sprawność w zakresie *Uwagi Złożonej* oraz *Funkcji Psychomotorycznych* u osób HIV+. Sprawność wykonania WCST (czynnik *Funkcje Wykonawcze*) okazała się zależna jedynie od wieku. Natomiast rezultaty CVLT (czynnik *Uczenie się i Pamięć*) nie wykazały zależności ani od wieku, ani zakażenia HIV w badanej próbie.

Zmiany zapalne w mózgu a funkcjonowanie poznawcze

W tabeli 6.5 przedstawiono rezultaty analizy korelacji pomiędzy czynnikami poznawczymi a zmianami ogniskowymi w mózgu w obu badanych grupach. Zaprezentowano w niej tylko korelacje istotne statystycznie.

TABELA 6.5. Związek pomiędzy stanami zapalnymi mózgu a funkcjami poznawczymi (korelacje r -Pearsona) w grupie HIV+ (N = 53) oraz kontrolnej HIV- (N = 64). W przypadku analizy wartości średnich N podano w nawiasie

	Grupa	<i>Uwaga Złożona</i>	<i>Uczenie się i Pamięć</i>	<i>Funkcje Wykonawcze</i>	<i>Funkcje Psychomotoryczne</i>	<i>Płynność Poznawcza</i>
Całkowita liczba ognisk zapalnych w mózgu	HIV+ HIV-	– –	–0,32* –	– –	–0,47*** –	– –
Liczba ognisk w prawej półkuli	HIV+ HIV-	– –	– –	– –	–0,42** –	– –
Liczba ognisk w lewej półkuli	HIV+ HIV-	–0,29* –	–0,37** –	– –	–0,52*** –	– –
Liczba ognisk w strefie okołokomorowej w prawej półkuli	HIV+ HIV-	–0,41** –	–0,38** –	–0,33* –	–0,55*** –	–0,35* –
Liczba ognisk w strefie okołokomorowej w lewej półkuli	HIV+ HIV-	–0,31* –	– –	– –0,31*	–0,52*** –	–0,28* –
Liczba ognisk w prawym płacie czołowym	HIV+ HIV-	–0,27* –	– –	– –	–0,44** –	– –
Średni obszar (w mm) pojedynczego ogniska w prawym płacie czołowym	HIV+ HIV-	– –	– –	– –	– –	–0,66** [N = 15] –
Liczba ognisk w lewym płacie czołowym	HIV+ HIV-	–0,28* –	–0,34* –	– –	–0,54*** –	– –
Liczba ognisk w prawym płacie ciemieniowym	HIV+ HIV-	– –	– –	– –	–0,29* –	– –

TABELA 6.5. cd.

Liczba ognisk w lewym płacie ciemieniowym	HIV+ HIV–	– –	– –	– –	–0,39** –	– –
Liczba ognisk w prawym płacie skroniowym	HIV+ HIV–	– –	–0,35* –	– –	–0,29* –0,28*	– –
Liczba ognisk w lewym płacie skroniowym	HIV+ HIV–	– –	–0,45** –	– –	– –	– –
Liczba ognisk w prawej części wyspy	HIV+ HIV–	– –	–0,31* –	– –	–0,27* –	– –
Liczba ognisk w lewej części wyspy	HIV+ HIV–	–0,30* –	–0,34* –	– –	–0,43** –	– –

W tabeli uwzględniono korelacje r -Pearsona istotne statystycznie na poziomie minimum $p < 0,05$;

*** – poziom istotności różnic $p < 0,0001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$.

Jak wynika z danych zaprezentowanych w tabeli 6.4, pomimo braku różnic pomiędzy grupami HIV+ i HIV– pod względem liczby i objętości stanów zapalnych w mózgu (por. tabela 6.1) istotny związek pomiędzy obecnością ognisk zapalnych a funkcjonowaniem poznawczym dotyczył głównie osób zakażonych HIV. Na 70 przeprowadzonych korelacji pomiędzy wskaźnikami stanów zapalnych a czynnikami poznawczymi 30 wyników świadczyło o istotnych związkach pomiędzy analizowanymi zmiennymi w grupie HIV+, a jedynie dwa w grupie HIV–. Ujemny kierunek wszystkich korelacji świadczył o tym, że wyższe wskaźniki stanów zapalnych występowały z niższą sprawnością w zakresie funkcji poznawczych. Z nielicznymi wyjątkami korelacje charakteryzowała istotna, ale słaba bądź umiarkowana siła związku, co sugeruje, że uwarunkowania zdolności poznawczych u osób HIV+ były bardziej złożone.

W grupie HIV+ czynnik *Funkcje Psychomotoryczne*, czyli sprawność wkładania kołeczków ręką dominującą i niedominującą na czas w GPT, okazał się związany z większością wskaźników stanów zapalnych w różnych strukturach mózgu. Najsilniejsze korelacje ($r > 0,5$) dotyczyły tu związku pomiędzy sprawnością wykonania GPT a stanami zapalnymi w lewej półkuli mózgu, a szczególnie w lewym płacie czołowym oraz okolicach okołokomorowych obu półkul mózgu u osób z HIV. Czynnik *Uczenie się i Pamięć*, do którego łądowały wyniki CVLT, był kolejnym, który istotnie wiązał się ze stosunkowo dużą liczbą wskaźników stanów zapalnych mózgu. Osłabienie procesów zapamiętywania najsilniej łączyło się u osób HIV+ ze zmianami zapalnymi w lewym płacie skroniowym. Ponadto im więcej stanów zapalnych w różnych strukturach mózgu u osób HIV+, tym większe miały one trudności w procesach zapamiętywania. *Uwaga Złożona*, czynnik oparty na rezultatach takich miar, jak CTT, VMS oraz WAIS-R PC, był istotnie osłabiony u tych osób HIV+, u których wykryto więcej

ognisk zapalnych w okolicach okołokomorowych, szczególnie prawej półkuli mózgu, bilateralnie w płatach czołowych oraz ogólnie w lewej półkuli mózgu i lewej wyspie. Czynniki *Płynność Poznawcza* objął rezultaty badania płynności werbalnej (TFS) i niewerbalnej (RFFT) oraz definiowania pojęć (WAIS-R Słownik). Obniżona sprawność w tych zakresach miała silny związek ze średnią wielkością pojedynczego ogniska zapalnego w prawym płacie czołowym (ogniska w tym regionie zaobserwowano u piętnastu pacjentów HIV+), łączyła się także z obecnością ognisk zapalnych w okolicach okołokomorowych obu półkul.

W grupie kontrolnej HIV– odnotowano tylko dwie istotne korelacje. Dotyczyły one słabego związku pomiędzy czynnikiem *Funkcje Wykonawcze* a liczbą ognisk w strefie okołokomorowej w lewej półkuli oraz czynnikiem *Funkcje Psychomotoryczne* a liczbą ognisk w prawym płacie skroniowym. Pozostałe wyniki w tej grupie okazały się nieistotne statystycznie.

6.3. Podsumowanie

Zarówno podeszły wiek, jak i zakażenie HIV (m.in. poprzez potencjalne zmiany neuroimmunologiczne oraz efekty uboczne HAART) mogą wiązać się z ryzykiem powstawania stanów zapalnych mózgu, a w konsekwencji z osłabieniem funkcji poznawczych. Jednak jak dotąd relacje pomiędzy tymi zmiennymi nie zostały systematycznie zbadane. Celem niniejszej części badań w ramach projektu HARMONIA była więc analiza związku pomiędzy występowaniem ognisk zapalnych w mózgu, zakażeniem HIV, wiekiem a funkcjonowaniem poznawczym.

W omawianej próbie osób zakażonych HIV, skutecznie leczonych HAART, aktywnych zawodowo i społecznie, nie zaobserwowano istotnych różnic w nasileniu ogniskowych zmian zapalnych w mózgu w porównaniu z odpowiednio dobraną grupą kontrolną HIV–. Zgodnie z opisanymi wcześniej badaniami głównym predyktorem wyjaśniającym obecność ognisk zapalnych w mózgu w obu grupach był wiek (McMurtray i in., 2008; Minjie i in., 2018; Watson i in., 2017). Zmian ogniskowych mózgu nie można więc traktować jako objawu specyficznego dla zakażenia HIV. Wyniki te potwierdzają wskazania o konieczności włączenia obecności ognisk zapalnych mózgu do spektrum zmian morfologicznych towarzyszących procesom starzenia się mózgu (m.in. Breeze i in., 2003; Longstreth i in., 1996; Minjie i in., 2018).

Wyniki omawianego badania wskazują jednak, że czynnik zakażenia HIV nie pozostaje bez znaczenia dla przebiegu procesów starzenia się. U osób HIV+ wiek okazuje się silniej powiązany z występowaniem zmian ogniskowych w mózgu niż u osób HIV–. Najsilniejsze związki pomiędzy wiekiem a stanami zapalnymi w grupie HIV+, czego nie odnotowano w grupie kontrolnej, odnosiły się do stanów zapalnych w strefie okołokomorowej obu półkul mózgu oraz liczby

ognisk zapalnych w lewej półkuli mózgu, w szczególności w płatach czołowych. Zmiany w tych obszarach mózgu były także obserwowane we wcześniejszych pracach nad zakażeniem HIV z użyciem metod neuroobrazowych (por. Tate i in., 2009).

Co istotne, nasze badanie wykazało nie tylko niezależny, dominujący wpływ wieku oraz niezależny, znacznie słabszy, wpływ zakażenia HIV na stany zapalne mózgu. Odnotowano także istotny efekt sumowania się wpływu obu tych negatywnych czynników na liczbę i rozległość ognisk zapalnych w mózgu, co jest zgodne z nielicznymi badaniami (por. Chang i in., 2008). Synergizm efektów wieku i zakażenia HIV uwidocznił się szczególnie w odniesieniu do nasilenia ognisk zapalnych w strukturach prawej półkuli mózgu. Dane te wymagają jednak dalszych weryfikacji empirycznych, gdyż w wielu pracach nie zaobserwowano efektu interakcji wiek/HIV, co może wynikać np. z różnic w doborze próby lub/i metod pomiaru (por. McMurtray i in., 2008; Minjie i in., 2018; Watson i in., 2017).

Wyniki omawianego badania potwierdzają dotychczasową wiedzę na temat istotnego, negatywnego wpływu starzenia się na uwagę złożoną, szybkość psychomotoryczną oraz funkcje wykonawcze (por. Ances i in., 2010; Gawron, Łojek, 2014). Rezultaty badania są także zgodne z doniesieniami wskazującymi na to, że nawet u skutecznie leczonych osób HIV+ czynnik zakażenia HIV niezależnie od wieku ma istotny wpływ na osłabienie procesów uwagi złożonej, sprawności psychomotorycznej oraz płynności poznawczej (Łojek, 2001; Łojek, Bornstein, 2005). Dodatkowo jednak na badanej próbie wykazano możliwość sumowania się negatywnego wpływu obu tych czynników – wieku oraz zakażenia HIV. Efekt ten zaobserwowano w odniesieniu do czynnika *Płynność Poznawcza*, do którego łądowały wyniki *Testu Fluencji Słownej*, *Słownika* (WAIS-R) oraz *Testu Płynności Figuralnej Ruffa*. Wynik ten jest spójny z badaniem wskazującym synergiczny wpływ wieku i zakażenia HIV na wykonanie *Testu Łączenia Punktów* (TŁP), a szczególnie części B (por. Sacktor i in., 2010). W wykonanie testów składających się na czynnik *Płynność Poznawcza* w niniejszym projekcie oraz TŁP (za: tamże) zaangażowanych jest wiele podobnych funkcji (uwaga złożona, umiejętność płynnego przełączania się z jednej kategorii na inną). Okazało się jednak, że wiek/status serologiczny niezależnie wpływały na sprawność w zakresie *Uwagi Złożonej* – czynnika, do którego łądowały między innymi rezultaty CTT (miary analogicznej do TŁP). Wyniki te wymagają dalszych pogłębionych analiz.

Na koniec zaobserwowano wiele istotnych powiązań pomiędzy osłabieniem w zakresie poszczególnych domen poznawczych a ogniskami zapalnymi zlokalizowanymi w określonych strukturach mózgu osób HIV+. Zmiany patologiczne występujące w wielu strukturach prawej i lewej półkuli mózgu (m.in. w lewym płacie czołowym, strukturach podkorowych) miały istotny, niekiedy

nawet silny związek ze sprawnością psychomotoryczną osób HIV+. Osłabienie uczenia się i pamięci łączyło się ze zmianami zapalnymi w lewym płacie skroniowym, deficyty uwagi złożonej z ogniskami w płatach czołowych obu półkul i ogólnie prawą półkulą mózgu, a deficyty funkcji wykonawczych i płynności poznawczej, która jest ważnym elementem funkcji wykonawczych, wiązały się ze zmianami w płatach czołowych. Powyższe rezultaty są zgodne z ogólną, dobrze ugruntowaną wiedzą neuropsychologiczną (por. Herzyk 2005). Należy podkreślić, że występowanie tego typu zaburzeń neuropsychologicznych może wiązać się poważnymi utrudnieniami w sprawności życia codziennego osób zakażonych HIV (por. Łojek 2001, 2003).

Podsumowując, osoby zakażone HIV, skutecznie leczone HAART, nie różnią się od osób zdrowych pod względem nasilenia zmian zapalnych w mózgu, których występowanie zależne jest w największym stopniu od wieku. Jednak negatywne efekty obecności stanów zapalnych w mózgu mogą być silniejsze u osób HIV+ w porównaniu z osobami HIV-, a ich wpływ (szczególnie na funkcje poznawcze) może nasilać się z wiekiem. Powyższe rezultaty są spójne z poglądami o silniej zaznaczonych procesach starzenia się funkcji mózgu u osób z HIV (Seider i in., 2014).

Bibliografia

- Aktas, O., Ullrich, O., Infante-Duarte, C., Nitsch, R., Zipp, F. (2007). Neuronal damage in brain inflammation. *Archives of Neurology*, 64(2), 185–189.
- Ances, B.M., Vaida, F., Yeh, M.J., Liang, Ch.L., Buxton, R.B., Letendre, S.J., ... Ellis, R.J. (2010). HIV infection and aging independently affect brain function as measured by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Infectious Diseases*, 201(3), 336–340.
- Anthony, I.C., Bell, J.E. (2009). Neuropathological findings associated with long-term HAART. W: R.H. Paul, N.C. Sacktor, V. Valcour, J.T. Tashima (red.), *HIV and the Brain* (s. 29–47). New York: Springer Humana Press.
- Becker, J.T., Sanders, J., Madsen, S.K., Ragin, A., Kingsley, L., Maruca, V., ... Multicenter AIDS Cohort Study (2011). Subcortical brain atrophy persists even in HAART-regulated HIV disease. *Brain Imaging and Behavior*, 5(2), 77–85.
- Black, P.H. (2002). Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16(6), 622–653.
- Breeze, J.L., Hesdorffer, D.C., Hong, X., Frazier, J.A., Renshaw, P.F. (2003). Clinical significance of brain white matter hyperintensities in young adults with psychiatric illness. *Harvard Review of Psychiatry*, 11(5), 269–283.
- Brew, B.J., Letendre, S. (2009). Biomarkers of HIV-related central nervous system disease. W: R.H. Paul, N.C. Sacktor, V. Valcour, J.T. Tashima (red.), *HIV and the Brain* (s. 49–73). New York: Springer Humana Press.
- Brickman, A.M., Zahodne, L.B., Guzman, V.A., Narkhede, A., Meier, I.B., Griffith, E.Y., ... Mayeux, R. (2014). Reconsidering harbingers of dementia: Progression of parietal lobe white matter hyperintensities predicts Alzheimer's disease incidence. *Neurobiology of Aging*, 36(1), 27–32.
- Brzeziński, J., Gaul, M., Hornowska, E., Machowski, A., Zakrzewska, M. (2004). *Skala Inteligencji D. Wechslera dla Dorosłych. Wersja zrewidowana. Polska adaptacja WAIS-R(PL)*.

- Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Chang, L., Wong V., Nakama, H., Watters, M., Ramones, D., Miller, E.N., ... Ernst, T. (2008). Greater than age-related changes in brain diffusion of HIV patients after 1 year. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 3(4), 265–274.
- Corsi, P.M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*, 34(2-B), 891.
- Cysique, L.A., Brew, B.J. (2009). The assessment of HIV-associated neurocognitive disorders: New challenges in the HAART era. W: R.H. Paul, N.C. Sacktor, V. Valcour, J.T. Tashima (red.), *HIV and the Brain* (s. 109–132). New York: Springer Humana Press.
- D'Elia, L.F., Satz, P., Uchiyama, C.L., White, T. (1996). *Color Trails Test. Professional Manual*. Odessa FL: Psychological Assessment Resources.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., Ober, B.A. (1983, 1987, 2000). *California Verbal Learning Test (CVLT). Adult Version*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Ehrlich, S., Breeze, J.L., Hesdorffer, D.C., Noam, G.G., Hong, X., Alban, R.L., ... Renshaw, P.F. (2005). White matter hyperintensities and their association with suicidality in depressed young adults. *Journal of Affective Disorders*, 86(2–3), 281–287.
- Flowers, C.H., Mafee, M.F., Crowell, R., Raofi, B., Arnold, P., Dobben, G., Wycliffe, N. (1990). Encephalopathy in AIDS patients: Evaluation with MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 11(6), 1235–1245.
- Gawron, N., Łojek, E. (2014). *Różne oblicza starości. Badania neuropsychologiczne*. Warszawa: Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego.
- Haaland, K.Y., Cleeland, C.S., Carr, D. (1977). Motor performance after unilateral hemisphere damage in patients with tumor. *Archives of Neurology*, 34(9), 556–559.
- Heaton, R.K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Herzyk, A. (2005). *Wprowadzenie do neuropsychologii klinicznej*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe Scholar.
- Jaworowska, A. (2002). *Test Sortowania Kart z Wisconsin. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Jodzio, K. (2008). *Neuropsychologia intencjonalnego działania. Koncepcje funkcji wykonawczych*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe Scholar.
- Johnson, T.P., Nath, A. (2009). New insights into HIV neuropathogenesis. W: R.H. Paul, N.C. Sacktor, V. Valcour, J.T. Tashima (red.), *HIV and the Brain* (s. 17–27). New York: Springer Humana Press.
- Kallianpur, K.J., Shikuma, C., Kirk, G.R., Shiramizu, B., Valcour, V., Chow, D., ... Sailasuta, N. (2013). Peripheral blood HIV DNA is associated with atrophy of cerebellar and subcortical gray matter. *Neurology*, 80(19), 1792–1799.
- Knysz, B., Rogowska-Szadkowska, D., Gąsiorowska, J., Gładysz, A. (2005). Zespoły rekonstrukcji immunologicznej jako następstwo skutecznej terapii antyretrowirusowej. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 59, 180–187.
- 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.
- Levine, A., Sacktor, N., Becker, J.T. (2020). Studying the neuropsychological sequelae of SARS-CoV-2: Lessons learned from 35 years of neuroHIV research. *Journal of Neurovirology*, 26(6), 809–823.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.W., Fischer, J.S. (2004). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.

- Longstreth, W.T., Manolio, T.A., Arnold, A., Burke, G.L., Bryan, N., Jungreis, C.A., ... Fried, L. (1996). Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: The Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 27(8), 1274–1282.
- Łojek, E. (2001). *Neuropsychologia osób zakażonych wirusem HIV i chorych na AIDS*. Warszawa: Oficyna Wydawnicza Medyk.
- Łojek, E. (2003). Jakość życia osób żyjących z HIV. *Psychologia Jakości Życia*, 2, 49–67.
- Łojek, E., Bornstein, R.A. (2005). The stability of neurocognitive patterns in HIV+ men: Classification considerations. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(6), 665–682.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2005). *Test Płynności Figuralnej Ruffa. Polska standaryzacja i normalizacja. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2010). *Podręcznik do Kalifornijskiego Testu Ucznia się Językowego. Polska normalizacja*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2012). *Polska standaryzacja i normalizacja Kolorowego Testu Połączeń*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- McMurtray, A., Nakamoto, B., Shikuma, C., Valcour, V. (2008). Cortical atrophy and white matter hyperintensities in HIV: The Hawaii Aging with HIV Cohort Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 17(4), 212–217.
- Minjie, W.U., Fatukasi, O., Shaolin, Y.A.N.G., Alger, J., Barker, P.B., Hetherington, H., ... Neuropsychology Working Group of the Multicenter AIDS Cohort Study (2018). HIV disease and diabetes interact to affect brain white matter hyperintensities and cognition. *AIDS (London, England)*, 32(13), 1803.
- Pluta, A., Łojek, E., Habrat, B., Horban, A. (red.) (2017). *Życie i starzenie się z wirusem HIV. Podejście interdyscyplinarne*. Warszawa: Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego.
- Prins, N.D., van Dijk, E.J., den Heijer, T., Vermeer, S.E., Jolles, J., Koudstaal, P.J., ... Breteler, M.M.B. (2005). Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain*, 128(9), 2034–2041.
- Ruff, R.M., Light, R.H., Evans, R.W. (1987). The Ruff Figural Fluency Test: A normative study with adults. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 37–51.
- Sacktor, N., Skolasky, R.L., Cox, C., Selnes, O., Becker, J.T., Cohen, B., ... Miller, E.N. (2010). Longitudinal psychomotor speed performance in human immunodeficiency virus-seropositive individuals: Impact of age and serostatus. *Journal of Neurovirology*, 16, 335–341.
- Seider, T.R., Luo, X., Gongvatana, A., Devlin, K.N., de la Monte, S.M., Chasman, J., ... Cohen, R.A. (2014). Verbal memory declines more rapidly with age in HIV infected versus uninfected adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(4), 356–367.
- Tate, D.F., Conley, J.J., Meier, D.S., Navia, B.A., Cohen, R., Guttman, C.R.G. (2009). Neuroimaging among HIV-infected patients: Current knowledge and future directions. W: R.H. Paul, N.C. Sacktor, V. Valcour, J.T. Tashima (red.), *HIV and the Brain* (s. 75–107). New York: Springer Humana Press.
- Watson, C., Busovaca, E., Foley, J.M., Allen, I.E., Schwarz, C.G., Jahanshad, N., ... Valcour, V.G. (2017). White matter hyperintensities correlate to cognition and fiber tract integrity in older adults with HIV. *Journal of Neurovirology*, 23(3), 422–429.
- Wechsler, D. (1981). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised*. New York: Psychological Corporation.
- Yoshita, M., Fletcher, E., Harvey, D., Ortega, M., Martinez, O., Mungas, D.M., ... DeCarli, C.S. (2006). Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. *Neurology*, 67(12), 2192–2198.
- Zhang, Y., Schuff, N., Camacho, M., Chao, L.L., Fletcher, T.P., Yaffe, K., ... Weiner, M.W. (2013). MRI markers for mild cognitive impairment: Comparisons between white matter integrity and gray matter volume measurements. *PLoS One*, 8(6), e66367.

Abstract**Brain inflammation and neuropsychological functions in HIV-infected individuals**

The relationship between the presence of inflammatory foci in the brain and cognitive abilities was analyzed in 53 HIV+ men and 64 controls (HIV-). There were no differences between both groups in terms of the severity of focal lesions in the brain on MRI. Inflammatory changes in the brain were mainly age-related. The greater number and extent of inflammation in the brain was associated with greater cognitive impairment, and the association was also stronger in HIV+ participants. A significant effect of summing up the negative influence of HIV and age factors on cognitive functions as well as the number and extent of focal inflammatory lesions in the brain was found. These results indicate that brain inflammation may contribute to the acceleration of the aging process of the brain and the impairment of cognitive functions in HIV+ people.

Abstrakt**Stany zapalne mózgu a funkcje neuropsychologiczne osób zakażonych HIV**

Analizowano relacje pomiędzy występowaniem ognisk zapalnych w mózgu a zdolnościami poznawczymi u 53 mężczyzn HIV+ oraz 64 osób kontrolnych (HIV-). Nie było różnic pomiędzy grupami pod względem nasilenia zmian ogniskowych w mózgu w badaniu MRI. Zmiany zapalne mózgu były związane głównie z wiekiem. Większej liczbie i rozległości ognisk zapalnych w mózgu towarzyszyło większe osłabienie funkcji poznawczych; związek ten był również silniejszy u osób HIV+. Stwierdzono istotny efekt sumowania się negatywnego wpływu czynników HIV i wieku na funkcje poznawcze oraz liczbę i rozległość ogniskowych zmian zapalnych w mózgu. Rezultaty te wskazują, że stany zapalne mózgu mogą przyczyniać się do akceleracji procesów starzenia się mózgu oraz osłabienia funkcji poznawczych u osób HIV+.

Keywords: HIV infection, cognitive impairment, aging, brain inflammation, MRI

Słowa kluczowe: zakażenie HIV, zaburzenia poznawcze, starzenie się, stany zapalne mózgu, MRI

Aktywność spoczynkowa mózgu a funkcje neuropsychologiczne osób zakażonych HIV

Anna Rita Egbert

ORCID 0000-0003-0546-1159,

University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

Ronin Institute, Montclair, NJ, USA

7.1. Wprowadzenie

7.1.1. Aktywność spoczynkowa mózgu

Aktywność spoczynkowa mózgu (ang. *resting state* – RS) jest definiowana jako spontaniczna aktywność neuronalna i synaptyczna podczas braku jawnego przetwarzania poznawczego (Fox, Raichle, 2007). RS została po raz pierwszy zaobserwowana w korze motorycznej mózgu przez Bharata Biswala¹ w 1995 r. Dalsze badania nad anatomicznie rozłącznymi obszarami mózgu potwierdziły odkrycie dokonane przez Biswala (1995). Tym samym umożliwiły interpretację ogólnomózgowego charakteru spontanicznych połączeń funkcjonalnych (Zhang, Raichle, 2010).

Techniką neuroobrazowania mózgu pozwalającą opisać RS jest spoczynkowy funkcjonalny rezonans magnetyczny (ang. *resting state function magnetic resonance imaging* – RS-fMRI), którego sygnał zmienia się w zależności od poziomu utlenowania krwi (ang. *blood oxygenation level dependent* – BOLD). Sygnał RS mózgu jest rejestrowany podczas braku wykonywania przez osobę badaną jakiegokolwiek zadania celowego wymagającego zaangażowania poszczególnych procesów poznawczych, takich jak: pamięć, uwaga, funkcje wy-

¹ Prof. Bharat Biswal (Department of Biomedical Engineering, New Jersey Institute of Technology) był współpromotorem wraz z prof. Emilią Łojek (Wydział Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego) obronionej w 2017 r. pracy doktorskiej Anny Rity Egbert, obecnie pracującej na Wydziale Medycyny Uniwersytetu Kolumbii Brytyjskiej, Vancouver, BC, Canada, email: anna.r.egbert@gmail.com.

konawcze czy językowe (Fox i in., 2012; Fox, Raichle, 2007; Iglesias-Vaya i in., 2013; Lee, Smyser, Shimony, 2012; Uddin, Supekar, Menon, 2010).

Jedną z technik pozwalających na analizę danych pobranych metodą RS-fMRI jest ocena oparta na wybranych regionach mózgu (ang. *regions of interest analysis* – ROI). Analiza typu ROI może być traktowana jako technika służąca do rozpatrzenia możliwych wzorców leżących u podstaw sygnału aktywacji w regionach mózgu, którymi jesteśmy zainteresowani (Poldrack, 2007). Dlatego w analizie ROI najpierw wybiera się regiony mózgu, które mają być badane. Stanowi to jedną z zalet badań neurokognitywnych, ponieważ pozwala ona na podstawie dotychczasowej wiedzy określić rolę wybranych obszarów mózgu w realizacji procesów poznawczych. Dosenbach i współpracownicy (2007) przeprowadzili analizę wcześniejszych doniesień naukowych na temat funkcjonalnego zaangażowania poszczególnych regionów mózgu w procesy poznawcze. Na podstawie jej wyników opracowali oni zestaw 160 regionów obejmujących mózg i mózdzek. Regiony te zostały następnie przyporządkowane do poszczególnych mózgowych sieci funkcjonalnych, co dało możliwość prowadzenia dalszych analiz na temat związku pomiędzy funkcjami mózgowymi a wynikami testów badających funkcjonowanie poznawcze.

Badania wykorzystujące technikę RS-fMRI potwierdziły istnienie spoczynkowych sieci mózgowych. Składają się one z anatomicznie rozłącznych, lecz funkcjonalnie współpracujących obszarów mózgu, które dzielają zmienność fluktuacji w aktywności mózgu podczas spoczynku (van den Heuvel, Hulshoff, 2010). Anatomiczne zdefiniowanie ROI należy do jednego z podejść badawczych umożliwiających zidentyfikowanie spontanicznych sieci mózgowych (Hagmann i in., 2008; Zalesky i in., 2010). Dosenbach i inni (2007) opisali sześć głównych sieci mózgowych, do których należą: 1) sieć mózdkowa (ang. *cerebellar*); 2) sieć obręczowo-wieczkowa (ang. *cingulo-opercular*); 3) sieć trybu domyślnego (ang. *default mode*); 4) sieć czołowo-ciemieniowa (ang. *fronto-parietal*); 5) sieć potyliczna (ang. *occipital*); 6) sieć ruchowo-czuciowa (ang. *sensori-motor*).

Kolejne wsparcie dla badań nad funkcjonalnie zdefiniowanymi sieciami mózgowymi pochodzi z doniesień Smitha i innych (2009). Autorzy wykazali, że funkcjonalna architektura mózgu odpowiada za relacje między aktywacją podczas wykonywania zadań poznawczych a stanem spoczynku. Ponadto funkcjonalna definicja ROI w sieciach mózgu pozwala na bardziej trafną interpretację analiz nad zależnościami pomiędzy aktywnością RS mózgu a wynikami uzyskanymi podczas wykonania zadań poznawczych.

W tym rozdziale praca badawcza skupia się nad funkcjonowaniem sieci czołowo-ciemieniowej. Według definicji Dosenbacha i innych (2007) składa się ona z obszarów kory przedczołowej i czołowej, obszarów ciemieniowych i dolnego płacika ciemieniowego oraz jest skłonna do wykazywania lateralizacji.

Ten zestaw obszarów mózgu odpowiada sieci opisanej uprzednio przez Damoiseaux i innych (2006), która zawiera regiony czołowe, przedczołowe, a także ciemieniowe, skroniowe i tylnej kory obręczy. Sieć czołowo-ciemieniowa jest wiązana z procesami funkcji pamięci oraz umiejętnościami językowymi (Damoiseaux i in., 2006; Dosenbach i in., 2007), a także procesami uwagi (Cocchi i in., 2013).

7.1.2. Badania z użyciem RS-fMRI nad osobami zakażonymi HIV

Dotychczasowe badania naukowe nad zmianami funkcjonowania mózgu na poziomie makrostrukturalnym w populacji osób zakażonych wirusem HIV pokazują, że wirus ten ma przede wszystkim degeneracyjny wpływ na układ zawierający obszary czołowe i prążkowie (Du Plessis i in., 2014). Przy użyciu techniki fMRI z zastosowaniem zadania poznawczego ujawniono zmienioną aktywność funkcjonalną mózgu osób HIV+ w odpowiedzi na przetwarzanie poznawcze, gdzie zaangażowane funkcje obejmują: pamięć roboczą (Caldwell i in., 2014; Castelo i in., 2006; Chang i in., 2001; Sundermann i in., 2015), pamięć werbalną (Maki i in., 2009), funkcje wzrokowo-przestrzenne (Ernst i in., 2009; Schweinsburg i in., 2012), responsywność poznawczą (Meade i in., 2011), percepcję ryzyka (Conolly, Beaver, 2014; Häcker i in., 2015), czas reakcji (Ances i in., 2010; Chang i in., 2004; Chang i in., 2008) oraz szybkość motoryczną (Ances i in., 2010).

Badania z wykorzystaniem RS-fMRI dostarczyły kolejnych informacji na temat funkcjonowania mózgu w populacji zakażonej wirusem HIV. Dokładne mechanizmy oddziaływania wirusa HIV na mózg nie są jeszcze w pełni poznane, jednak przyjmuje się, iż zmiany neurodegeneracyjne mogą mieć charakter nieodwracalny. Dotychczasowe odkrycia wskazują na to, że neuroinfekcyjne działania zakażenia HIV mogą rozpoczynać się we wczesnym okresie po serokonwersji i są odporne na leczenie przeciwretrowirusowe. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) przyjmują postać atrofii strukturalnej w istocie szarej mózgu, występującej przede wszystkim w jądrach podstawy mózgu. Obserwuje się również redukcję objętości istoty białej, zwłaszcza w obszarze ciała modelowatego, a także szeroko rozumiane zmiany metaboliczne mózgu (por. rozdziały 5 i 8 tej książki).

Badania wykorzystujące technikę RS-fMRI dostarczyły nowych dowodów na to, że połączenia funkcjonalne zarówno w obrębie poszczególnych sieci mózgowych, jak i pomiędzy nimi są zagrożone u osób zakażonych HIV. Wykazano zmiany w połączeniach w obrębie bocznej sieci potylicznej (Wang i in., 2011), sieci czołowo-prążkowiowej (Ipser i in., 2015), a także pomiędzy siecią trybu domyślnego i brzusznią siecią uwagi (Ortega i in., 2015), jak również utratę powiązań między prawym zakrętem ciemieniowym a siecią trybu domyśl-

nego (Thomas i in., 2013). Dowodzi to, że zmiany metaboliczne mózgu są wykrywalne niezależnie od warunków jego zapotrzebowania metabolicznego związanego z procesami poznawczymi. Sprowadza się to do argumentu, że RS-fMRI może stanowić wrażliwą miarę skutków infekcji HIV na funkcjonowanie mózgu.

7.1.3. Hipoteza przyspieszonego starzenia się osób zakażonych HIV

Obecnie często rozważana jest hipoteza o przyspieszonym starzeniu się w wyniku zakażenia wirusem HIV (por. Pluta i in. [red.], 2017). Hipoteza ta sugeruje, że zmiany zachodzące w wyniku starzenia się w populacji ogólnej obserwuje się wcześniej w przebiegu życia osób HIV-seropozytywnych. Jednak, jak zauważyli Martin i Volberding (2010), nadal należy krytycznie stosować termin „przyspieszone starzenie” przy opisywaniu tej grupy pacjentów. Pozostaje to nadal w sferze hipotez wymagających weryfikacji poprzez badania empiryczne. Karpiak i Havlik (2016) postulowali, że bardziej precyzyjnym terminem w zakażeniu HIV jest „zintensyfikowane starzenie”. W tym podejściu mówi się o zmianach chorobowych spowodowanych zakażeniem wirusem HIV, które nie pojawiają się wcześniej w ciągu życia, ale współwystępujących w większej liczbie. Jednocześnie objawy tych chorób są bardziej intensywne u osób zakażonych wirusem HIV niż w populacji ogólnej w porównywalnym wieku (tamże).

Kwestia, czy starzenie się i zakażenie HIV powoduje efekt addytywny, czy też interakcyjny na RS mózgu, pozostaje niejasna. Becker i inni (2012) przy użyciu magnetoencefalografii (MEG) stanu spoczynkowego stwierdzili, że istnieje synergiczny efekt starzenia się i serostatusu HIV na zmiany w spoczynkowej aktywności mózgu. Natomiast inne badania analizujące RS przy zastosowaniu funkcjonalnego neuroobrazowania metodą RS-fMRI nie potwierdziły jak dotąd wyników Beckera i współpracowników (2012). Na przykład Ances i inni (2010) udowodnili, że aktywność RS mózgu jest niższa u starszych osób zakażonych wirusem HIV, ale nie stwierdzili interakcji między wiekiem a jedynie statusem HIV. Ponadto autorzy zaobserwowali zmniejszenie aktywacji RS mózgu z powodu starzenia u osób niezakażonych. Podsumowując wyniki swoich badań, doszli do wniosku, że wzór aktywności mózgu RS u pacjentów zakażonych HIV jest podobny do aktywności mózgu u zdrowych osób, ale o około 15 lat starszych.

W badaniach prowadzonych przez Thomasa i innych (2013) również zidentyfikowano jedynie addytywne efekty starzenia się oraz zakażenia wirusem HIV. Autorzy opisali zmniejszoną łączność RS w obrębie sieci trybu domyślnego z innymi sieciami. Wykazali, że wirus HIV powoduje osłabienie funkcjonalnych połączeń między korą ciemieniową prawej półkuli a siecią trybu domyślnego; przyśrodkową korą przedczołową i tylną częścią zakrętu obręczy; korą ciemie-

niową prawej półkuli mózgu i regionami mózgu tworzącymi sieć trybu domyślnego. Obserwowane zmiany zostały opisane jako intensyfikowane wraz z wiekiem w porównywalnym stopniu zarówno u osób zakażonych wirusem HIV, jak i u zdrowych osób z grupy kontrolnej. Stwierdzono więc, że zakażenie HIV powoduje głównie zmniejszenie integralności poszczególnych sieci spoczynkowych z innymi regionami mózgu, a starzenie się prowadzi do reorganizacji funkcjonalnej w ramach zmniejszonej spójności w obrębie sieci, w szczególności sieci czuciowo-motorycznej. Naukowcy zaobserwowali interaktywny efekt HIV i wieku w postaci spadku siły połączeń funkcjonalnych na poziomie globalnym (Thomas i in., 2015).

W kolejnych badaniach naukowcy tacy jak Ipser i współpracownicy (2015) czy Ortega i współpracownicy (2015) wykazali występowanie osłabienia połączeń funkcjonalnych pomiędzy obszarami grzbietowymi kory przedczołowej a prążkowiem u pacjentów zakażonych wirusem HIV. W tym samym badaniu (Ipser i in., 2015) starzenie miało zbliżony, choć mniej istotny statystycznie wpływ degradacyjny w porównaniu z oddziaływaniem zakażenia wirusem HIV. Tak niski efekt wieku był zaskakujący, w szczególności biorąc pod uwagę wyniki poprzednich badań w tej kwestii (np. Thomas i in., 2013). Ipser i współpracownicy (2015) doszli do wniosku, że czynnikiem ochronnym, który wyjaśniałby tak mało istotny statystycznie wpływ wieku, może być wyższy poziom wykształcenia i wyższy przedchorobowy poziom inteligencji u osób starszych z infekcją HIV w porównaniu z młodszą grupą badawczą. Jednak dalsze analizy w powyższym badaniu nie potwierdziły tego przypuszczenia (Ipser i in., 2015).

Do innych czynników poprawiających funkcjonowanie mózgu w infekcji HIV należy wdrożenie wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej HAART (Ortega i in., 2015). Badacze wykazali, że osoby HIV+ przyjmujące leki antyretrowirusowe wykazują wraz z wiekiem porównywalne pogorszenie siły połączeń funkcjonalnych pomiędzy prążkowiem a siecią uwagi i siecią trybu domyślnego z osobami zdrowymi. Natomiast osoby HIV+ nieobjęte wysoce skutecznym leczeniem antyretrowirusowym znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka zaburzeń funkcjonowania mózgu (Ortega i in., 2015). Autorzy nie opisali wpływu poszczególnych leków antyretrowirusowych. Dotąd prace naukowe przy użyciu techniki RS-fMRI nie określiły wpływu konkretnych leków na stan spoczynkowy mózgu.

Jedną z możliwych interpretacji tych sprzecznych wyników może być fakt, że Becker i współpracownicy (2012) porównali aktywności RS całego mózgu między osobami zakażonymi oraz niezakażonymi, podczas gdy inni badacze skupili się głównie na wybranych regionach lub sieciach mózgu. Mogłoby to również być interpretowane jako wpływ interakcyjny między starzeniem się a zakażeniem wirusem HIV na łączność w stanie spoczynku między sieciami, podczas gdy zmiany addytywne wynikające ze starzenia się i HIV mogą być

nadal zauważane między poszczególnymi regionami mózgu i w obrębie określonych sieci.

W tym rozdziale zostaje podjęta problematyka wpływu starzenia się z wirusem HIV na funkcjonowanie mózgu w relacji z funkcjonowaniem poznawczym. Omówiona zostaje również problematyka wpływu zmiennych chorobowych oraz leków antyretrowirusowych na stan spoczynkowy mózgu w infekcji HIV. Poniżej opisane analizy mają na celu: a) wyłonienie efektu wieku i wirusa HIV na funkcjonowanie mózgu w ramach spoczynkowej sieci czołowo-ciemiennowej; b) wykazanie zależności między zaobserwowanymi zmianami mózgowymi a funkcjonowaniem poznawczym i emocjonalnym u osób zakażonych wirusem HIV; c) określenie wpływu zmiennych chorobowych i leczenia na zmiany w funkcjonowaniu mózgu w infekcji HIV².

7.2. Badanie w ramach projektu HARMONIA

7.2.1. Metoda

Uczestnicy badania

Cała grupa zakwalifikowana do badania RS-fMRI liczyła 130 osób w wieku 25–75 lat. Połowa tej grupy była HIV-seropozytywna (HIV+), wybrana spośród pacjentów Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie. Drugą połowę stanowiły osoby niezakażone HIV (HIV–), które były dopasowane do grupy HIV+ pod względem płci, wieku i wykształcenia. Szczegółowy opis rekrutacji uczestników i kryteriów włączenia/wykluczenia znajduje się w opublikowanym uprzednio artykule Egbert i in. (2018).

Wyniki opisane poniżej dotyczą 108 uczestników badania (tj. HIV+ N = 54, HIV– N = 54), którzy zostali zakwalifikowani do ostatecznej analizy po zastosowaniu standardów jakości danych neuroobrazowania (szczegółowy opis dostępny jest w sekcji 4.2.3 rozprawy doktorskiej dr Egbert). Próba badawcza opiera się na mężczyznach o średniej wieku 42 lat, z około 16 latami edukacji, z dochodem powyżej średniej krajowej oraz w większości przypadków deklarujących zatrudnienie w pełnym lub niepełnym wymiarze. Dane dotyczące

² Część analiz prezentowanych w niniejszym opracowaniu została zaprezentowana wcześniej w artykułach: Egbert i in., 2018, 2019. Wyniki opierają się również na badaniach zamieszczonych w rozprawie doktorskiej A.R. Egbert (2016) pt. „The effects of aging and HIV infection on the relationship between the Resting State of the brain and neurocognitive functioning” napisanej pod kierunkiem prof. E. Łojek, przy współpromotorstwie prof. B. Biswala oraz promotorstwie pomocniczym dr A. Pluty na Wydziale Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego.

charakterystyki grupy badawczej znajdują się w tabeli 7.1. Statystyki opisowe nie wykazały znaczących różnic między osobami HIV+ a grupą kontrolną HIV– w wymiarze wieku, edukacji, statusu ekonomicznego czy depresji. Średnia wieku przy zdiagnozowaniu zakażenia HIV to 35 lat. Po wdrożeniu leczenia ustabilizowanie na HAART wynosi do dziesięciu miesięcy (CD4 count > 200 przez min. sześć miesięcy). Dalsze dane grupy HIV+ dotyczące zakażenia HIV są dostępne w uprzednio opublikowanej pracy (Egbert i in., 2018).

TABELA 7.1. Charakterystyka grupy badawczej

	Grupa HIV+, M (SD)	Grupa HIV–, M (SD)	Porównania między grupami (<i>p</i>)
Wiek	41,36 (12,27)	42,79 (12,00)	0,495
Wykształcenie (lata edukacji)	15,91 (2,75)	16,74 (2,97)	0,139
Symptomy depresji (wynik CES-D)	11,45 (11,39)	9,63 (11,17)	0,410
Zmienne chorobowe			
Lata od zakażenia HIV	6,34 (5,62)	–	
Procent życia przed zakażeniem HIV*	85,68 (10,91)		
Lata od wprowadzenia leczenia HAART	5,01 (5,23)	–	
Lata od wprowadzenia obecnego schematu leczenia HAART	2,10 (1,88)	–	

* – wynik wyrażony w procentach obliczony na podstawie liczby lat przeżytych przed zakażeniem HIV w stosunku do lat, które minęły od zakażenia HIV do momentu badania.

Metody pomiarów neuroobrazowych

Wszystkie badania neuroobrazowe zostały przeprowadzone w Światowym Centrum Słuchu w Kajetanach pod Warszawą, przy użyciu skanera badawczego 3 Tesla Siemens TRIO wyposażonego w 32-kanalową głowicę. Protokół neuroobrazowania obejmował badanie strukturalne (tj. T1) i spoczynkowe (tj. RS-fMRI). Przed ośmiominutową sesją RS-fMRI uczestnicy zostali poinstruowani, aby się nie ruszać, mieć zamknięte oczy i nie myśleć o niczym szczególnym. Pełny opis procedury badania oraz opracowania danych zebranych przy użyciu techniki RS-fMRI został uprzednio opublikowany (Egbert i in., 2018). Dane RS-fMRI były analizowane z zastosowaniem filtru 0,01–0,1Hz zgodnie z wcześniejszą literaturą (Biswal i in., 1995). W sumie wyodrębniono 160 regionów mózgu według atlasu opublikowanego przez Dosenbacha i współpracowników (2007). Spośród tych rejonów mózgu 20 należy do sieci czołowo-

-ciemieniowej, w związku z czym zostały włączone do ostatecznej analizy statystycznej zastosowanej w niżej opisanym badaniu.

Metody pomiaru funkcji poznawczych

Badanie neuropsychologiczne zostało przeprowadzone przez wykwalifikowany zespół neuropsychologów z wykorzystaniem następujących testów neuropsychologicznych:

W celu umożliwienia interpretacji wyników dane z poszczególnych testów zostały poprzez zastosowanie analizy czynnikowej zredukowane do pięciu domen poznawczych, t.j.: *Uwaga Złożona*, *Funkcje Wykonawcze*, *Uczenie i Pamięć*, *Szybkość Psychomotoryczna* oraz *Płynność Poznawcza*. W badaniu oparto się na wynikach analizy czynnikowej zrealizowanej na potrzeby projektu HARMONIA, opisanej w tej książce w rozdziale 4.

Metody pomiaru stanu emocjonalnego

Funkcjonowanie emocjonalne zostało zbadane za pomocą *Kwestionariusza Depresji CES-D* (ang. the Center for Epidemiological Studies – Depression Scale; Radloff, 1977; pol. adaptacja Koziara, 2016). CES-D składa się z dwudziestu pytań dotyczących symptomów dysforii, anhedonii, utraty apetytu, problemów ze snem, myśleniem i koncentracją, poczuciem bezwartościowości, zmęczeniem, pobudzeniem i myślami samobójczymi. Osoba badana udziela odpowiedzi w odniesieniu do minionych dwóch tygodni na skali częstotliwości występowania objawów (tj. „wcale”; „1–2 dni”; „3–4 dni”; „5–7 dni”; „prawie każdego dnia w ostatnich 2 tygodniach”). Osoba badana może uzyskać maksimum 80 punktów, przy czym wynik powyżej 16 punktów oznacza klinicznie istotne symptomy depresji.

Metody analiz statystycznych

W celu sprawdzenia efektu wieku i infekcji HIV na RS mózgu zostały wdrome następujące analizy. Najpierw dla każdego uczestnika badania został obliczony poziom współgrania regionów mózgu w ramach sieci czołowo-ciemieniowej. Do obliczeń zastosowano zaobserwowane wartości RS z 20 regionów mózgu. Wskaźnik korelacji r -Pearsona pomiędzy każdą możliwą parą spośród tych 20 regionów mózgu wykazał, które regiony pracują synchronicznie. Następnie w trakcie analizy skoncentrowano się nad wyłonieniem różnic w zaobserwowanej pracy sieci czołowo-ciemieniowej pomiędzy osobami HIV+ a osobami z grupy kontrolnej, a także nad efektem wieku. Przy użyciu testu t -Studenta, gdzie status serologiczny został wprowadzony jako zmienna dychotomiczna, a wiek jako zmienna ciągła, określone zostały następujące efekty:

(i) infekcji HIV; (ii) wieku; (iii) interakcji HIV–wiek. Dla celów poniższego badania spośród wyników tych analiz wybrane zostały regiony mózgu, które wykazały wrażliwość na interakcyjny wpływ infekcji HIV i wieku. Wyniki dotyczące analiz (i) oraz (ii) są opublikowane w artykule Egbert i in. (2018).

Aby ustalić związek pomiędzy wyłonionymi zmianami mózgowymi a funkcjonowaniem poznawczym w infekcji HIV, zastosowano analizy analogiczne do uprzednio opisanych w tej grupie pacjentów (Ortega i in., 2015; Wang i in., 2011). Obliczony został wskaźnik korelacji *r*-Pearsona pomiędzy wartościami RS mózgu (tj. dla wyłonionej pary regionów mózgowych wrażliwych na zmiany w wyniku interakcji infekcji HIV i wieku) a wynikami neuropsychologicznymi oraz stanem emocjonalnym.

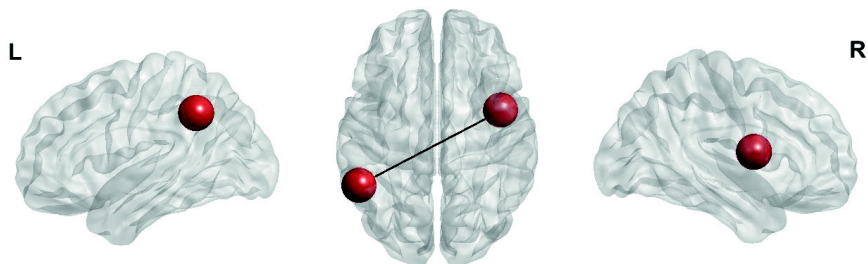
W dalszej kolejności ocenie został poddany wpływ zmiennych chorobowych i leczenia na zaobserwowane zmiany w stanie spoczynkowym mózgu w infekcji HIV. Zakres leków włączony do analizy regresji został zdefiniowany przy użyciu analiz korelacji z wartościami RS mózgu zarejestrowanymi dla połączeń funkcjonalnych między prawym zakrętem czołowym dolnym a lewym płacikiem ciemieniowym dolnym. Korelacja objęła 20 zbadanych typów leków schematów HAART (tj. Viread, Epivir, Darunavir, Norvir, Ziagen, Empriva, Kaletra, Reyataz, RAL, Etravirin, Viramune, Maraviroc, EVG, COBi, Invirase, Retrovir, RPV, 1NRTI+PI/r, nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy oraz inhibitor proteazy boostowany Rytonavirem). Spośród powyższych cztery typy leków, tj. Viread, Emtriva, Kaletra, Invirase, były statystycznie istotnie skorelowane ($p < 0,05$) z wartościami RS dla obranych połączeń funkcjonalnych mózgu.

Opracowano cztery hierarchiczne liniowe modele regresji, gdzie każdy z nich określał wpływ jednego z czterech typów leków HAART. Wszystkie z czterech modeli regresji uwzględniały następujące zmienne: wiek; procent życia przed zakażeniem HIV (tj. lata przed zakażeniem HIV w stosunku do lat od zakażenia HIV do momentu badania); najniższy wynik CD4; liczba uprzednio wypróbowanych schematów HAART; lata od momentu przyjmowania obecnego schematu leków HAART; jeden z czterech typów leków włączonych do obecnego schematu HAART.

7.2.2. Wyniki

Wyniki obecnego badania wykazały, że spośród 20 regionów sieci czołowo-ciemieniowej interakcja pomiędzy infekcją HIV a wiekiem zaburza synchronizację aktywności pomiędzy prawym zakrętem czołowym dolnym a lewym płacikiem ciemieniowym dolnym (rycina 7.1).

W grupie osób niezakażonych HIV poziom synchronizacji funkcjonowania między tymi regionami mózgu nie był związany z wynikami testów neuropsychologicznych ani kwestionariusza stanu emocjonalnego ($p > 0,05$). Natomiast



Rycina 7.1. Funkcjonalne połączenia mózgu zaburzone w efekcie interakcji infekcji HIV i wieku (opracowanie własne)

w grupie osób HIV+ uwidoczniły się następujące zależności: wyższy poziom synchronizacji funkcjonowania mózgu był związany z lepszym wykonaniem zadań szczególnie wymagających funkcji uwagi ($r = 0,271$, $p = 0,048$).

Dalsze analizy udowodniły wpływ zmiennych chorobowych i leczenia na funkcjonowanie mózgu u osób HIV+. Spośród przeanalizowanych czterech typów leków jedynie Viread wykazał znaczący wpływ na RS mózgu, gdy jednocześnie zostały uwzględnione inne zmienne chorobowe i leczenia.

W najbardziej wyczerpującym modelu regresji z typem leku Viread (tabela 7.2, model 6) wprowadzone predyktory były odpowiedzialne za 65% zróżnicowania w synchronizacji funkcjonowania pomiędzy prawym zakrętem czołowym dolnym a lewym płacikiem ciemieniowym dolnym. Model 6 pokazuje, że wiek osoby badanej nie jest statystycznie istotną zmienną, gdy wzięte są pod uwagę zmienne chorobowe i leczenia. Z modelu 6 można także wyczytać, że u osób z dłuższym czasem życia przed zakażeniem HIV widoczna jest słabsza synchronizacja sygnału RS między badanymi obszarami mózgu. Negatywny wpływ ma również liczba wypróbowanych uprzednio schematów leczenia oraz liczba lat od momentu wdrożenia obecnego schematu leków HAART. Z kolei jeśli wśród obecnie stosowanych leków znajduje się Viread, to wykorzystany schemat HAART ma pozytywny wpływ na synchronizację funkcjonowania badanych obszarów sieci czołowo-ciemieniowej mózgu.

TABELA 7.2. Wyniki modelu regresji dla zmiennej zależnej wartości RS pomiędzy prawym zakrętem czołowym dolnym a lewym płacikiem ciemieniowym dolnym

Model	Predyktor	B	<i>p</i>	95% CI
1	Wiek	–0,005	0,013	–0,010, –0,001
2	Wiek	–0,004	0,059	–0,009, 0,000
	Procent życia przed zakażeniem HIV	0,004	0,101	–0,001, 0,009
3	Wiek	–0,004	0,097	–0,008, 0,001
	Procent życia przed zakażeniem HIV	0,003	0,233	–0,002, 0,008
	Najniższy wynik CD4	0,000	0,063	0,000, 0,001
4	Wiek	–0,003	0,275	–0,007, 0,002
	Procent życia przed zakażeniem HIV	0,000	0,958	–0,007, 0,007
	Najniższy wynik CD4	0,000	0,040	0,000, 0,001
	Liczba uprzednio wypróbowanych schematów HAART	–0,019	0,260	–0,054, 0,015
5	Wiek	0,001	0,753	–0,004, 0,005
	Procent życia przed zakażeniem HIV	–0,007	0,063	–0,015, 0,000
	Najniższy wynik CD4	0,000	0,016	0,000, 0,001
	Liczba uprzednio wypróbowanych schematów HAART	–0,045	0,014	–0,079, –0,010
	Lata od momentu przyjmowania obecnego schematu leków HAART	–0,053	0,002	–0,086, –0,020
6	Wiek	0,001	0,564	–0,003, 0,006
	Procent życia przed zakażeniem HIV	–0,009	0,027	–0,017, –0,001
	Najniższy wynik CD4	0,000	0,016	0,000, 0,001
	Liczba uprzednio wypróbowanych schematów HAART	–0,047	0,008	–0,081, –0,013
	Lata od momentu przyjmowania obecnego schematu leków HAART	–0,053	0,002	–0,084, –0,021
	Lek typu Viread	0,104	0,040	0,005, 0,204

B – niestandardyzowany współczynnik Beta; *p* – istotność statystyczna.

7.3. Podsumowanie

Badanie zaprezentowane w poniższym rozdziale wykazało: (i) efekt interakcji wirusa HIV i wieku na połączenia funkcjonalne mózgu w obrębie sieci czołowo-ciemieniowej; (ii) zależność pomiędzy synchronizacją funkcjonowania spo-

czynkowego mózgu (tj. między prawym zakrętem czołowym dolnym a lewym płacikiem ciemieniowym dolnym) a funkcjami uwagi; oraz (iii) związek zmiennych chorobowych i leczenia z poziomem synchronizacji aktywności spoczynkowej między badanymi obszarami mózgu.

Wyniki obecnego badania wskazują, że jednoczesny wpływ infekcji HIV i wieku pełni degradacyjną rolę dla spoczynkowej aktywności sieci czołowo-ciemieniowej mózgu. Ten negatywny wpływ został zaobserwowany w postaci obniżenia synchronizacji funkcjonowania pomiędzy prawym zakrętem czołowym dolnym a lewym płacikiem ciemieniowym dolnym. Zależność tę wykazano dla jednego spośród 180 przeanalizowanych możliwych sprzężeń mózgowych. Należy mieć na uwadze, że jest to wynik z brakiem korekty na wielokrotne porównania statystyczne. Wynik taki pozwala jednak ukierunkować i sprecyzować przyszłe prace badawcze. Na tym etapie nie powinien on mieć bezpośredniego przełożenia na zastosowanie kliniczne. Za to kolejne badania na większej grupie badawczej powinny zweryfikować opisane rezultaty.

W dotychczasowej literaturze tematu nie pojawiły się doniesienia o interakcyjnym wpływie HIV-wiek na funkcjonowanie mózgu, na co wskazuje również przegląd literatury tematu z ostatnich lat (Hakkers i in., 2017). Tacy autorzy jak Ortega i inni (2015) czy Thomas i współpracownicy (2015) opisują addytywne efekty HIV i wieku. Inne prace wykazały wpływ HIV na zmienienie konstrukcji sieci funkcjonalnych mózgu (Abidin i in., 2018). Jednak warto podkreślić różnice pomiędzy obecnym a uprzednimi badaniami, które mogły się przyczynić do odmiennych obserwacji. Doniesienia innych badaczy oparte są na grupie pacjentów HIV+, którzy mają również inne choroby lub u których współwystępujące choroby nie są sprecyzowane. Współwystępowanie co najmniej dwóch dodatkowych chorób w infekcji HIV jest bardzo powszechnym zjawiskiem, przy czym najczęściej diagnozuje się choroby sercowo-naczyniowe, nowotwory, zaburzenia wątroby, nerek, osteoporozę i zaburzenia poznawcze (Havlik i in., 2011). W opisanym badaniu użyto bardzo restrykcyjnych kryteriów selekcji badanych, które wykluczały osoby z jakąkolwiek współistniejącą, aktywną chorobą. Taki projekt badania miał na celu zweryfikowanie wpływu infekcji HIV przy możliwym zminimalizowaniu zakłócającego wpływu innych czynników chorobowych. Było to najlepsze rozwiązanie dla zbadania odosobnionego wpływu infekcji HIV. Jednocześnie trzeba zważyć na to, że obrana próba badawcza stała się reprezentatywna dla mniejszego procentu osób zakażonych HIV.

Ponadto uprzednie badania opierają się głównie na mało zróżnicowanych grupach pacjentów HIV+ pod względem długości zakażenia. Obecnie HIV nie jest już chorobą głównie osób młodych. Co za tym idzie, wiek a długość zakażenia nie są już tak współliniowe jak w początkowych latach epidemii. Zatem badając efekt wieku, powinno się uwzględnić długość zakażenia. W niniejszym badaniu długość zakażenia wahała się od jednego do dwudziestu jeden lat.

Nadal widoczna jest korelacja między wiekiem a długością zakażenia u osób badanych, ale moc tej korelacji ma średnią wagę statystyczną.

Można więc wnioskować, że badanie osób zakażonych HIV, które nie mają innych współistniejących chorób, a także większe zróżnicowanie naszej próby badawczej pod względem długości zakażenia mogły być czynnikami, które przyczyniły się do wyodrębnienia efektu interakcji HIV–wiek.

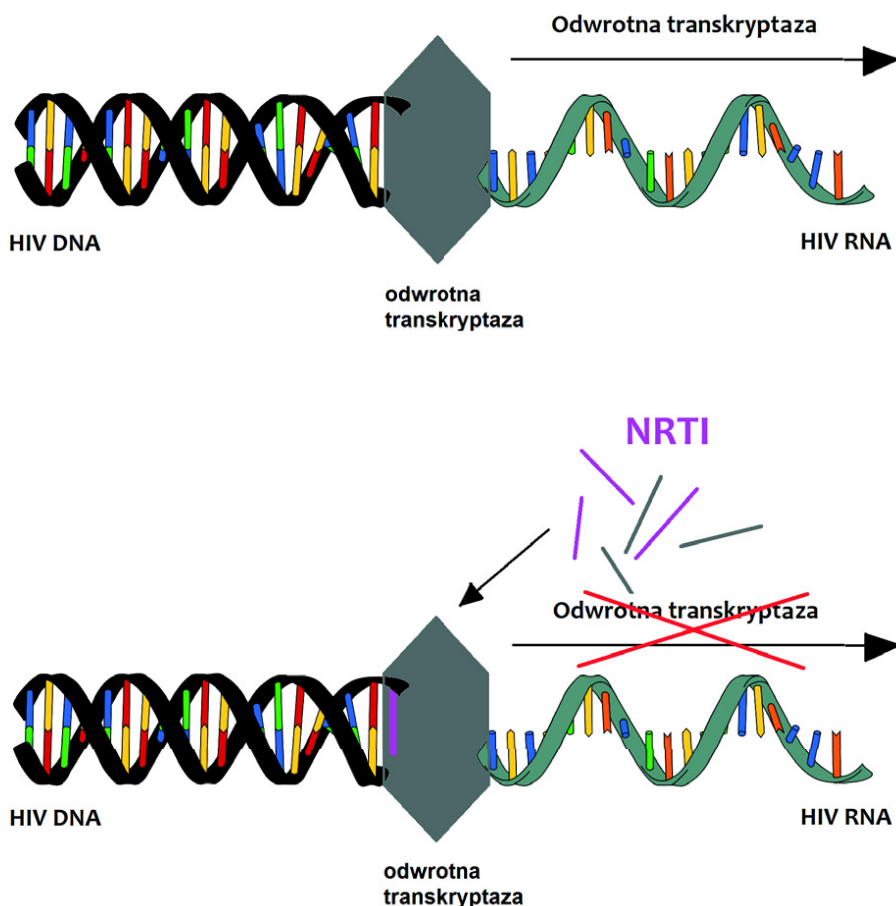
Kolejną ważną obserwacją z obecnego badania była zależność pomiędzy synchronizacją funkcjonowania spoczynkowego mózgu a funkcjami uwagi tylko u osób HIV+. Spoczynkowa sieć czołowo-ciemieniowa jest związana z procesami poznawczymi, takimi jak: uwaga (Cocchi i in., 2013), umiejętności językowe czy funkcje pamięci (Damoiseaux i in., 2006; Dosenbach i in., 2007). Te wyniki są zgodne z doniesieniami w literaturze tematu (Liu i in., 2020; Nguchu i in., 2021). Literatura donosi, że deficyty umiejętności językowych zmniejszają się wraz z wprowadzeniem HAART (Heaton i in., 2010; Treisman, Soudry, 2016). U naszych osób badanych HIV+ na terapii HAART uwaga i fluencja poznawcza były niższe w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast jedynie wyniki testów uwagi wykazały wrażliwości na zmiany w stanie spoczynkowym mózgu w obrębie sieci czołowo-ciemieniowej. Lepsze wyniki w testach funkcji uwagi były związane z podwyższoną synchronizacją funkcjonowania tych rejonów mózgu u osób HIV+. Można to interpretować jako czynnościową kompensację w tych obszarach mózgu. Przy tym zanizone wyniki na testach uwagi u osób HIV+ wskazują na to, że obserwowany dodatkowy wysiłek funkcji mózgu nie miał przełożenia na utrzymanie procesów uwagi na optymalnym poziomie. Powyższa hipoteza powinna zostać zweryfikowana w przyszłych badaniach naukowych.

Trzecie spostrzeżenie badawcze dotyczy wpływu zmiennych chorobowych i leczenia na poziom synchronizacji funkcji poszczególnych rejonów mózgu. Te obserwacje wpisują się w bieżącą debatę na temat leczniczego *versus* neurotoksycznego oddziaływania HAART na funkcje mózgowie w zakażeniu HIV. W ramach tej dyskusji nasze wyniki sugerują pozytywny związek pomiędzy poszczególnymi schematami HAART a spontaniczną synchronizacją funkcjonalną mózgu. Efekt ten został wykazany dla połączeń pomiędzy prawym zakrętem czołowym dolnym a lewym płakiem ciemieniowym dolnym.

Należy przede wszystkim podkreślić złożoność tej obserwacji, a także wpływ czynników niekontrolowanych w opisywanym badaniu. Po pierwsze, lek typu Viread mógł być również włączony do uprzednio stosowanych schematów HAART u osób, które aktualnie go nie przyjmują. Dla naszego badania oznacza to, że opieramy się jedynie na wiedzy o obecnym schemacie leków HAART, bez wglądu w poprzednie schematy leczenia. Po drugie, zastosowane analizy uwzględniają czas od wprowadzenia obecnego schematu leczenia, ale nie biorą pod uwagę określonego leku. Po trzecie, schematy leczenia HAART są dostosowywane do indywidualnych potrzeb pacjenta. Co za tym idzie, konkluz-

je dotyczące pozytywnego wpływu konkretnego typu leku (tutaj Viread) mogą nie mieć przełożenia dla każdego pacjenta. Ze względu na te uwagi dalsza dyskusja na tym etapie badań nie ma przełożenia na praktykę kliniczną. Wnioski na podstawie obecnych danych mają na celu wzbogacenie literatury tematu oraz ułatwienie sprecyzowania hipotez dla dalszych prac naukowych.

Potencjalne pozytywne oddziaływanie leczenia schematem HAART, w którym odnotowano obecność leku typu Viread, może być rozpatrzone w porównaniu z typem leków, przy których obecności nie stwierdzono takiego samego wpływu na pracę mózgu. Viread zawiera substancję czynną, która jest nukleotydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NRTI) (rycina 7.2). Podobne działanie ma również Emtriva. Natomiast substancja czynna Kaletry to inhibitor izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Z kolei lek Invirase zawiera inhibitor proteazy.



Rycina 7.2. Działanie leków NRTI (opracowanie własne)

Powyższe obserwacje sugerują jednak, że wprowadzenie leków z grupy NRTI może być szczególnie korzystne dla ochrony pracy mózgu osób HIV+. Leki, jak np. Viread, nie wyleczą z samego zakażenia wirusem HIV, ale mogą opóźniać uszkodzenia układu odpornościowego, rozwój innych zakażeń i chorób współwystępujących z HIV (źródło: European Medicines Agency). Na podstawie dostępnych danych nie możemy jednak sformułować wniosków, dlaczego efekt został zaobserwowany dla typu Viread, a nie dla Emtrivy, mimo że obydwa leki należą do NRTI.

Wydaje się również możliwe, że osoby, które w momencie badania przyjmowały lek typu Viread, wykazywały także lepszy ogólny stan zdrowia w porównaniu z pozostałymi osobami badanymi. W takim przypadku należałoby dalej zweryfikować, czy lek Viread jest bezpośrednio związany ze stanem zdrowia, a więc pośrednio wpływa na pracę mózgu, czy też jest zmienną leczenia, która jedynie współwystępuje u tych osób badanych. Obecne dane nie pozwalają na zmierzenie tych zależności. Ocena tych domniemań należy do przyszłych badań naukowych.

Podsumowując, w tym rozdziale opisano badanie dotyczące spoczynkowego funkcjonowania mózgu w relacji z funkcjami poznawczymi, a także potencjalnymi zmiennymi chorobowymi i leczenia u osób zakażonych wirusem HIV. Wyniki przeprowadzonego badania pokazują, że infekcja wirusem HIV i wiek osoby badanej mają interakcyjny wpływ na synchronizację funkcjonowania obszarów mózgowych w obrębie sieci czołowo-ciemieniowej. Wykazany degeneracyjny efekt HIV–wiek sugeruje, że osoby starzejące się zakażone HIV stanowią grupę podwyższonego ryzyka dla występowania zmian w funkcjonowaniu sieci spoczynkowej mózgu. Co więcej, uwidoczniła się również zależność między wykazanymi zmianami w pracy mózgu a funkcjami uwagi u osób HIV+. Dalszych badań wymaga kwestia uruchamiania kompensacyjnych mechanizmów mózgowych w infekcji HIV, które podtrzymują funkcje poznawcze osób zakażonych HIV na poziomie porównywalnym z osobami zdrowymi w tym samym wieku. Dalsza analiza czynników chorobowych i leczenia, które mogą dyktować zmiany mózgowe, wykazała pozytywny wpływ schematu HAART zawierającego lek z grupy NRTI. Wynik ten niesie za sobą wiele możliwych interpretacji, które nie mogą być potwierdzone na podstawie dostępnych danych. Opisane w tym rozdziale dane mogą posłużyć do precyzowania hipotez badawczych dla przyszłych prac naukowych nad wpływem wirusa HIV na funkcje mózgowe i poznawcze.

Bibliografia

- Abidin, A.Z., DSouza, A.M., Nagarajan, M.B., Wang, L., Qiu, X., Schifitto, G., Wismüller, A. (2018). Alteration of brain network topology in HIV-associated neurocognitive disorder: A novel functional connectivity perspective. *NeuroImage. Clinical*, 17, 768–777.
- Ances, B.M., Ortega, M., Vaida, F., Heaps, J., Paul, R. (2012). Independent effects of age, HIV, and HAART on brain volumetric measures. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 59(5), 469–477.
- Ances, B.M., Vaida, F., Yeh, M.J., Liang, C.L., Buxton, R.B., Letendre, S., ... Ellis, R.J. (2010). HIV infection and aging independently affect brain function as measured by functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Infectious Diseases*, 201(3), 336–340.
- Becker, J.T., Fabrizio, M., Sudre, G., Haridis, A., Ambrose, T., Aizenstein, H.J., ... Bagic, A. (2012). Potential utility of Resting-State Magnetoencephalography as a biomarker of CNS abnormality in HIV disease. *Journal of Neuroscience Methods*, 206(2), 176–182.
- Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(9), 537–541.
- Brzeziński, J., Gaul, M., Hornowska, E., Machowski, A., Zakrzewska, M. (2004). *Skala Inteligencji D. Wechslera dla Dorosłych. Wersja zrewidowana. Polska adaptacja WAIS-R(PL) Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Caldwell, J.Z., Gongvatana, A., Navia, B.A., Sweet, L.H., Tashima, K., Ding, M., Cohen, R.A. (2014). Neural dysregulation during a working memory task in human immunodeficiency virus-seropositive and hepatitis C coinfecting individuals. *Journal of Neurovirology*, 20(4), 398–411. Pozyskano z: <https://doi.org/10.1007/s13365-014-0257-3>.
- Castelo, J.M.B., Sherman, S.J., Courtney, M.G., Melrose, R.J., Stern, C.E. (2006). Altered hippocampal-prefrontal activation in HIV patients during episodic memory encoding. *Neurology*, 66(11), 1688–1695.
- Chang, L., Speck, O., Miller, E.N., Braun, J., Jovicich, J., Koch, C., Itti, L., Ernst, T. (2001). Neural correlates of attention and working memory deficits in HIV patients. *Neurology*, 57(6), 1001–1007.
- Chang, L., Tomasi, D., Yakupov, R., Lozar, C., Arnold, S., Caparelli, E., Ernst, T. (2004). Adaptation of the attention network in human immunodeficiency virus brain injury. *Annals of Neurology*, 56(2), 259–272.
- Chang, L., Yakupov, R., Nakama, H., Stokes, B., Ernst, T. (2008). Antiretroviral treatment is associated with increased attentional load-dependent brain activation in HIV patients. *Journal of NeuroImmune Pharmacology*, 3(2), 95–104.
- Cocchi, L., Zalesky, A., Fornito, A., Mattingley, J.B. (2013). Dynamic cooperation and competition between brain systems during cognitive control. *Trends in Cognitive Science*, 17(10), 493–501.
- Conolly, E.J., Beaver, K.M. (2014). Examining the genetic and environmental influences on self-control and delinquency: Results from a genetically informative analysis of sibling pairs. *Journal of Interpersonal Violence*, 29(4), 707–735.
- Corsi, P.M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*, 34(2-B), 891.
- Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A.R.B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F. (2006). Consistent resting-state networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(37), 13848–13853.
- Dosenbach N.U.F., Fair, D.A., Miezin, F.M., Cohen, A.L., Wenger, K.K., Dosenbach, R.A.T., ... Petersen, S.E. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(26), 11073–11078.

- Du Plessis, S., Vink, M., Joska, J.A., Koutsilieri, E., Stein, D.J., Emsley, R. (2014). HIV infection and the fronto-striatal system: A systematic review and meta-analysis of fMRI studies. *AIDS*, 28(6), 803–811.
- Egbert, A.R., Biswal, B., Karunakaran, K.D., Gohel, S., Pluta, A., Wolak, T., ... Łojek, E. (2018). Age and HIV effects on resting state of the brain in relationship to neurocognitive functioning. *Behavioral Brain Research*, 334, 20–27.
- Egbert, A.R., Biswal, B., Karunakaran, K.D., Gohel, S., Pluta, A., Wolak, T., ... Łojek, E. (2019). HIV infection across aging: Synergistic effects on intrinsic functional connectivity of the brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 88, 19–30.
- Ernst, T., Yakupov, R., Nakama, H., Crocket, G., Cole, M., Watters, M., ... Chang, L. (2009). Declined neural efficiency in cognitively stable human immunodeficiency virus patients. *Annals of Neurology*, 65(3), 316–325.
- Fox, M.D., Halko, M.A., Eldaief, M.C., Pascual-Leone, A. (2012). Measuring and manipulating brain connectivity with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging (fcMRI) and transcranial magnetic stimulation (TMS). *NeuroImage*, 62(4), 2232–2243.
- Fox, M.D., Raichle, M.E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8, 700–711.
- Haaland, K.Y., Cleeland, C.S., Carr, D. (1977). Motor performance after unilateral hemisphere damage in patients with tumor. *Archives of Neurology*, 34(9), 556–559.
- Häcker, F.E.K., Schmälzle, R., Renner, B., Schupp, H.T. (2015). Neural correlates of HIV risk feelings. *Social and Cognitive Affective Neuroscience*, 10(4), 612–617.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C.J., Wedeen, V.J., Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol.*, 6, e159.
- Hakkers, C.S., Arends, J.E., Barth, R.E., Du Plessis, S., Hoepelman, A.I., Vink, M. (2017). Review of functional MRI in HIV: Effects of aging and medication. *Journal of Neurovirology*, 23(1), 20–32.
- Havlik, R.J., Brennan, M., Karpiak, S.E. (2011). Comorbidities and depression in older adults with HIV. *Sexual Health*, 8(4), 551–559.
- Heaton, R.K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Heaton, R.K., Clifford, D.B., Franklin, D.R., Woods, S.P., Ake, C., Vaida, F., ... , CHARTER Group (2010). HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*, 75(23), 2087–2096.
- Iglesia-Vaya, M., De, Molina-Mateo, J., Escarti-Fabra, M.J., Kanaan, A.S., Martí-Bonmatí, L. (2013). Brain connections – resting state fMRI functional connectivity. W: *Novel Frontiers of Advanced Neuroimaging* (s. 51–66). Pozyskano z: <https://www.intechopen.com/books/novel-frontiers-of-advanced-neuroimaging>.
- Ipser, J.C., Brown, G.G., Bischoff-Grethe, A., Connolly, C.G., Ellis, R.J., Heaton, R.K., ... Translational Methamphetamine AIDS Research Center Group (2015). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(3), 203–213.
- Jaworowska, A. (2002). *Test Sortowania Kart z Wisconsin. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Karpiak, S.E., Havlik, R. (2016). Are HIV-Infected older adults aging differently? W: M. Brennan-Ing, R.F. DeMarco (red.), *HIV and Aging* (s. 11–27), seria: „Interdisciplinary Topics in Gerontology and Geriatrics”. Basel: Karger Publishers.
- Koziara, K. (2016). Ocena depresyjności w populacji. Psychometryczna ocena polskiej wersji skali CESD-R. *Psychiatria Polska*, 50(6), 1109–1117.
- Lee, M.H., Smyser, C.D., Shimony, J.S. (2012). Resting-state fMRI: A review of methods and clinical applications. *American Journal of Neuroradiology*, 34(10), 1866–1872.

- Liu, D., Zhao, C., Wang, W., Wang, Y., Li, R., Sun, J., ... Li, H. (2020). Altered gray matter volume and functional connectivity in human immunodeficiency virus-infected adults. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 601063.
- Łojek, E. (2001). *Neuropsychologia osób zakażonych wirusem HIV i chorych na AIDS*. Warszawa: Oficyna Wydawnicza Medyk.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2005). *Test Płynności Figuralnej Ruffa (RFFT). Polska adaptacja i normalizacja. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2010). *Podręcznik do Kalifornijskiego Testu Ucznienia się Językowego CVLT Deana C. Delisa, Joela H. Kramera, Edith Kaplan i Beth A. Ober. Polska normalizacja*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2012). *Kolorowy Test Połączeń, wersja dla Dorosłych, CTT. Podręcznik. Polska normalizacja*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Maki, P.M., Cohen, M.H., Weber, K., Little, D.M., Fornelli, D., Rubin, L.H., ... Martin, E. (2009). Impairments in memory and hippocampal function in HIV-positive vs. HIV-negative women: A preliminary study. *Neurology*, 72(19), 1661–1668.
- Martin, J., Volberding, P. (2010). HIV and premature aging: A field still in its infancy. *Annals of Internal Medicine*, 153, 477–479.
- Meade, C.S., Lowen, S.B., Maclean, R.R., Key, M.D., Lukas, S.E. (2011). fMRI brain activation during a delay discounting task in HIV-positive adults with and without cocaine dependence. *Psychiatry Research*, 192(3), 167–175.
- Nguchu, B.A., Zhao, J., Wang, Y., Li, Y., Wei, Y., Uwisengeyimana, J.D., ... Li, H. (2021). Atypical resting-state functional connectivity dynamics correlate with early cognitive dysfunction in HIV infection. *Frontiers in Neurology*, 11, 606592.
- Ortega, M., Brier, M.R., Ances, B.M. (2015). Effects of HIV and combination antiretroviral therapy on cortico-striatal functional connectivity. *AIDS*, 29(6), 703–712.
- Pluta, A., Łojek, E., Habrat, B., Horban, A. (red.) (2017). *Życie i starzenie się z wirusem HIV. Podejście interdyscyplinarne*. Warszawa: Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego.
- Poldrack, R.A. (2007). Regions of interest analysis for fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(1), 67–70.
- Radloff, L.S. (1977). The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1(3), 385–401.
- Schweinsburg, B.C., Scott, J.C., Schweinsburg, A.D., Jacobus, J., Theilmann, R.J., Frank, L.R., ... HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group (2012). Altered prefronto-striato-parietal network response to mental rotation in HIV. *Journal of Neurovirology*, 18(1), 74–79.
- Smith, S.M., Fox, P.T., Miller, K.L., Glahn, D.C., Fox, P.M., Mackay, C.E., ... Beckmann, C.F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of National Academy of Science*, 106(31), 13040–13045.
- Stańczak, J. (2010). *MINIMENTAL – Krótka Skala Oceny Stanu Umysłowego (MMSE)*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Sundermann, E.E., Bishop, J.R., Rubin, L.H., Little, D.M., Meyer, V.J., Martin, E., ... Maki, P.M. (2015). Genetic predictor of working memory and prefrontal function in women with HIV. *Journal of Neurovirology*, 21(1), 81–91.
- Szepietowska, E.M., Gawda, B. (2011). *Ścieżkami fluencji słownej*. Lublin: Wydawnictwo UMCS.
- 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(1), 1186–1193.
- Thomas, J.B., Brier, M.R., Ortega, M., Benzinger, T.L., Ances, B.M. (2015). Weighted brain networks in disease: Centrality and entropy in human immunodeficiency virus and aging. *Neurobiology and Aging*, 36(1), 401–412.

- Tomasi, D., Volkow, N.D. (2012). Aging and functional brain networks. *Molecular Psychiatry*, 17(5), 549–558.
- Treisman, G.J., Soudry, O. (2016). Neuropsychiatric effects of HIV antiviral medications. *Drug Saf*, 39, 945.
- Uddin, L.Q., Supekar, K., Menon, V. (2010). Typical and atypical development of functional human brain networks: Insights from resting-state fMRI. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4(21), 1–12.
- van den Heuvel, M.P., Hulshoff Pol, H.E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8), 519–534.
- Wang, X., Foryt, P., Ochs, R., Chung, J.-H., Wu, Y., Parrish, T., Ragin, A.B. (2011). Abnormalities in resting-state functional connectivity in early human immunodeficiency virus infection. *Brain Connectivity*, 1(3), 207–217.
- Zalesky, A., Fornito, A., Harding, I.H., Cocchi, L., Yücel, M., Pantelis, C., Bullmore, E.T. (2010). Whole-brain anatomical networks: Does the choice of nodes matter? *Neuroimage*, 50(3), 970.
- Zhang, D., Raichle, M.E. (2010). Disease and the brain's dark energy. *Nature Reviews. Neurology*, 6(1), 15–28.

Abstract**Resting state of the brain and neuropsychological functions of HIV-infected individuals**

This study aimed at identifying the link between brain resting state, cognitive functions and illness- and treatment-related factors in individuals with HIV infection. Brain scanning session and cognitive tests were conducted on a sample of 108 adults, including 54 HIV+. The analyses focused on the effects of advancing age, HIV status, illness- and treatment-related variables on brain function and cognition. Result show that the brain resting state frontal-parietal network is increasingly disrupted with age in HIV+ individuals, which is associated with reduced attention functions. The study revealed the positive effect of the HAART regimens on brain function. Conclusions can be drawn about the positive effects of HAART drugs on brain and cognitive functions in individuals aging with HIV.

Abstrakt**Aktywność spoczynkowa mózgu a funkcje neuropsychologiczne osób zakażonych HIV**

Celem badania było wyłonienie relacji między funkcjonowaniem mózgu podczas spoczynku, funkcjami poznawczymi a zmiennymi chorobowymi i leczenia osób z infekcją HIV. Przeprowadzono sesję skanowania mózgu oraz testy poznawcze na próbie 108 osób dorosłych, w tym 54 HIV+. Analizy dotyczyły efektu wieku i wirusa HIV na funkcjonowanie mózgu, funkcje poznawcze oraz wpływu zmiennych chorobowych i leczenia. Wykazano, że funkcjonowanie spoczynkowej sieci czołowo-ciemieniowej podlega coraz większym zakłóceniom wraz z wiekiem u osób HIV+, co wiąże się z obniżonymi funkcjami uwagi. Badanie uwidocznilo pozytywny wpływ schematu HAART na funkcjonowanie mózgu. Można wnioskować o pozytywnych oddziaływaniach leków HAART na funkcje mózgowe i poznawcze u osób powyżej 50 roku życia żyjących z wirusem HIV.

Keywords: HIV infection, neuropsychological functions, brain resting state, HAART

Słowa kluczowe: zakażenie HIV, funkcje neuropsychologiczne, stan spoczynkowy mózgu, HAART

Aktywność mózgu w trakcie zadania poznawczego u osób zakażonych HIV

Joanna Powęska

Wydział Psychologii, Uniwersytet Warszawski

Agnieszka Pluta

ORCID 0000-0002-4684-1919

Wydział Psychologii, Uniwersytet Warszawski
Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Kajemary

Marta Sobańska

ORCID 0000-0003-4242-308X

Wydział Psychologii, Uniwersytet Warszawski

8.1. Wprowadzenie

Utrzymujący się wysoki poziom zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV) oraz choroby związane z tą infekcją od lat stanowią poważny problem zdrowia publicznego. Według raportu organizacji The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS (UNAIDS, 2021) liczbę osób zakażonych szacuje się na 37,6 mln w skali świata, a każdego roku niespełna 2 mln nowych osób ma rozpoznane zakażenie wirusem HIV. Choć w przeszłości zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności było uznawane za śmiertelną chorobę osób młodych, w ostatnich latach odnotowano wyraźny wzrost w długości życia pacjentów z HIV (Trickey i in., 2017). Tendencję wzrostową w długości życia często przypisuje się postępowi w leczeniu HIV, jakim było wprowadzenie i udoskonalenie pod koniec ubiegłego wieku wysokoreaktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART). Według raportu WHO z 2018 r. nieco ponad połowa światowej populacji osób zakażonych wirusem HIV jest leczona za pomocą HAART, a badania potwierdzają jej skuteczność w zapobieganiu replikacji wirusa i zwiększaniu liczby komórek CD4 (Warnke i in., 2007). Jednak mimo tego, że wysokoaktywna terapia antyretrowirusowa znacznie przyczyniła się do poprawy zdrowia i jakości życia osób z HIV, całkowite wyeliminowanie wirusa jest przy obecnych metodach leczenia niemożliwe (Gray i in., 2014).

8.1.1. Zaburzenia poznawcze związane z HIV

Występowanie wirusowych rezerwuarów (także w mózgu) odpornych na działanie leków (Gray i in., 2014; Nath, 2015) jest wymieniane jako jeden z czynników, które potencjalnie przyczyniają się do rozwoju zaburzeń poznawczych u osób zakażonych HIV (Fogel i in., 2015). Jak pokazują badania, zakażenie wirusem może wiązać się m.in. z: deficytami motorycznymi, spowolnionym przetwarzaniem informacji (mierzonym jako czas reakcji, np. w zadaniu Stroopa lub teście połączeń) lub upośledzeniem płynności słownej (Woods i in., 2009). U leczonych osób z HIV za najbardziej charakterystyczne uznaje się dysfunkcje wykonawcze oraz deficyty w pamięci i uczeniu się (tamże). Zaobserwowano między innymi, że osoby zakażone w porównaniu ze zdrowymi gorzej radzą sobie w zadaniach wymagających zmiany nastawienia czy elastyczności poznawczej, takich jak *Test Sortowania Kart z Wisconsin* (Carter i in., 2003) lub *Test Łączenia Punktów*, część B (Reger i in., 2002). Jak pokazują badania, dysfunkcje wykonawcze są czynnikami predykcyjnymi problemów w codziennym funkcjonowaniu, np. w zarządzaniu finansami lub lekami (Heaton i in., 2004). Ponadto charakterystyczne dla populacji HIV+ są również (przeważnie lekkie lub umiarkowane) zaburzenia pamięci, w szczególności w odtwarzaniu (Woods i in., 2009). Szacuje się, że około 60% osób z HIV ma trudności w zadaniach angażujących pamięć epizodyczną (Heaton i in., 2004; Woods i in., 2009), a u niektórych osób zakażonych występuje również upośledzenie pamięci prospektywnej i semantycznej (Woods i in., 2009).

8.1.2. Diagnostyka zaburzeń poznawczych w HIV

Rozpoznanie zaburzeń neuropoznawczych u osób zakażonych HIV (ang. *HIV-associated neurocognitive disorders* – HAND) na podstawie standardowych kryteriów (tj. wyników testów neuropsychologicznych) (Antinori i in., 2007) nie jest łatwe. Zwłaszcza we wczesnych stadiach choroby funkcjonowanie osób zakażonych HIV (szczególnie tych poddających się leczeniu HAART) nie różni się znacząco od funkcjonowania osób zdrowych (Zhao i in., 2015). Niemniej jednak, chociaż początkowo bezobjawowe, zakażenie HIV wiąże się z wieloma strukturalnymi i funkcjonalnymi zmianami w mózgu, które z czasem mogą objawiać się w postaci poważnych zaburzeń neuropoznawczych. Dlatego coraz większa uwaga badaczy skierowana jest na alternatywne metody oceny i rozpoznawania zaburzeń związanych z zakażeniem HIV, które mogłyby uzupełnić standardową diagnostykę.

8.1.3. Czynnościowe badania mózgu u osób z HIV

Funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI) to metoda neuroobrazowania, która pozwala na pośredni pomiar aktywności neuronalnej mózgu. Badania z ostatnich lat sugerują, że czynnościowe badania mózgu za pomocą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego mają duży potencjał w diagnostyce klinicznej, również w odniesieniu do zaburzeń związanych z HIV (Ances, Hammoud, 2014). Rejonem szczególnego zainteresowania badań neuroobrazowych z udziałem osób HIV+ jest sieć czołowo-prążkowiowa (ang. *fronto-striatal network* – FSN), która stanowi układ łączący płat czołowy ze zwojami podstawnymi. Aktywność sieci czołowo-prążkowiowej jest przeważnie wiązana z funkcjami wykonawczymi (Hakkers i in., 2017). Jak pokazuje metaanaliza (Du Plessis i in., 2014), hiperaktywacja w tym obszarze jest charakterystyczna dla osób z HIV podczas wykonywania różnego rodzaju zadań poznawczych. Zwiększona aktywność odnotowana została szczególnie w lewym zakręcie czołowym dolnym i w lewym jądrze ogoniastym. Według Hakkersa (2017) możliwe jest, że hiperaktywacja sieci czołowo-prążkowiowej (tj. zaangażowanie większego obszaru) u osób zakażonych jest konieczna w celu osiągnięcia dobrych rezultatów podczas zadania, porównywalnych z rezultatami osiąganymi przez osoby zdrowe. Jednak wyniki nie są jednoznaczne. W innym badaniu (Melrose i in., 2008) zadanie semantyczne (tj. sekwencjowanie zdarzeń) wiązało się z obniżoną aktywnością czołowo-prążkowiową u osób z HIV. Ta obserwacja potwierdza hipotezę dotyczącą zmian czynnościowych w sieci czołowo-prążkowiowej u osób zakażonych, ale nie daje odpowiedzi na pytanie o charakter i kierunek tych zmian.

8.1.4. Neuronalne korelaty pamięci semantycznej u osób z ryzykiem wystąpienia zaburzeń neuropoznawczych

Zainteresowanie zastosowaniem techniki funkcjonalnego rezonansu magnetycznego w celu poszukiwania biomarkerów/wskaźników przedklinicznych zaburzeń neuropoznawczych stale rośnie (Sugarman i in., 2012). Dotychczas uwaga badaczy skierowana była szczególnie na aktywność mózgu powiązaną z pamięcią epizodyczną (tj. pamięcią przechowującą informacje na temat epizodów z przeszłości) (tamże), której upośledzenie jest charakterystyczne dla wielu chorób neurodegeneracyjnych i zespołów zaburzeń poznawczych (tj. choroba Alzheimera lub HAND w przebiegu HIV). Jednak w ostatnich latach coraz więcej badań fMRI skupia się na aktywności mózgu powiązanej z innym systemem pamięci długotrwałej – z pamięcią semantyczną. To, co wyróżnia pamięć semantyczną (tj. pamięć przechowującą informacje o faktach, ludziach czy znaczeniach), to m.in. jej stosunkowo niewielka podatność na starzenie się. Oznacza to, że zadania angażujące pamięć semantyczną są nie tylko łatwiejsze do

wykonania dla osób starszych niż zadania angażujące pamięć epizodyczną, ale są również bardziej przydatne przy rozróżnianiu wpływu zmian chorobowych od związanych z normalnym procesem starzenia się (tamże).

Zadania polegające na rozpoznawaniu nazwisk i twarzy osób publicznie znanych (m.in. prezydentów, piosenkarzy czy aktorów) są szczególnie popularne w badaniach neuronalnych korelatów pamięci semantycznej (Douville i in., 2005). Jak pokazują dane neuroobrazowe, rozpoznawanie znanych nazwisk i twarzy wiąże się z rozległą, dwustronną aktywnością mózgu w obszarach korowych (m.in. środkowej części płatu skroniowego) oraz podkorowych (m.in. hipokampy) (Douville i in., 2005; Nielson i in., 2010; Seidenberg i in., 2002).

W ostatnich latach grupa badaczy pod kierownictwem Stephena Rao z Cleveland Clinic (USA) przeprowadziła wiele badań mających na celu porównanie aktywności mózgu u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, osób zagrożonych rozwojem choroby Alzheimera i osób zdrowych (grupa kontrolna) podczas wykonywania zadania semantycznego wymagającego rozróżnienia nazwisk znanych od nieznanymi. Wyniki neuroobrazowania wykazały nieprawidłowe wzorce aktywności mózgu w grupach osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi i osób zagrożonych rozwojem choroby Alzheimera (Seidenberg i in., 2009; Woodard i in., 2009). Innymi słowy, aktywność mózgu u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi oraz u osób zagrożonych rozwojem choroby Alzheimera była zwiększona w stosunku do tej zaobserwowanej w grupie kontrolnej (m.in. w obszarze tylnego zakrętu obręczy, przedklinka czy skrzyżowania skroniowo-ciemieniowego). Co ważne, zarówno w badaniach Woodarda (2009), jak i Seidenberga (2009) wyniki behawioralne (tj. procentowa trafność i czas reakcji) nie różniły się między trzema grupami.

8.2. Badanie w ramach projektu HARMONIA

Celem niniejszego badania było porównanie aktywności mózgu osób HIV+ i HIV- podczas wykonywania zadania pamięciowego. Zastanawiano się także nad związkiem pomiędzy aktywnością w wybranych obszarach mózgu podczas wykonywania zadania poznawczego w warunkach fMRI a wykonaniem standardowych testów neuropsychologicznych¹.

¹ Część analiz prezentowanych w niniejszym rozdziale została opisana w pracy magisterskiej J.A. Powęskiej „Neuropsychological Functioning and Semantic Memory Brain Activation in HIV-Positive Individuals on cART” napisanej pod kierunkiem dr Marty Sobańskiej w ramach Warsaw International Studies in Psychology na Wydziale Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego. Część wyników została także opublikowana w artykule Egbert i in. (2020).

8.2.1. Metoda

Uczestnicy badania

W badaniu wzięło udział w sumie 45 mężczyzn w wieku od 24 do 67 lat, w tym 13 osób zakażonych HIV (HIV+) i 32 osoby zdrowe (HIV-). Wszystkie osoby badane były uczestnikami projektu HARMONIA, w związku z czym dobór próby, kryteria włączenia i wykluczenia były identyczne jak w przypadku innych badań z projektu (zob. Wprowadzenie do badań projektu HARMONIA). Z uwagi na artefakty ruchowe oraz bardzo niską dokładność podczas wykonywania zadania w skanerze (< 70%) sześć osób badanych zostało wykluczonych z dalszej analizy. Powstałe różnice między grupami HIV+ i HIV- (dotyczące wieku i tygodniowego spożycia alkoholu) zostały zniwelowane poprzez dopasowanie osób zakażonych i zdrowych pod względem wieku oraz wykluczenie osób najstarszych lub z wysokim spożyciem alkoholu z grupy kontrolnej. W rezultacie poniższa analiza objęła 23 osoby (HIV+ = 10, HIV- = 13) w wieku od 28 do 63 lat ($M = 44$; $SD = 8$). Badani w obu grupach nie różnili się od siebie pod względem wieku, edukacji, zatrudnienia czy spożycia alkoholu (tabela 8.1).

TABELA 8.1. Porównanie danych demograficznych osób badanych

	HIV+ N = 10	HIV- N = 13	<i>p</i>
Mężczyzna, N (%)	10 (100)	13 (100)	–
Wiek, M (SD)	43,30 (9,72)	44,31 (7,55)	0,37 <i>t</i>
Wykształcenie w latach, M (SD)	16,60 (2,46)	16,89 (2,65)	0,55 <i>t</i>
Zatrudnienie, N (%)			0,17 <i>chi</i> ²
Pełny etat lub pół etatu	9 (90)	13 (100)	
Bezrobotny	1 (10)	–	
Tygodniowe spożycie alkoholu, M (SD)	2,70 (3,06)	4,19 (2,39)	0,10 <i>U</i>

M – średnia, SD – odchylenie standardowe; N – liczba osób badanych; *t* – *t*-Studenta dla prób niezależnych; *U* – test Manna–Whitneya; *p* – poziom istotności różnic.

Charakterystyka kliniczna grupy HIV+

Grupa HIV+ składała się w 100% z osób zakażonych drogą płciową (tj. *men who have sex with men* – MSM), poddających się leczeniu wysokoaktywną terapią antyretrowirusową (HAART) i utrzymujących wiramię poniżej progu wykrywalności (tj. mających zwiększone wartości CD4 i znacznie zredukowaną

liczbę kopii wirusa). Szczegółowe dane kliniczne i laboratoryjne dotyczące grupy HIV + pokazuje tabela 8.2.

TABELA 8.2. Dane kliniczne i laboratoryjne grupy HIV+ (N = 10)

	HIV+
Sposób zakażenia – MSM, N (%)	10 (100)
Czas od rozpoznania HIV (w latach), M (SD); zakres	6,30 (2,91); 1–10
Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia (w latach), M (SD); zakres	1,40 (1,78); 0–5
Leczenie antyretrowirusowe – HAART, N (%)	10 (100)
Czas od rozpoczęcia leczenia HAART (w latach), M (SD); zakres	4,90 (3,21); 1–10
Indeks CPE, M (SD); zakres	7,40 (1,35); 5–9
Najniższy poziom CD4, M (SD)	222,70 (141,12)
Aktualny poziom CD4, M (SD)	576,00 (137,95)
Najwyższa liczba kopii wirusa, M (SD)	75 550,30 (91 833,08)
Aktualna liczba kopii wirusa, M (SD)	40,60 (1,90)

MSM – (ang. *men who have sex with men*) mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami;
CPE – (ang. *CNS penetration effectiveness*) wskaźnik penetracji centralnego układu nerwowego.

Procedura

Etap I. Badanie neuropsychologiczne

W pierwszej kolejności wszystkie osoby badane zostały poddane kompleksowej ocenie neuropsychologicznej. W badaniu wykorzystano następujące metody i wskaźniki:

- *Krótką Skala Oceny Stanu Umysłowego* (MMSE, pol. adaptacja: Stańczak 2010);
- *Zadanie Uczenia się Wzrokowo-Przestrzennego Corsiego* (VMS-Wprost, VMS-Wspak; Corsi, 1972), liczba poprawnych odtworzeń VMS-Wprost i VMS-Wspak;
- *Kalifornijski Test Uczenia się Językowego* (CVLT, pol. adaptacja: Łojek, Stańczak, 2010), wskaźniki: Lista A, Zadania 1–5 – poprawne (CVLT-1), Odtwarzanie Swobodne po Krótkim Odroczeniu – poprawne (CVLT-2), Odtwarzanie Swobodne po Długim Odroczeniu – poprawne (CVLT-3), Współczynnik Bliskości Semantycznej (CVLT-4);
- *Test Płynności Figuralnej Ruffa* (RFFT, pol. adaptacja: Łojek, Stańczak, 2005), wskaźniki: Połączenia Unikalne (RFFT-PU) oraz Błędy Perseweryacyjne (RFFT-BP);

- *Kolorowy Test Połączeń* (CTT, pol. adaptacja: Łojek, Stańczak, 2012), wskaźniki: czasy wykonania części pierwszej (CTT-1) i części drugiej (CTT-2) w sekundach;
- *Test Wkładania Kuleczków* (GPT, Haaland i in., 1977, por. Łojek, 2001), wskaźniki: łączny czas wykonania testu ręką dominującą i niedominującą (GPT);
- WAIS-R(PL) (Brzeziński i in., 2004) – testy Powtarzanie Cyfr wprost (PC-Wprost) i wspak (PC-Wspak) oraz Słownik – Liczba Poprawnych Odpowiedzi (WAIS-R S);
- *Test Sortowania Kart z Wisconsin* (Heaton, 1981; pol. adaptacja: Jaworowska, 2002), wskaźniki: Liczba Zaliczonych Kategorii (WCST-1), Liczba Błędów Nieperseweracyjnych (WCST-5), Liczba Błędów Perseweracyjnych (WCST-7);
- *Test Fluencji Słownej* (TFS, pol. adaptacja: Szepietowska, Gawda, 2011), wskaźnik: całkowita liczba wygenerowanych słów (TFS-C).
- *Inwentarz Stanu i Cechy Lęku* (STAI; pol. adaptacja: Wrześniewski, Matusik, Sosnowski, 2002);
- *Skala Depresji CESD-R* (ang. *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale-Revised*, CESD-R) (w adaptacji: Koziara, 2016);
- *Kwestionariusz Opinii o Własnym Funkcjonowaniu* (PAOFI; Chelune i in., 1986), w badaniu analizowano wyniki podskal: Pamięć (PAOFI-1), Język i Komunikacja (PAOFI-2), Używanie Dłoni (PAOFI-3), Funkcje Cuciowo-Percepcyjne (PAOFI 4), Inne Funkcje Poznawcze (PAOFI-5). Wyższy wynik w PAOFI świadczy o większym nasileniu poczucia problemów.

Dodatkowo w celu uproszczenia analizy oraz uzyskania ogólnego zarysu funkcjonowania poznawczego osób badanych wyniki wybranych składowych testów zsumowano w pięciu domenach poznawczych: 1) *Uwaga Złożona*; 2) *Uczenie się i Pamięć*; 3) *Funkcje Wykonawcze*; 4) *Płynność Poznawcza*; 5) *Szybkość Psychomotoryczna*. Analiza czynnikowa oraz tabela z wynikami zostały przedstawione w rozdziale 4 tej książki.

Etap II. Badanie czynnościowe mózgu

Na drugim etapie uczestnicy zostali poddani czynnościowemu badaniu mózgu przy zastosowaniu techniki funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI) podczas wykonywania zadania angażującego pamięć semantyczną.

Neuobrazowanie zostało przeprowadzone według następującego schematu:

Akwizycja obrazów. Obrazowanie wykonano przy użyciu 3-teslowego rezonansu magnetycznego (Siemens TIM TRIO VB17) wyposażonego w 32-kanalową cewkę głowową w Naukowym Centrum Obrazowania Biomedycznego

w Instytucie Fizjologii i Patologii Słuchu w Kajetanach. Podczas skanowania uzyskano obrazy T1 i T2 zależne².

Zadanie. *Test Rozpoznawania Znanych Nazwisk* (ang. *Famous Names Recognition Test* – FNRT) (Douville i in., 2005) jest prostym zadaniem na pamięć semantyczną, podczas którego uczestnicy proszeni są o odróżnienie nazwisk osób publicznie znanych (Z) od nazwisk osób nieznanych (NZ). W tym badaniu nazwiska pojawiające się w zadaniu zostały wybrane na podstawie ich wysokiego wskaźnika identyfikacji (ustalonego podczas badania pilotażowego), co dało ostatecznie pulę 100 polskich nazwisk, w tym 50 nazwisk osób znanych (np. Zbigniew Boniek) i 50 nazwisk osób nieznanych (np. Zofia Rogowicz).

Procedura skanowania. Podczas badania w skanerze uczestnicy mieli przed sobą ekran, na którym każdorazowo wyświetlany był jeden z trzech bodźców – tj. 1) znane nazwisko; 2) nieznane nazwisko lub 3) centralnie umieszczony krzyżyk na białym tle. W przypadku, gdy na ekranie pojawiał się nazwisko (znane lub nieznane), zadaniem osób badanych było wciśnięcie odpowiedniego przycisku umieszczonego na podstawce (tzw. *response pad*) przed upływem czterech sekund (lewy przycisk dla znanego nazwiska i prawy przycisk dla nieznanego nazwiska). W sytuacji, gdy na ekranie pojawiał się krzyżyk (warunek kontrolny), uczestnicy byli poinstruowani, by skupić na nim wzrok, przy czym nie wciskać żadnego z przycisków na podstawce.

Badanie w skanerze składało się z dwóch sesji. Pierwsza sesja była dłuższa i obejmowała 90 bodźców (30 znanych nazwisk, 30 nieznanymi nazwisk i 30 krzyżyków). Druga sesja obejmowała 60 bodźców (20 znanych nazwisk, 20 nieznanymi nazwisk i 20 krzyżyków). Kolejność pojawiania się bodźców była przypadkowa. Całkowity czas pierwszej i drugiej sesji wynosił odpowiednio około sześciu i czterech minut (w sumie około dziesięciu minut).

Metody analiz statystycznych

Do analizy statystycznej wykorzystano IBM SPSS Statistics 24 (IBM Corp. 2016). Porównania zmiennych demograficznych oraz wyników behawioralnych przeprowadzono za pomocą następujących testów: testu *t*-Studenta dla grup niezależnych (w przypadku zmiennych ciągłych spełniających kryteria rozkładu normalnego), testu *U* Manna-Whitneya (w przypadku zmiennych ciągłych nie spełniających kryteriów rozkładu normalnego) lub testu *chi*² (w przypadku

² Parametry pozyskiwania obrazów T1 zależnych: TE = 2,21 ms, TR = 1900 ms, TI = 900 ms, FOV = 260 × 288 mm, grubość warstwy = 0,9 mm, ilość warstw = 208, macierz = 290 × 320, rozmiar voxela 0,9 × 0,9 × 0,9 mm. Parametry pozyskiwania obrazów T2 zależnych (za pomocą GR-EPI): TR = 2000 ms, TE = 25 ms, FA = 90, macierz = 64 × 64, iPAT = 2).

zmiennych nominalnych). Do analizy zależności między zmiennymi zastosowano korelację metodą *r*-Pearsona.

Badanie czynnościowe mózgu z użyciem fMRI

Do analizy aktywności mózgu podczas wykonywania zadania (ang. *whole-brain analysis*) użyto oprogramowania SPM12 (Ashburner i in., 2014). Zarówno przetwarzanie wstępne danych (ang. *preprocessing*), jak i następną w kolejności dwuetapową analizę (najpierw indywidualną, potem grupową) wykonano zgodnie ze standardową procedurą (tamże). Na poziomie analizy indywidualnej zdefiniowano kontrast „znane vs. nieznanie nazwiska” ($Z > NZ$). Wybrany kontrast był później wykorzystany do analizy grupowej (HIV+ vs. HIV-). W celu porównania uśrednionej aktywacji użyty został test *t*-Studenta dla grup niezależnych. Wyniki policzono z zastosowaniem nieskorygowanego progu $p < 0,001$ dla poziomu woksela oraz z korektą FWE (ang. *family-wise error correction*) $p < 0,05$ dla poziomu klastra.

Powyższą analizę uzupełniono analizą regionalną (ang. *ROI analysis*), której celem było przyjrzenie się międzygrupowym różnicom w aktywności określonych obszarów mózgu, tzw. obszarów zainteresowania (ang. *regions of interest*, w skrócie ROIs). Piętnaście obszarów zainteresowania (tabela 8.3) zostało wybranych na podstawie literatury HIV (Du Plessis i in., 2014), jak również podobnych badań z osobami ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na Alzheimera (Rao i in., 2015; Woodard i in., 2009). Analizę regionalną wykonano za pomocą MarsBar 0,44 dla SPM (Brett i in., 2002). Wszystkie ROIs miały formę kul o promieniach 7 lub 10 mm (więcej w tabeli 8.3), a wartości procentowej zmiany w ich sygnale (ang. *percentage signal change*), policzone dla kontrastu $Z > NZ$, zostały uśrednione w grupach i porównane za pomocą testu *U* Manna–Whitneya.

TABELA 8.3. Obszary zainteresowania i ich współrzędne (MNI)

	BA	x	y	z
<i>Płat czołowy</i>				
Zakręt czołowy środkowy L	6,8	-22	13	51
Grzbietowo-boczna kora przedczołowa L	9	-44	27	43
Brzuszo-środkowa kora przedczołowa L	32	-6	50	-1
Przednia część zakrętu kory obręczy L	32	-2	30	27
Zakręt czołowy dolny L	47	-40	31	-13
<i>Płat ciemieniowy/skroniowy</i>				
Przedklinek / Tylne część zakrętu obręczy O	7, 23, 21	-2	-55	26

TABELA 8.3. cd.

	BA	x	y	z
Zakręt skroniowy środkowy / Zakręt kątowy L	21, 39	-47	-55	19
Zakręt skroniowy środkowy / Zakręt kątowy P	21, 39	52	-56	16
<i>Plat potyliczny</i>				
Zakręt potyliczny środkowy L	-	-34	-77	0
<i>Struktury podkorowe</i>				
Jądro ogoniaste L	-	-10	10	5
Hipokamp L*	-	-31	-27	-11
Hipokamp P*	-	31	-27	-11
Wzgórze L	50	-12	-12	6
Wzgórze P	50	11	-12	6
Mózdzek (VII-VIII) L	-	-21	-68	-32

L – lewy; P – prawy; O – obustronny; BA – pola kory mózgu wg Brodmanna; * – promień 7 mm, w pozostałych obszarach promień 10 mm.

8.2.2. Wyniki

Badanie neuropsychologiczne

Wyniki badania funkcji poznawczych w ramach domen poznawczych, jakości życia związanej z chorobą oraz stanu emocjonalnego osób badanych prezentuje tabela 8.4.

Zgodnie z danymi zawartymi w tabeli 8.4 badanie neuropsychologiczne nie wykazało znaczących różnic między grupami w zakresie domen poznawczych. Dodatkowo żaden pojedynczy wskaźnik żadnego testu neuropsychologicznego nie różnicował obu grup. Jedynym wyjątkiem okazał się wynik odtwarzania Wprost w *Zadaniu Uczenia się Wzrokowo-Przestrzennego Corsiego*, który był istotnie wyższy u osób kontrolnych ($U = 31,5$; $p = 0,035$), co świadczyło o obniżeniu sprawności w zakresie uwagi złożonej i przetwarzania informacji wzrokowo-przestrzennych u osób zakażonych HIV w tej próbie. Subiektywna ocena jakości życia i nastroju osób zakażonych HIV również nie odbiegała od samooceny osób zdrowych w większości badanych zakresach. Osoby HIV+ istotnie częściej uskarżały się jednak na kłopoty w zakresie zdolności językowych i komunikacji (PAOFI-2).

TABELA 8.4. Wyniki badania czynników poznawczych, jakości życia związanej z chorobą, depresji i lęku

	HIV+ N = 10 M (SD)	HIV- N = 13 M (SD)	Poziom istotności Statystyka
<i>Uwaga Złożona</i>	-0,19 (0,46)	-0,07 (0,58)	0,576 <i>t</i>
<i>Uczenie się i Pamięć</i>	-0,27 (0,86)	-0,03 (0,48)	0,447 <i>t</i>
<i>Funkcje Wykonawcze</i>	-0,16 (0,44)	-0,09 (0,47)	0,710 <i>U</i>
<i>Płynność Poznawcza</i>	0,01 (0,56)	0,14 (0,35)	0,577 <i>U</i>
<i>Szybkość Psychomotoryczna</i>	0,22 (0,54)	0,10 (0,54)	0,582 <i>t</i>
PAOFI-1	39,80 (4,13)	39,92 (3,80)	0,942 <i>t</i>
PAOFI-2	43,80 (4,05)	40,46 (4,82)	0,043 <i>U</i>*
PAOFI-3	9,40 (0,84)	9,46 (1,20)	0,492 <i>U</i>
PAOFI-4	14,20 (0,92)	13,62 (1,66)	0,434 <i>U</i>
PAOFI-5	39,00 (5,42)	39,62 (4,01)	0,851 <i>U</i>
STAI Stan	32,78 (8,63)	34,08 (6,78)	0,697 <i>t</i>
STAI Cecha	38,33 (8,60)	36,69 (8,14)	0,654 <i>t</i>
CESD-R	6,56 (5,41)	5,92 (6,60)	0,761 <i>U</i>

* $p < 0,05$; *t* – test *t*-Studenta dla prób niezależnych; *U* – test *U* Manna-Whitneya; PAOFI – *Kwestionariusz Opinii o Własnym Funkcjonowaniu*, skale: 1 – Pamięć, 2 – Język i Komunikacja, 3 – Używanie Dłoni, 4 – Funkcje Czuciowo-Percepcyjne, 5 – Inne Funkcje Poznawcze; STAI – *Inwentarz Stanu i Cechy Lęku*; CESD-R – *Skala Depresji*.

Badanie czynnościowe mózgu z użyciem fMRI

Wyniki behawioralne wykonania zadania poznawczego w trakcie badania fMRI przedstawione zostały w tabeli 8.5.

Zgodnie z danymi zawartymi w tabeli 8.5, nie zaobserwowano żadnych istotnych różnic między grupami HIV+ i HIV- pod względem czasu reakcji (w milisekundach) i dokładności (tj. procentu poprawnych odpowiedzi) w *Teście Rozpoznawania Znanych Nazwisk*. Dokładność osób zakażonych i zdrowych na obu sesjach była bardzo wysoka (> 95%).

Wyniki pomiaru aktywności całego mózgu podczas wykonywania zadania poznawczego w skanerze fMRI przedstawione zostały w tabeli 8.6.

Porównanie aktywności całego mózgu u grup HIV+ i HIV- podczas wykonywania zadania nie wykazało żadnych istotnych różnic, które spełniałyby wybrane kryteria (tj. $p < 0,001$ bez korekty dla poziomu woksela; $p < 0,05$ z korektą FWE dla poziomu klastra). Jednak bardziej szczegółowa analiza re-

TABELA 8.5. Porównanie międzygrupowe wyników wykonania *Testu Rozpoznawania Znanych Nazwisk* w skanerze fMRI

	HIV+	HIV–	Poziom istotności
	M (SD)	M (SD)	Statystyka
Sesja 1			
Znane (% poprawnie)	95,67 (6,09)	96,41 (3,71)	0,921 <i>U</i>
Nieznane (% poprawnie)	97,33 (2,63)	95,64 (6,29)	0,947 <i>U</i>
Znane (czas reakcji, ms)	1103 (188)	1141 (147)	0,591 <i>t</i>
Nieznane (czas reakcji, ms)	1429 (213)	1566 (270)	0,232 <i>t</i>
Sesja 2			
Znane (% poprawnie)	95,5 (5,50)	95,8 (4,93)	0,973 <i>U</i>
Nieznane (% poprawnie)	95,5 (3,70)	96,92 (5,60)	0,163 <i>U</i>
Znane (czas reakcji, ms)	1116 (189)	1130 (170)	0,852 <i>t</i>
Nieznane (czas reakcji, ms)	1438 (281)	1588 (333)	0,265 <i>t</i>
Ogółem (Sesja 1 i 2)			
Znane (% poprawnie)	95,6 (4,70)	96,15 (3,31)	0,924 <i>U</i>
Nieznane (% poprawnie)	96,6 (2,32)	96,15 (5,32)	0,524 <i>U</i>
Znane (czas reakcji, ms)	1110 (182)	1136 (152)	0,712 <i>t</i>
Nieznane (czas reakcji, ms)	1434 (235)	1577 (294)	0,222 <i>t</i>

t – test *t*-Studenta dla prób niezależnych; *U* – test *U* Manna-Whitneya.

TABELA 8.6. Porównanie aktywności (tj. procentowanej zmiany w sygnale) wybranych obszarów zainteresowania podczas rozpoznawania znanych nazwisk (*Z* > *NZ*) u osób HIV+ i HIV–. Do policzenia istotności (*p*) zastosowano test *U* Manna-Whitneya

	HIV+ M (SD)	HIV– M (SD)	Poziom istotności
Jądro ogoniaste L	–0,097 (0,295)	0,205 (0,332)	0,047*
Zakręt potyliczny środkowy L	–0,175 (0,129)	0,019 (0,253)	0,035*
Wzgórze P	–0,252 (0,380)	0,031 (0,230)	0,044*

* *p* < 0,05; L – lewy, P – prawy.

gionalna (tj. ROI analysis) uwidoczniła międzygrupowe różnice w aktywności trzech obszarów zainteresowania: lewego jądra ogoniastego ($U = 33$; $p = 0,047$), lewego zakrętu potylicznego środkowego ($U = 31$; $p = 0,035$) i prawego wzgórza ($U = 32,5$; $p = 0,044$). Aktywność wyżej wymienionych ROIs podczas rozpoznawania znanych nazwisk była mniejsza u osób zakażonych w porównaniu z osobami zdrowymi.

Relacje pomiędzy aktywnością wybranych obszarów zainteresowania (lewego jądra ogoniastego, lewego zakrętu potylicznego środkowego i prawego wzgórza) a wiekiem, zmiennymi klinicznymi i wynikami z testów neuropsychologicznych u osób HIV+ przedstawione zostały w tabeli 8.7.

TABELA 8.7. Współczynniki korelacji r -Pearsona między aktywnością wybranych obszarów zainteresowania (kontrast Z > NZ) a wiekiem, zmiennymi klinicznymi i wynikami z testów neuropsychologicznych u osób zakażonych HIV[#]

HIV+ (N = 10)		Jądro ogoniaste L	Zakręt potyliczny środkowy L	Wzgórze P
Wiek	r	0,067	-0,461	-0,012
	p	0,853	0,180	0,973
Zmienne kliniczne				
Czas od rozpoczęcia leczenia HAART	r	0,772	–	–
	p	0,009	–	–
Ocena neuropsychologiczna				
WCST-7	r	0,676	–	0,609
	p	0,032	–	0,062
WCST-5	r	0,591	–	0,695
	p	0,072	–	0,026
PAOFI-1	r	–	–	-0,633
	p	–	–	0,050
STAI Stan	r	–	0,758	–
	p	–	0,018	–

– W tabeli 8.7 przedstawiono jedynie istotne korelacje oraz tendencje statystyczne.

r – r -Pearsona, p – poziom istotności różnic; L – lewy; P – prawy; WCST – *Test Sortowania Kart z Wisconsin*, 5 – Liczba Błędów Nieperseweracyjnych, 7 – Liczba Błędów Perseweracyjnych; PAOFI – *Kwestionariusz Opinii o Własnym Funkcjonowaniu*, skala 1 – Pamięć; STAI – *Inwentarz Stanu i Cechy Lęku*.

Aktywność obszarów a wiek i zmienne kliniczne

Zgodnie z tabelą 8.7 u badanych osób HIV+ wykazano jedynie pojedyncze istotne statystycznie powiązania między aktywnością w obszarach lewego jądra ogoniastego, lewego zakrętu potylicznego środkowego i prawego wzgórza a wiekiem i wartościami zmiennych klinicznych/laboratoryjnych. Do wyników istotnych należała silna dodatnia korelacja między aktywnością w lewym jądrze ogoniastym a czasem (w latach) od rozpoczęcia leczenia HAART. Rezultat ten wskazuje, że osoby HIV+ dłużej poddające się leczeniu za pomocą terapii HAART miały zwiększoną aktywność w obszarze lewego jądra ogoniastego w porównaniu z osobami z krótszą historią leczenia. Okazało się również, że u badanych osób HIV+ zachodził istotny związek między aktywnością mózgu podczas rozpoznawania znanych nazwisk (zadanie w skanerze) a wynikami w teście do oceny funkcji wykonawczych (WCST). Mianowicie zaobserwowano dodatnią korelację między aktywnością w obszarze lewego jądra ogoniastego a Liczbą Błędów Perseweracyjnych oraz między aktywnością w prawym wzgórzu a Liczbą Błędów Nieperseweracyjnych. Oznacza to, że osoby HIV+, które popełniały więcej błędów w WCST, wykazywały również zwiększoną aktywność w tych rejonach mózgu podczas wykonywania zadania poznawczego w skanerze.

Zgodnie z kolejnymi danymi w tabeli 8.7 w grupie HIV+ odnotowano również istotne związki pomiędzy aktywnością wybranych struktur mózgu a jakością życia i lękiem. Ujemna korelacja charakteryzowała relację pomiędzy aktywnością prawego wzgórza a samooceną zdolności w zakresie pamięci (PAOFI-1). Dodatkowo aktywność w obszarze lewego zakrętu potylicznego była dodatnio skorelowana z lękiem jako stanem mierzonym STAI.

Należy podkreślić, że w grupie osób kontrolnych (HIV-) analogiczne analizy wyników nie wykazały żadnych istotnych powiązań między aktywnością w trzech wyżej wymienionych obszarach a wynikami testów neuropsychologicznych.

8.3. Podsumowanie

Przedmiotem niniejszego badania było porównanie aktywności mózgu u osób zakażonych HIV (poddających się leczeniu) i osób zdrowych (HIV-) podczas wykonywania zadania angażującego pamięć semantyczną. Ważnym elementem analiz przedstawionych w tej pracy było zbadanie zależności między zaobserwowaną aktywnością w wybranych obszarach mózgu a danymi demograficznymi, klinicznymi oraz wynikami standardowych testów neuropsychologicznych.

Jak wskazują rezultaty kompleksowej oceny neuropsychologicznej, w opisywanym badaniu mieliśmy do czynienia z bardzo dobrze funkcjonującą grupą HIV+. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic w funkcjonowaniu osób zakażonych i zdrowych w domenach poznawczych (tj. uwaga, pamięć, uczenie się, funkcje wykonawcze, fluencja czy szybkość psychomotoryczna), a tylko jedna z dziesięciu osób z HIV spełniła kryteria bezobjawowego HAND. Mimo tego, że zakres pamięci przestrzenno-wzrokowej Wprost okazał się istotnie mniejszy u osób zakażonych (*Zadanie Uczenia się Wzrokowo-Przestrzennego Corsiego*), brak różnic między grupami HIV+ i HIV- w wynikach innych testów (w tym w pamięci wzrokowo-przestrzennej Wspak) oraz dobra samoocena funkcji poznawczych (w kwestionariuszu PAOFI) pozwalają sądzić, że nie jest to znaczny deficyt. W odróżnieniu od wcześniejszych badań (Heaton i in., 2011; Woods i in., 2009) w grupie osób zakażonych nie odnotowaliśmy zaburzeń charakterystycznych dla infekcji HIV, takich jak dysfunkcje wykonawcze czy problemy z pamięcią/uczeniem się. Ta rozbieżność może mieć związek z restrykcyjnymi kryteriami włączenia do naszej grupy HIV+, obejmującymi m.in. leczenie HAART, wirerii poniżej progu wykrywalności i systematycznej kontroli medycznej.

Wyniki badania fMRI pokazały, że aktywacja mózgu u osób zakażonych i zdrowych podczas *Testu Rozpoznawania Znanych Nazwisk* nie różniła się znacząco, a wyniki behawioralne (tj. czas reakcji i poprawność odpowiedzi) były w obu grupach podobne. Niemniej jednak analiza sygnałów z wybranych obszarów mózgu (tzw. ROI analysis) uwidoczniała istotnie obniżoną aktywność w trzech okolicach mózgu: 1) lewym zakręcie potylicznym środkowym; 2) lewym jądrze ogoniastym i 3) prawym wzgórzem w grupie HIV+ na tle grupy HIV- (kontrast $Z > NZ$). Te trzy obszary są odpowiedzialne odpowiednio za przetwarzanie informacji wzrokowych, funkcje wykonawcze (np. planowanie) i przetwarzanie informacji sensorycznych. Co ważne, zarówno lewe jądro ogoniaste, jak i prawe wzgórze wchodzi w skład sieci czołowo-prążkowiowej, która jest przedmiotem szczególnego zainteresowania badań z udziałem osób zakażonych HIV. W literaturze przedmiotu można odnaleźć liczne publikacje opisujące dysfunkcję w obrębie tej sieci w grupach HIV+ (Du Plessis i in., 2014; Hakkers i in., 2017), szczególnie w rejonie lewego jądra ogoniastego (Du Plessis i in., 2014). W tym zakresie nasze wyniki są spójne z obserwacjami wymienionych badań.

Wartości sygnału z każdego z trzech wyżej wymienionych obszarów mózgu (tj. lewego zakrętu potylicznego środkowego, lewego jądra ogoniastego i prawego wzgórza) zostały poddane analizie w odniesieniu do danych demograficznych, klinicznych i neuropsychologicznych z testów behawioralnych. Nasza analiza dostarczyła kilku ciekawych obserwacji. Jak się okazało, najsilniejsza dodatnia korelacja w grupie HIV+ została odnotowana między aktywacją

lewego zakrętu potylicznego środkowego a stanem lęku (STAI). Według typologii Spielbergera (za: Wrześniewski i in., 2002) lęk jako stan oznacza przejściowe i sytuacyjnie uwarunkowane odczucie napięcia (w odróżnieniu od lęku jako cechy charakteru, tzw. lęku chronicznego). Ponieważ ocena lęku jako stanu nie miała miejsca bezpośrednio przed czynnościowym badaniem (fMRI), interpretacja tej korelacji nie jest łatwa. Możliwe, że napięcie uwarunkowane sytuacją „testową” (czy to podczas oceny neuropsychologicznej, czy badania fMRI) miało przełożenie na silną aktywację lewego zakrętu potylicznego środkowego, która z kolei pozwoliła na osiągnięcie dobrych rezultatów pomimo odczuwalnego stresu. Niemniej jednak na chwilę obecną są to jedynie przypuszczenia.

Kolejne istotne korelacje w grupie HIV+ zostały odnotowane między aktywacją lewego jądra ogoniastego a liczbą błędów perseweracyjnych oraz między aktywacją prawego wzgórza a liczbą błędów nieperseweracyjnych (silniejsza aktywacja podczas rozpoznawania znanych nazwisk ↔ więcej błędów w *Teście Sortowania Kart z Wisconsin*). Otrzymane przez nas wyniki są zgodne z wynikami innych badań (m.in. z osobami z atrofią jądra ogoniastego – Riley i in., 2011, czy uszkodzeniem wzgórza – Liebermann i in., 2013), które wskazują na istotne znaczenie tych struktur dla funkcjonowania wykonawczego, w szczególności elastyczności behawioralnej. Nasza analiza wykazała także, że silniejsza aktywacja prawego wzgórza u osób zakażonych HIV korelowała z ich niższą (subiektywną) oceną własnego funkcjonowania w domenie pamięci (PAOFI). Wprawdzie rola prawego wzgórza w procesach pamięciowych wciąż nie jest dobrze zrozumiana, jednak część badaczy sugeruje, że problemy z pamięcią odnotowywane u osób z uszkodzeniem prawego wzgórza (Hampstead, Koffle, 2009; Summers, 2002) mogą wynikać z zaburzeń wykonawczych spowodowanych zniszczeniem tej struktury mózgu (Summers, 2002).

Mając na uwadze wyniki powyższej analizy, niewykluczone jest, że większa aktywacja w obszarach lewego jądra ogoniastego i prawego wzgórza u niektórych osób HIV+ (w porównaniu z resztą grupy) podczas rozpoznawania znanych nazwisk była elementem tzw. funkcjonalnej kompensacji (Ernst i in., 2002). Te obserwacje pokazujące podwyższenie aktywacji mózgu przy braku różnic w wykonaniu zadań poznawczych są spójne z wynikami przeglądu literatury (Hakkers i in., 2017). Innymi słowy, większe zaangażowanie tych rejonów mogło pozwolić osobom z drobnymi deficytami w zakresie funkcjonowania wykonawczego (widocznymi w większej liczbie błędów w WCST czy niższej samoocenie pamięci) na osiągnięcie dobrych rezultatów w zadaniu, takich jak krótki czas reakcji i wysoka poprawność odpowiedzi.

Wart podkreślenia jest również fakt, iż wśród osób zdrowych (w odróżnieniu od osób zakażonych) nie odnotowaliśmy istotnych korelacji między aktywacją wyżej wymienionych struktur a wynikami testów neuropsychologicznych.

W kwestii danych klinicznych analiza nie wykazała związku między sygnałem z wybranych obszarów a czasem od rozpoznania HIV, poziomem CD4 czy liczbą kopii wirusa. Wyjątkiem okazała się istotna korelacja między czasem od rozpoczęcia leczenia HAART a aktywnością lewego jądra ogoniastego podczas rozpoznawania znanych nazwisk. Dodatni współczynnik korelacji oznacza, że u osób najdłużej poddających się leczeniu aktywacja tej struktury była silniejsza niż u pozostałych osób zakażonych, przy czym porównywalna do tej odnotowanej w grupie osób zdrowych. Z jednej strony w odniesieniu do wyników międzygrupowej analizy (tj. zaobserwowanej hipoaktywacji w grupie HIV+ na tle grupy HIV) zwiększona aktywacja w obszarze lewego jądra ogoniastego u osób dłużej leczonych wydaje się zjawiskiem pozytywnym. Z drugiej – mając na uwadze wyniki korelacji w grupie HIV+ (m.in. z liczbą błędów perseweryacyjnych w WCST) – większa aktywność lewego jądra ogoniastego podczas zadania w skanerze może również świadczyć o początkach zaburzeń wykonawczych. W związku z tym uzyskane przez nas wyniki korelacji są trudne do zinterpretowania, a ocena (czy też wartościowanie) wpływu leczenia HAART na funkcjonowanie osób zakażonych jest na obecnym etapie niemożliwa.

Jednym z najistotniejszych ograniczeń niniejszego badania jest niewielka próba badawcza (10 osób HIV+ i 13 osób HIV-). W związku z tym uzyskane przez nas wyniki powinny być traktowane z odpowiednią ostrożnością. Kolejnym ograniczeniem jest zastosowanie metody przekrojowej (ang. *cross-sectional*), która nie daje możliwości scharakteryzowania czy określenia kierunku zachodzących zmian (m.in. w funkcjonowaniu neuropsychologicznym czy aktywności obszarów mózgu), co znacząco utrudnia interpretację zaobserwowanych korelacji.

Podsumowując, wyniki niniejszego badania wskazują na to, że brak widocznych deficytów poznawczych u osób z infekcją HIV nie wyklucza obecności dyskretnych, niewidocznych klinicznie, zmian w funkcjonowaniu mózgu. Co więcej, nietypowa aktywacja obszarów sieci czołowo-prążkowiowej zaobserwowana u osób zakażonych wirusem (podczas wykonywania zadania angażującego pamięć semantyczną) może być czynnikiem prognostycznym zaburzeń w sferze funkcji wykonawczych, które na obecnym etapie nie są wykrywalne za pomocą standardowych testów neuropsychologicznych. Jednak w celu potwierdzenia tej hipotezy konieczne są dalsze badania, w szczególności badania podłużne.

Bibliografia

- Ances, B.M., Hammoud, D.A. (2014). Neuroimaging of HIV associated neurocognitive disorders (HAND). *Current Opinion in HIV and AIDS*, 9(6), 545–551.
- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J.T., Brew, B.J., Byrd, D.A., Cherner, M., ... Wojna, V.E. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69(18), 1789–1799.
- Ashburner, J., Barnes, G., Chen, C., Daunizeau, J., Flandin, G., Friston, K., ... Phillips, C. (2014). SPM12 manual. Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK.
- Brett, M., Anton, J.L., Valabregue, R., Poline, J.B. (2002). Region of interest analysis using the MarsBar toolbox for SPM 99. *Neuroimage*, 16(2), S497.
- Brzeziński, J., Gaul, M., Hornowska, E., Jaworowska, A., Machowski, A., Zakrzewska, M. (2004). *Skala Inteligencji D. Wechslera dla Dorosłych. Wersja Zrewidowana – Renormalizacja. WAIS-R (PL). Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Carter, S.L., Rourke, S.B., Murji, S., Shore, D., Rourke, B.P. (2003). Cognitive complaints, depression, medical symptoms, and their association with neuropsychological functioning in HIV infection: A structural equation model analysis. *Neuropsychology*, 17(3), 410–419.
- Chelune, G.J., Heaton, R.K., Lehman, R.A. (1986). Neuropsychological and personality correlates of patients' complaints of disability. W: *Advances in clinical neuropsychology* (s. 95–126). Boston, MA: Springer.
- Corsi, P. (1972). Memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*, 34(2-B), 891.
- Douville, K., Woodard, J.L., Seidenberg, M., Miller, S.K., Leveroni, C.L., Nielson, K.A., ... Rao, S.M. (2005). Medial temporal lobe activity for recognition of recent and remote famous names: An event-related fMRI study. *Neuropsychologia*, 43(5), 693–703.
- Du Plessis, S., Vink, M., Joska, J.A., Koutsilieri, E., Stein, D.J., Emsley, R. (2014). HIV infection and the fronto-striatal system: A systematic review and meta-analysis of fMRI studies. *AIDS*, 28(6), 803–811.
- Egbert, A.R., Pluta, A., Sobańska, M., Gawron, N., Szymańska-Kotwica, B., Łojek, E., Harmonia Group (2020). HIV-related decreased brain activity during a semantic memory task is reflected in spontaneous brain functional connectivity. *Health Psychology Report*, 8(2), 120–135.
- Ernst, T., Chang, L., Jovicich, J., Ames, N., Arnold, S. (2002). Abnormal brain activation on functional MRI in cognitively asymptomatic HIV patients. *Neurology*, 59(9), 1343–1349.
- Fogel, G.B., Lamers, S.L., Levine, A.J., Valdes-Sueiras, M., McGrath, M.S., Shapshak, P., Singer, E.J. (2015). Factors related to HIV-associated neurocognitive impairment differ with age. *Journal of Neurovirology*, 21(1), 56–65.
- Gray, L.R., Roche, M., Flynn, J.K., Wesselingh, S.L., Gorry, P.R., Churchill, M.J. (2014). Is the central nervous system a reservoir of HIV-1? *Current Opinion in HIV and AIDS*, 9(6), 552–558.
- Hakkers, C.S., Arends, J.E., Barth, R.E., Du Plessis, S., Hoepelman, A.I.M., Vink, M. (2017). Review of functional MRI in HIV: Effects of aging and medication. *Journal of Neurovirology*, 23(1), 20–32.
- Hampstead, B.M., Koffler, S.P. (2009). Thalamic contributions to anterograde, retrograde, and implicit memory: A case study. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(7), 1232–1249.
- Heaton, R.K., Marcotte, T.D., Mindt, M.R., Sadek, J., Moore, D.J., Bentley, H., ... HNRC GROUP (2004). The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(3), 317–331.
- Heaton, R.K., Franklin, D.R., Ellis, R.J., McCutchan, J.A., Letendre, S.L., Leblanc, S., ... CHARTER Group, HNRC Group. (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.
- IBM Corp. (2016). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY.
- Jaworowska, A. (2002). *WCST – Test Sortowania Kart z Wisconsin*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Koziara, K. (2016). Ocena depresyjności w populacji. Psychometryczna ocena polskiej wersji skali CESD-R. *Psychiatria Polska*, 50(6), 1109–1117.
- Liebermann, D., Ploner, C.J., Kraft, A., Kopp, U.A., Ostendorf, F. (2013). A dysexecutive syndrome of the medial thalamus. *Cortex*, 49(1), 40–49.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2005). *Test Płynności Figuralnej Ruffa (RFFT). Polska adaptacja i normalizacja. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2010). *Podręcznik do Kalifornijskiego Testu Uczenia się Językowego CVLT Deana C. Delisa, Joela H. Kramera, Edith Kaplan i Beth A. Ober. Polska normalizacja*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2012). *Kolorowy Test Połączeń, wersja dla Dorosłych, CTT. Podręcznik. Polska normalizacja*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Matthews, C.G., Klove, H. (1964). *Instruction manual for the Adult Neuropsychology Test Battery*. Madison, WI: University of Wisconsin Medical School.
- Melrose, R.J., Tinaz, S., Castelo, J.M.B., Courtney, M.G., Stern, C.E. (2008). Compromised fronto-striatal functioning in HIV: An fMRI investigation of semantic event sequencing. *Behavioural Brain Research*, 188(2), 337–347.
- Nath, A. (2015). Eradication of human immunodeficiency virus from brain reservoirs. *Journal of Neurovirology*, 21(3), 227–234.
- Nielson, K.A., Seidenberg, M., Woodard, J.L., Durgerian, S., Zhang, Q., Gross, W.L., ... Rao, S.M. (2010). Common neural systems associated with the recognition of famous faces and names: An event-related fMRI study. *Brain and Cognition*, 72(3), 491–498.
- Pluta, A., Wolak, T., Sobańska, M., Gawron, N., Egbert, A.R., Szymańska, B., ... Łojek, E. (2019). HIV and age underlie specific patterns of brain abnormalities and cognitive changes in high functioning patients. *Neuropsychology*, 33(3), 358–369.
- Rao, S.M., Bonner-Jackson, A., Nielson, K.A., Seidenberg, M., Smith, J.C., Woodard, J.L., Durgerian, S. (2015). Genetic risk for Alzheimer's disease alters the five-year trajectory of semantic memory activation in cognitively intact elders. *Neuroimage*, 111, 136–146.
- Reger, M., Welsh, R., Razani, J., Martin, D.J., Boone, K.B. (2002). A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 410–424.
- Riley, J.D., Moore, S., Cramer, S.C., Lin, J.J. (2011). Caudate atrophy and impaired frontostriatal connections are linked to executive dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 21(1), 80–87.
- Seidenberg, M., Griffith, R., Sabsevitz, D., Moran, M., Haltiner, A., Bell, B., ... Hermann, B. (2002). Recognition and identification of famous faces in patients with unilateral temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 40(4), 446–456.
- Seidenberg, M., Guidotti, L., Nielson, K.A., Woodard, J.L., Durgerian, S., Antuono, P., Zhang, Q., Rao, S.M. (2009). Semantic memory activation in individuals at risk for developing Alzheimer disease. *Neurology*, 73(8), 612–620.
- Stańczak, J. (2010). *MINIMENTAL – Krótka Skala Oceny Stanu Umysłowego (MMSE)*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Sugarman, M.A., Woodard, J.L., Nielson, K.A., Seidenberg, M., Smith, J.C., Durgerian, S., Rao, S.M. (2012). Functional magnetic resonance imaging of semantic memory as

- a presymptomatic biomarker of Alzheimer's disease risk. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 1822(3), 442–456.
- Summers, M.J. (2002). Neuropsychological consequences of right thalamic haemorrhage: Case study and review. *Brain and Cognition*, 50(1), 129–138.
- Szepietowska, E.M., Gawda, B. (2011). *Ścieżkami fluencji werbalnej*. Lublin: Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej.
- Trickey, A., May, M.T., Vehreschild, J.J., Obel, N., Gill, M.J., Crane, H.M., ... Sterne, J.A.C. (2017). Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: A collaborative analysis of cohort studies. *The Lancet HIV*, 4(8), e349–e356.
- UNAIDS (2021). AIDSinfo. Pozyskano z: <https://www.unaids.org/en>.
- Warne, D., Barreto, J., Temesgen, Z. (2007). Antiretroviral drugs. *Journal of Clinical Pharmacology*, 47(12), 1570–1579.
- Woodard, J.L., Seidenberg, M., Nielson, K.A., Antuono, P., Guidotti, L., Durgerian, S., ... Rao, S.M. (2009). Semantic memory activation in amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, 132(8), 2068–2078.
- Woods, S.P., Moore, D.J., Weber, E., Grant, I. (2009). Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychology Review*, 19(2), 152–168.
- Wrześniewski, K., Matusik, D., Sosnowski, T. (2002). *Inwentarz stanu i cechy lęku STAI: polska adaptacja STAI: Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Zhao, J., Li, H., Zuo, P., Li, N., Qi, S., Yuan, D., ... Gao, Q. (2015). Altered brain functions in HIV positive patients free of HIV-associated neurocognitive disorders: A MRI study during unilateral hand movements. *Radiology of Infectious Diseases*, 1(2), 83–87.

Abstract**Brain activity during the cognitive task in HIV-infected individuals**

The aim of the study was to identify the effect of HIV infection on the brain functioning during execution of *the Famous Names Recognition Test* involving semantic memory. The measurement was carried out on a sample of 10 HIV+ and 13 HIV- individuals aged 28–63 years. The fMRI results show discrete reduction in the activation of the fronto-striatal network areas in HIV+ subjects compared to HIV-. This atypical activation of the frontal striatal network areas observed in HIV+ was related to executive dysfunction. Due to the pilot nature of this study, the above results require further confirmation.

Abstrakt**Aktywność mózgu w trakcie zadania poznawczego u osób zakażonych HIV**

Celem badania było wyłonienie wpływu zakażenia HIV na stan czynnościowy mózgu podczas wykonywania *Testu Rozpoznawania Znanych Nazwisk* (TRZN) angażującego pamięć semantyczną. Pomiar został przeprowadzony na próbie dziesięciu osób HIV+ oraz trzynastu osób HIV- w wieku 28–63 lat. Rezultaty pomiaru w fMRI wykazały jednak niewielkie zmiany w aktywności mózgu podczas wykonywania TRZN u osób HIV+ w porównaniu z badanymi HIV- i dotyczyły obniżonej siły aktywacji obszarów sieci czołowo-prążkowiowej. Nietypowa aktywacja obszarów sieci czołowo-prążkowiowej zaobserwowana u osób zakażonych wirusem podczas TRZN okazała się także czynnikiem prognostycznym dysfunkcji wykonawczych. Ze względu na pilotażowy charakter badań z zastosowaniem TRZN w warunkach fMRI powyższe wyniki wymagają dalszych potwierdzeń.

Keywords: HIV infection, neuropsychological functions, brain function, fMRI

Słowa kluczowe: HIV, funkcje neuropsychologiczne, stan czynnościowy mózgu, fMRI

Zdolności węchowe a stan mózgu i funkcje neuropsychologiczne osób zakażonych HIV

Mateusz Choiński

ORCID 0000-0002-8705-2174

Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego,
Polska Akademia Nauk

Emilia Łojek

ORCID 0000-0002-0809-5601

Wydział Psychologii, Uniwersytet Warszawski

9.1. Wprowadzenie

W ostatnich latach repertuar narzędzi dostępnych klinicystom do diagnostyki stanu zdrowia pacjentów wzbogacony został o testy służące do oceny węchu. Diagnoza tego często niedocenianego zmysłu pomocna może być w odpowiednio wczesnym wykryciu zmian patologicznych, a także monitorowaniu ich postępów. Deficyty węchu obserwuje się w wielu stanach klinicznych, na przykład w chorobie Alzheimera, chorobie Parkinsona, zespole Downa, schizofrenii, a także ostatnio w infekcji wirusem SARS-CoV-2 (Butowt, von Bartheld, 2020; Doty i in., 2015). Zaburzenia funkcji węchowych występują także w przebiegu zakażenia wirusem HIV (ang. *human immunodeficiency virus*). Poczynając od roku 1991, obserwuje się systematyczny przyrost prac poświęconych temu zagadnieniu.

Tematem tego rozdziału jest próba odpowiedzi na pytanie, w jaki sposób węch powiązany jest ze wskaźnikami infekcji, funkcjami poznawczymi i objętością struktur mózgowia u osób zakażonych HIV.

9.1.1. Funkcje węchowe i ich poznawcze korelaty

Do oceny zdolności węchowych w badaniach naukowych i praktyce klinicznej najczęściej stosuje się tzw. testy psychofizyczne. Są to procedury pozwalające na ilościowy pomiar zdolności węchowych na podstawie werbalnych odpowiedzi osoby badanej (Doty, Laing, 2015). Za pomocą tych testów węch można scha-

rakteryzować w czterech wymiarach: a) wrażliwości węchowej; b) zdolności różnicowania zapachów; c) zdolności rozpoznawania zapachów; d) zdolności identyfikacji zapachów.

Wrażliwość węchu operacjonalizuje się jako najmniejsze wyczuwane przez daną osobę stężenie substancji zapachowej (Doty, Laing, 2015). Osoba poddana badaniu testem wrażliwości węchowej ma za zadanie wskazać spośród kilku zaprezentowanych próbek tę, która jako jedyna zawiera substancję zapachową. Procedura zaczyna się od najmniejszych stężeń substancji, natomiast po podaniu błędnej odpowiedzi prezentuje się stężenia coraz większe tak długo, aż będzie ona w stanie z określonym prawdopodobieństwem poprawnie wskazać właściwą próbkę.

Drugą z omawianych funkcji jest zdolność różnicowania zapachów. W zależności od testu wykorzystuje się w tym przypadku próbki zapachowe różniące się intensywnością zapachu lub – jak w większości przypadków – rodzajem. Uczestnikowi badania prezentuje się kilka próbek zapachowych, wśród których jedna zawiera inny zapach niż pozostałe. Jego zadaniem jest wskazanie tej próbki.

Zdolność rozpoznawania zapachów diagnozowana jest poprzez prezentację uczestnikowi próbek zapachowych, które po odroczeniu muszą oni wskazać spośród innych zapachów.

Ostatnią z omawianych funkcji węchową jest zdolność identyfikacji zapachów. Procedura jej oceny polega na podawaniu uczestnikowi badania wielu próbek zapachowych, których nazwy ma on następnie wskazać. W tym teście stosowane są zapachy dobrze znane z życia codziennego, takie jak zapach pomarańczy czy kawy (Hummel i in., 1997). Zwykle przy każdej próbce podaje się uczestnikowi kilka możliwych nazw zapachów, z których ma on wybrać właściwy.

Opisane powyżej funkcje węchowe w różnym stopniu powiązane są z funkcjami poznawczymi. Wrażliwość węchowa, opierająca się jedynie na detekcji zapachu, nie wymaga angażowania wyższych funkcji poznawczych, dlatego badania nie wskazują na jej korelację z wynikami testów neuropsychologicznych (Larsson, Finkel, Pedersen, 2000; Savic i in., 2000). Różnicowanie zapachów jest już funkcją bardziej złożoną. Wymaga utworzenia mentalnych reprezentacji wąchanych zapachów i porównania ich między sobą. Hedner i współpracownicy (2010) wykazali istotny związek zdolności do różnicowania zapachów zarówno z funkcjami wykonawczymi, jak i pamięcią semantyczną. Zdolność rozpoznawania zapachów związana jest zaś z pamięcią semantyczną. W tym teście zidentyfikowanie wąchanego zapachu, mimo że nie jest wymagane od osoby badanej, znacznie zwiększa szanse jego późniejszego rozpoznania spośród kilku próbek (Larsson, Bäckman, 1993).

Najbardziej złożona poznawczo jest zdolność identyfikowania zapachów. Żeby przytoczyć właściwą nazwę zapachu, osoba badana musi bowiem odwołać się do swojej wcześniejszej wiedzy i prawidłowo go rozpoznać. Badania wska-

zują na związek tej zdolności z pamięcią semantyczną (Finkel, Pedersen, Larsson, 2001; Hedner i in., 2010; Larsson, Finkel, Pedersen, 2000), funkcjami wykonawczymi (Hedner i in., 2010), zdolnościami werbalnymi (Economou, 2003; Larsson i in., 2004; Öberg, Larsson, Bäckman, 2002) oraz szybkością przetwarzania informacji (Dulay i in., 2008; Larsson i in., 2004).

9.1.2. Neuronalne korelaty zdolności węchowych

Od końca ubiegłego wieku badacze poszukują odpowiedzi na pytania, jakie struktury mózgowia zaangażowane są w przetwarzanie informacji zapachowej. Ze względu na przedmiot opisywanych w tym rozdziale analiz w przeglądzie skoncentrowano się na związku węchu z objętością struktur mózgowych. Najwięcej badań strukturalnych skupia się na objętości opuszki węchowej. W jednym z pierwszych badań z wykorzystaniem strukturalnego rezonansu magnetycznego wykazano, że objętość tego organu u pacjentów cierpiących na anosmię (utrata węchu) jest istotnie mniejsza niż u osób bez tej przypadłości (Yousem i in., 1998). Haehner i zespół (2008) wykazali ponadto w badaniu podłużnym, że zmiany w wysokości progu wrażliwości węchu u osób z anosmią i hiposmią (częściową utratą węchu) korelują ze zmianami objętości opuszki węchowej w przedziale czasowym piętnastu miesięcy.

Wiele badań dotyczących strukturalnych korelatów węchu przeprowadzono także w grupach osób cierpiących na zaburzenia psychiczne i stany neurodegeneracyjne. Dane uzyskane z badań pacjentów z chorobą Alzheimera wykazały, że zdolność identyfikowania zapachów powiązana jest negatywnie z objętością lewego hipokampa (Murphy i in., 2003). W grupie osób cierpiących na chorobę Parkinsona, u pacjentów we wczesnym stadium choroby, zagregowany wskaźnik zdolności węchowych (wrażliwości, różnicowania i identyfikacji zapachów) powiązany był z objętością kory gruszkowatej, natomiast u pacjentów w średniozaawansowanym stadium – z objętością ciała migdałowatego (Wattendorf i in., 2009).

9.1.3. Funkcje węchowe w infekcji HIV

W jednej z pierwszych prac dotyczących problematyki zaburzeń węchu u osób zakażonych HIV porównywano poziom zdolności identyfikowania zapachów u osób znajdujących się w różnych fazach infekcji oraz osób niezakażonych (Brody i in., 1991). Średnie wyniki testu węchowego każdej z grup osób zakażonych były istotnie niższe od średniego wyniku grupy kontrolnej. Z kolei uczestnicy będący w fazie AIDS osiągnęli istotnie niższy średni wynik w porównaniu z pozostałymi grupami. Według autorów rezultaty takie mogą sugerować, że deterioracja zdolności węchowych następuje już we wczesnej fazie zakażenia.

W pracy Razani i zespołu (1996) kontrolą objęto funkcje poznawcze, które mogą wpływać na wyniki testów węchowych. Jako wskaźnik zdolności węchowych przyjęto wrażliwość węchu, która, jak wspomniano w poprzednim podrozdziale, nie jest bezpośrednio związana ze zdolnościami poznawczymi. Uczestnicy badania przeszli diagnozę neuropsychologiczną w zakresie takich funkcji, jak uwaga, szybkość przetwarzania informacji, zdolności werbalne, zdolności abstrahowania, rozwiązywanie problemów, zdolności percepcyjno-motoryczne i pamięć. Na podstawie uzyskanych wyników obliczono ogólny wskaźnik funkcjonowania poznawczego, według którego podzielono uczestników na osoby, u których odnotowano deficyty poznawcze, oraz osoby sprawne poznawczo – niewykazujące deficytów. Dowiedziano, że osoby zakażone HIV o obniżonych zdolnościach poznawczych uzyskały średnio istotnie niższe wyniki w teście wrażliwości węchu w porównaniu z zakażonymi uczestnikami bez zaburzeń poznawczych i osobami niezakażonymi. Nie zaobserwowano różnic w średnich wynikach grupy HIV+ o prawidłowym funkcjonowaniu poznawczym i osób niezakażonych. Ponadto w grupie osób zakażonych zanotowano ujemną korelację pomiędzy wskaźnikiem funkcjonowania poznawczego i wynikiem testu wrażliwości węchu.

W badaniu Hornunga i zespołu (1998) poszukiwano odpowiedzi na pytanie, jakie czynniki demograficzne i medyczne stanowią najlepsze predyktory wystąpienia deficytów węchu wśród nosicieli HIV. Spośród kontrolowanych przez autorów czynników jedynym predyktorem deficytów wrażliwości węchu była obecność chronicznej infekcji dróg oddechowych. Zdolność do identyfikowania zapachów istotnie powiązana była jednak z wiekiem, obecnością chronicznej infekcji dróg oddechowych, skrzywieniem przegrody nosowej, progiem słyszalności dźwięków o niskich częstotliwościach, fazą zakażenia oraz deficytami poznawczymi. Szczegółowy przegląd badań dotyczących deficytów węchu w infekcji HIV zamieszczony został w pracy Choińskiego i Łojek (2017).

9.2. Badanie w ramach projektu HARMONIA

Przeprowadzone analizy miały na celu znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy wrażliwość węchu i zdolność identyfikacji zapachów wiążą się ze wskaźnikami infekcji, funkcjami poznawczymi i objętością struktur mózgu u osób zakażonych HIV.

W większości badań na osobach zakażonych HIV deficyty poznawcze ujmowane były w jeden ogólny wskaźnik oparty na wynikach z wielu testów poznawczych. W prezentowanych poniżej analizach postanowiono sprawdzić, jakie związki zachodzą między zdolnościami węchowymi a funkcjami poznawczymi, takimi jak: pamięć, zdolności werbalne, funkcje wykonawcze, szybkość psycho-

ruchowa i zdolności wzrokowo-przestrzenne. Na podstawie przeglądu literatury oczekiwano, że wrażliwość węchu nie będzie korelować z żadną z funkcji poznawczych. Oczekiwano, że zdolność identyfikowania zapachów powiązana może być z wiedzą semantyczną, funkcjami wykonawczymi oraz sprawnością przetwarzania informacji.

Jak wykazano wyżej, deficyty węchu w HIV mogą być związane z uszkodzeniami w korze przedczołowej i śródwęchowej oraz w strukturach podkorowych, takich jak ciało migdałowe i jądra podstawy (Razani i in., 1996). Deficyty węchu dobrze udokumentowane są w stanach klinicznych, w których obserwuje się uszkodzenia jąder podstawy, np. w chorobach Parkinsona i Huntingtona (Fernandez-Ruiz i in., 2003). W związku z tym zakładano, że istotny związek pomiędzy wynikami testów węchowych a objętością jąder podstawy może wystąpić również u osób zakażonych HIV (por. Choiński i in., 2020)¹.

9.2.1. Metoda

Uczestnicy badania

Na potrzeby niniejszego opracowania analizie poddano wyniki 47 osób HIV+, u których na podstawie badania laryngologicznego i neurologicznego nie stwierdzono wpływu stanu zdrowia na funkcje węchowe. Uczestnicy ci zrekrutowani zostali spośród pacjentów Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie w ramach omawianego projektu HARMONIA. Średni wiek analizowanej grupy wynosił 39,39 roku (odchylenie standardowe 10,64 roku). Najmłodszy uczestnik miał 24 lata, natomiast najstarszy 75. Badani mieli średnio 16 lat edukacji (przy odchyleniu standardowym równym 2,94).

Wśród uczestników włączonych do analiz średni czas od zakażenia HIV wynosił 6,40 roku (SD = 6,03). Najdłużej zakażony uczestnik HIV+ został zdiagnozowany 28 lat przed przystąpieniem do badania, natomiast najkrócej – w roku badania. 36 mężczyzn zakażonych znajdowało się w fazie A infekcji według CDC, dziewięciu w fazie B, natomiast trzech w fazie C. Uczestnicy zakażeni stosowali terapię antyretrowirusową średnio od 4,96 roku (SD = 4,94). Najkrócej leczona osoba rozpoczęła terapię w roku badania, natomiast najdłużej – 19 lat przed udziałem.

Analizy uwzględniające objętości struktur mózgowych przeprowadzono na podgrupie scharakteryzowanej powyżej próby, liczącej 34 osoby HIV+. Pozos-

¹ W niniejszym opracowaniu skorzystano z części analiz zrealizowanych w ramach pracy magisterskiej M. Choińskiego „Zdolności węchowe a osobowość i funkcjonowanie poznawcze u mężczyzn zdrowych i zakażonych HIV” napisanej pod kierunkiem prof. E. Łojek na Wydziale Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego.

tałych 13 mężczyzn nie wzięło bowiem udziału w badaniu rezonansem magnetycznym. Średni wiek osób z tej podgrupy wynosił 39 lat (odchylenie standardowe równe było 11 lat), a średni czas od zakażenia 6 lat ($SD = 5,66$).

Procedura

Badanie składało się z trzech etapów. Na pierwszym ocenie poddano funkcjonowanie poznawcze i nasilenie cech osobowości uczestników za pomocą standardowych testów neuropsychologicznych i kwestionariuszy psychometrycznych. Podczas drugiego etapu badani uczestniczyli w diagnozie funkcji chemosensorycznych – węchu i smaku. Trzeci etap stanowiło badanie strukturalne i funkcjonalne mózgu techniką rezonansu magnetycznego.

Pomiar funkcji poznawczych

W ramach badania neuropsychologicznego zastosowano następujące testy i wskaźniki funkcji poznawczych:

- *Krótką Skala Oceny Stanu Umysłowego* (MMSE; pol. adaptacja: Stańczak, 2010);
- *Zadanie Uczenia się Wzrokowo-Przestrzennego Corsiego* (VMT; Corsi, 1972) – wykonanie zadania Wprost i Wspak;
- *Skale Inteligencji Wechslera dla Dorosłych* w wersji zrewidowanej (WAIS-R; pol. adaptacja: Brzeziński i in., 2004), wskaźniki: Słownik i Powtarzanie Cyfr (PC-Wprost, PC-Wspak).
- *Kalifornijski Test Uczenia się Językowego* (CVLT; pol. adaptacja: Łojek, Stańczak, 2010) – Lista A, Zadania 1–5 – poprawne (CVLT-1);
- *Test Płynności Figuralnej Ruffa* (RFFT; pol. adaptacja: Łojek, Stańczak, 2005) – Połączenia Unikalne (RFFT-PU);
- *Kolorowy Test Połączeń* (CTT; pol. adaptacja: Łojek, Stańczak, 2012) – czasy wykonania części pierwszej (CTT-1) i części drugiej (CTT-2) w sekundach;
- *Test Wkładania Kołeczków* (GPT, Haaland i in., 1977), wskaźnik: suma czasu wkładania kołeczków ręką dominującą i niedominującą (GPT);
- *Test Sortowania Kart z Wisconsin* (WCST, pol. adaptacja: Jaworowska, 2002, wskaźniki: Liczba Zaliczonych Kategorii (WCST-1), Procent Błędów Perseweracyjnych (WCST-2), Porażka w Utrzymaniu Nastawienia (WCST-6);
- *Test Fluencji Słownej* (TFS; Szepietowska, Gawda, 2011) – całkowita liczba podanych słów (TFS-C);

Pomiar funkcji węchowych

Do badania węchu zastosowano baterię testów Sniffin' Sticks (Burghardt, Wedel, Germany). Materiał testowy składa się tu z zestawu sztyftów zawierających próbki zapachowe (zob. rycina 9.1). W badaniu ocenie poddano dwie funkcje: wrażliwość węchu i identyfikację zapachów. W obu testach osobie badanej zakrywa się oczy maską, co uniemożliwia mu wizualne rozróżnianie



Rycina 9.1. Przybory do testu do badania węchu Sniffin' Sticks (Burghardt, Wedel, Germany) (materiał źródłowy z badań projektu HARMONIA)

sztyftów. Diagnosta prezentuje sztyfty w odległości ok. 2 cm poniżej nozdrzy badanego przez trzy–cztery sekundy.

Test wrażliwości węchu opiera się na wyznaczeniu progu absolutnego wyczuwania zapachu n-butanolu. Osoba badająca ma do dyspozycji szesnaście zestawów złożonych z trzech sztyftów, spośród których tylko jeden zawiera substancję zapachową. Zapachowy sztyft oznaczony numerem 1 zawiera naj-

wyższe stężenie n-butanolu, a sztyft oznaczony numerem 16 – najniższe. Badanie rozpoczyna się od prezentacji osobie badanej pojedynczo trzech sztyftów z zestawu z próbką o najmniejszym stężeniu substancji (numer 16). Zadaniem osoby badanej jest wskazanie owego zapachowego sztyftu. W razie błędnej odpowiedzi prezentuje się zestaw ze sztyftem numer 15, o nieco większym stężeniu alkoholu. W kolejnych próbach używa się sztyftów z coraz silniejszym zapachem, do czasu, aż badany poprawnie wskaże zapachowy sztyft – wówczas powtarza się próbę z tym samym stężeniem. Powtórny poprawny wybór skutkuje odwróceniem kolejności zmiany stężenia – w następnej próbie prezentuje się ponownie sztyft o mniejszym stężeniu i schodzi się do coraz mniejszych stężeń tak długo, dopóki badany odpowiada poprawnie. Z kolei po udzieleniu błędnej odpowiedzi ponownie wraca się do większych stężeń. Badanie kończy się po ośmiu odwróceniach. Ostateczny wynik stanowi średnia numerów czterech ostatnich sztyftów zapachowych.

W teście identyfikowania zapachów osobie badanej prezentuje się pojedynczo 16 sztyftów zawierających zapachy znane z życia codziennego. Diagnosta po prezentacji każdego z zapachów odczytuje cztery możliwe nazwy, spośród których uczestnik ma wybrać właściwą. Zastosowane zapachy, których nazwy mieli podać badani, to: pomarańcza, skóra wyprawiona, mięta, banan, cytryna, lukrecja, terpentyna, czosnek, kawa, jabłko, goździki, ananas, róża, anyżek i ryba. Wynik całkowity stanowi liczba poprawnie zidentyfikowanych zapachów.

Badanie neuroobrazowe

Więcej na temat procedury uzyskiwania danych morfometrycznych napisano w rozdziale 4 tej monografii. Skanowanie strukturalne mózgowia przeprowadzono przy użyciu skanera 3T Siemens TIM TRIO z 12-kanalową cewką głowową. Wykonano sekwencję T1 z następującymi parametrami: TE = 2,21 ms, TR = 1900 ms, TI = 900 ms, FA = 9°, FOV = 260 mm × 288 mm, *slice thickness* = 0,9 mm, 208 warstw, *image matrix* = 290 × 320, rozmiar woksela: 0,9 × 0,9 × 0,9 mm, *pixel bandwidth* = 200 Hz/pix, iPAT = 2, TA = 5 min. Objętość struktur wyznaczono metodą wolumetrii opartej na wokselaх za pomocą programu FreeSurfer (Fischl, 2012). Zastosowano korektę ze względu na rozmiar głowy, dzieląc objętość struktur przez objętość jamy wewnątrzczaszkowej.

Metody analiz statystycznych

Obliczenia przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego IBM SPSS Statistics 25.

9.2.2. Wyniki

Statystyki opisowe testów węchowych

Średni wynik uzyskany przez analizowane osoby HIV+ w teście wrażliwości węchu wynosił 8,14 (SD = 2,57). Najniższy wynik wynosił 2,5 punktu, natomiast najwyższy 14,5. Na podstawie testu W Shapiro-Wilka stwierdzić można, że rozkład wyników istotnie różnił się od normalnego, $W = 0,951$; $p = 0,046$. W teście identyfikowania zapachów przeciętny wynik był równy 14,72 (SD = 1,26). Najniższy wynik wyniósł w analizowanej grupie 11 punktów, najwyższy 16. Również rozkład wyników tego testu istotnie odbiegał od normalnego, $W = 0,816$; $p < 0,001$. Pomiedzy wynikami obu zadań nie wystąpiła istotna korelacja ($\rho = 0,234$; $p = 0,113$).

Funkcje węchowe a czynniki demograficzne i medyczne

W celu sprawdzenia związków funkcji węchowych z wiekiem, długością zakażenia, najniższą liczbą limfocytów CD4 i najwyższym poziomem wirerii policzono współczynniki korelacji ρ -Spearmana. Okazało się, że wyniki testów wrażliwości węchowej i identyfikacji zapachów nie zależą w sposób istotny ani od wieku, ani od żadnego ze wskaźników zakażenia. Wartości współczynników podano w tabeli 9.1.

TABELA 9.1. Współczynniki korelacji ρ -Spearmana pomiędzy funkcjami węchowymi a wiekiem i wskaźnikami infekcji

	Wrażliwość węchu	Identyfikacja zapachów
Wiek	-0,272 n.i.	-0,229 n.i.
Długość zakażenia	0,055 n.i.	-0,032 n.i.
Nadir CD4	-0,041 n.i.	0,238 n.i.
Najwyższa wartość wirerii	0,025 n.i.	0,117 n.i.

Nadir CD4 – najniższa odnotowana liczba limfocytów CD4; n.i. – korelacja nieistotna statystycznie.

Funkcje węchowe a funkcje poznawcze

W dalszej kolejności policzono współczynniki korelacji ρ -Spearmana pomiędzy wynikami testów węchowych a podstawowymi wskaźnikami testów neuropsychologicznych. Współczynniki korelacji zaprezentowano w tabeli 9.2.

TABELA 9.2. Współczynniki korelacji *rho*-Spearmana pomiędzy wynikami testów węchu a wynikami testów neuropsychologicznych

	Wrażliwość węchowa	Identyfikacja zapachów
MMSE	0,156 n.i.	0,223 n.i.
VMS-Wprost	-0,077 n.i.	0,019 n.i.
VMS-Wspak	0,252 n.i.	0,377**
CVLT-1	0,283*	0,196 n.i.
RFFT-PU	0,155 n.i.	0,101 n.i.
CTT-1	-0,209 n.i.	-0,206 n.i.
CTT-2	-0,211 n.i.	-0,291*
GPT	-0,341*	-0,421**
WAIS-R PC-Wprost	-0,045 n.i.	0,195 n.i.
WAIS-R PC-Wspak	0,025 n.i.	0,037 n.i.
WAIRS-R Słownik	-0,135 n.i.	0,204 n.i.
WCST-2	0,018 n.i.	-0,070 n.i.
WCST-1	0,196 n.i.	0,187 n.i.
WCST-6	-0,158 n.i.	-0,079 n.i.
TFS-C	-0,098 n.i.	0,154 n.i.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; n.i. – korelacja nieistotna statystycznie.

MMSE – *Krótką Skala Oceny Stanu Umysłowego*; CVLT – *Kalifornijski Test Ucznia się Językowego*, 1 – Lista A, Zadania 1–5; RFFT-PU – *Test Płynności Figuralnej Ruffa*, Połączenia Unikalne; VMS – *Zadanie Ucznia się Wzrokowo-Przestrzennego Corsiego*; CTT – *Kolorowy Test Połączeń*, 1 – część pierwsza, 2 – część druga; GPT – *Test Wkładania Kołeczków*, suma czasu wykonania ręką dominującą i niedominującą; WAIS-R: *Skale Inteligencji dla Dorosłych Wechslera*, wersja zrewidowana, PC – Powtarzanie Cyfr; WCST – *Test Sortowania Kart z Wisconsin*, 1 – *Liczba Zaliczonych Kategorii*, 2 – *Procent Błędów Perseweryacyjnych*, 6 – *Porażka w Utrzymaniu Nastawienia*; TFS-C – *Test Fluencji Słownej*, całkowita liczba wygenerowanych słów.

Wrażliwość węchu okazała się korelować istotnie dodatnio z liczbą poprawnie odtworzonych słów w pięciu powtórzeniach (CVLT-1) oraz ujemnie z czasem wkładania kołeczków. Z kolei zdolność identyfikowania zapachów powiązana była dodatnio z wariantem VMS-Wspak *Zadania Ucznia się Wzrokowo-Przestrzennego Corsiego* oraz ujemnie z czasem wykonania drugiej części CTT oraz czasem wkładania kołeczków (GPT).

Funkcje węchowe a objętość struktur mózgowia

Związek pomiędzy wynikami testów węchowych a rozmiarem struktur mózgu policzono na podstawie korelacji *rho*-Spearmana. Współczynniki korelacji zaprezentowano w tabeli 9.3.

Okazało się, że wrażliwość węchu korelowała z całkowitą objętością mózgowia, objętością istoty szarej obu półkul oraz jądra półleżącego prawej półkuli. Z kolei zdolność identyfikowania zapachów powiązana była negatywnie z objętością kory lewej półkuli mózdzku. Korelacja pomiędzy wrażliwością węchową a objętością lewego hipokampa była umiarkowana, a jej wynik wskazywał na tendencję do istotnego związku pomiędzy tymi zmiennymi ($\rho = 0,314$; $p = 0,071$).

9.3. Podsumowanie

Celem niniejszego opracowania było zbadanie relacji pomiędzy zdolnościami węchowymi a funkcjami neuropsychologicznymi osób zakażonych HIV. Poszukiwano medycznych, poznawczych i neuronalnych korelatów funkcji węchowych u mężczyzn zakażonych HIV. We współczesnej literaturze, pomimo rosnącej liczby prac dotyczących deficytów węchu u osób seropozytywnych, wciąż niewiele jest badań uwzględniających kompleksową charakterystykę neuropsychologiczną osób badanych. Na dzień dzisiejszy brakuje również prac dotyczących zmian na poziomie mózgowia towarzyszących zaburzeniom węchu w infekcji.

Opisane analizy miały na celu zapelnienie tej luki. Na stosunkowo homogenicznej grupie zakażonych mężczyzn wykazano, że poziom funkcji węchowych nie jest powiązany z wiekiem ani ze wskaźnikami infekcji. Może to budzić zdziwienie, gdyż deterioracja zmysłu węchu wraz z wiekiem jest dobrze udokumentowanym zjawiskiem (Kovács, 2004). Ponadto uważa się, że o ile wrażliwość węchu pozostaje wraz z postępem infekcji na podobnym obniżonym poziomie, o tyle zdolność identyfikowania zapachów ulega stopniowemu pogorszeniu (Choiński, Łojek, 2017).

W dalszej części analiz wykazano związek wrażliwości węchu z pamięcią werbalną oraz szybkością psychoruchową. Ponieważ w populacji ogólnej wrażliwość węchu nie wykazuje związku z funkcjonowaniem poznawczym, może być to wynik specyficzny dla osób zakażonych HIV. Związek ten może być zapośredniczony przez potencjalne zmiany w płatach czołowych bądź jądrach podstawy występujące w infekcji (Cohen i in., 2010). Identyfikacja zapachów powiązana była z kolei z funkcjami wykonawczymi, pamięcią operacyjną i szyb-

TABELA 9.3. Współczynniki korelacji ρ -Spearmana pomiędzy wynikami testów węchu a objętością struktur mózgowych

Struktury mózgu	Wrażliwość węchu	Identyfikacja zapachów
Mózgowie – objętość całkowita	0,422*	–0,005 n.i.
Istota szara mózgu	0,354*	–0,125 n.i.
Istota szara lewej półkuli mózgu	0,354*	–0,114 n.i.
Istota szara prawej półkuli mózgu	0,390*	–0,116 n.i.
Istota biała mózgu	0,337 n.i.	0,240 n.i.
Istota biała lewej półkuli mózgu	0,324 n.i.	0,253 n.i.
Istota biała prawej półkuli mózgu	0,305 n.i.	0,205 n.i.
Kora lewej półkuli mózdzku	0,059 n.i.	–0,490**
Kora prawej półkuli mózdzku	0,020 n.i.	–0,303 n.i.
Istota biała lewej półkuli mózdzku	–0,050 n.i.	–0,084 n.i.
Istota biała prawej półkuli mózdzku	–0,038 n.i.	0,001 n.i.
Lewe wzgórze	0,259 n.i.	–0,103 n.i.
Prawe wzgórze	0,135 n.i.	–0,155 n.i.
Lewe jądro ogoniaste	0,084 n.i.	0,060 n.i.
Prawe jądro ogoniaste	–0,005 n.i.	0,120 n.i.
Lewa skorupa	0,051 n.i.	0,060 n.i.
Prawa skorupa	0,250 n.i.	0,120 n.i.
Lewa gałka błada	–0,106 n.i.	0,210 n.i.
Prawa gałka błada	0,091 n.i.	0,099 n.i.
Lewy hipokamp	0,314 n.i.	–0,174 n.i.
Prawy hipokamp	0,217 n.i.	–0,098 n.i.
Lewe ciało migdałowate	–0,042 n.i.	–0,112 n.i.
Prawe ciało migdałowate	0,041 n.i.	–0,085 n.i.
Lewe jądro półleżące	0,411*	0,165 n.i.
Prawe jądro półleżące	0,189 n.i.	0,036 n.i.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; n.i. – korelacja nieistotna statystycznie.

kością psychoruchową, co zgodne jest z doniesieniami z badań na populacji ogólnej (Hedner i in., 2010; Larsson i in., 2004).

W ostatniej części analiz przyjrano się związkowi funkcji węchowych i objętości struktur mózgowia. Okazało się, że im większą wrażliwością węchu cechowały się osoby badane, tym większą objętością mózgowia, a w szczególności istoty szarej mózgu, się charakteryzowały. Kolejne struktury, których rozmiar związany był z wrażliwością węchu, to lewe jądro półleżące i lewy hipokamp. Udział obu tych struktur w analizie wrażeń węchowych jest dobrze opisany. Jądro półleżące tworzy obustronne połączenia z wzgórkiem węchowym. Ponadto wysyła projekcje do kory orbitofrontalnej, gdzie analizie poddawane jest znaczenie zapachu dla odbiorcy i walencja emocjonalna (Wilson, Chapuis, Sullivan, 2015). Również hipokamp tworzy połączenia z korą orbitofrontalną. Co więcej, rozmiar hipokampa negatywnie koreluje ze zdolnością różnicowania zapachów u osób ze schizofrenią (Rupp i in., 2005) oraz identyfikowania zapachów u pacjentów z chorobą Alzheimera (Murphy i in., 2003). Zdolność identyfikowania zapachów powiązana była zaś negatywnie z objętością lewej półkuli mózdzku. Taki kierunek zależności jest zaskakujący i wymaga dalszych badań, tym bardziej że jest to jedna z najsilniejszych zanotowanych w niniejszych analizach korelacji.

Niewątpliwym ograniczeniem badania był efekt sufitowy w teście identyfikacji węchowej. Uczestnicy uzyskali w tym zadaniu bardzo wysokie wyniki, wskutek czego trudno u nich mówić o deficytach węchowych. Być może jest to spowodowane specyfiką analizowanej grupy, którą stanowiły osoby zakażone o stosunkowo dobrym stanie zdrowia i dobrze wykształcone. W przyszłych badaniach zaleca się takie dostosowanie materiału bodźcowego, które umożliwi zwiększenie wariacji uzyskanych wyników.

Podsumowując, przeprowadzone analizy pogłębiają stan wiedzy na temat deficytów węchu w infekcji HIV. Choć testy węchowe nie mogą zastąpić tradycyjnej diagnozy medycznej, neuropsychologicznej i neuroobrazowej, pozwalają na dopełnienie obrazu funkcjonowania osoby zakażonej. Ich wyniki stanowić mogą pomoc w ukierunkowaniu hipotez dotyczących źródła deficytów i zaprojektowaniu optymalnego programu terapii.

Bibliografia

- Brody, D., Serby, M., Etienne, N., Kalkstein, D.S. (1991). Olfactory identification deficits in HIV infection. *American Journal of Psychiatry*, 148(2), 248–250.
- Brzeziński, J., Gaul, M., Hornowska, E., Jaworowska, A., Machowski, A., Zakrzewska, M. (2004). *Skala Inteligencji D. Wechslera dla Dorosłych. Wersja Zrewidowana – Renormalizacja*

- WAIS-R(PL). *Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Butowt, R., von Bartheld, C.S. (2020). Anosmia in COVID-19: Underlying mechanisms and assessment of an olfactory route to brain infection. *The Neuroscientist* Pobrano z: doi: 10.1177/1073858420956905 Epub ahead of print.
- Choiński, M., Gawron, N., Pluta, A., Sobańska, M., Egbert, A.R., Bieńkowski, P., ... Łojek, E. (2020). On the relationship between olfactory sensitivity and personality in HIV-seropositive and healthy men, *Current Psychology*, 39(3), 1063–1071.
- Choiński, M., Łojek, E. (2017). Zdolności węchowe – nowy obszar badań klinicznych w infekcji HIV. W: A. Pluta, E. Łojek, B. Habrat, A. Horban (red.), *Życie i starzenie się z wirusem HIV. Podejście interdyscyplinarne* (s. 263–278). Warszawa: Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego.
- Cohen, R.A., Harezlak, J., Schifitto, G., Hana, G., Clark, U., Gongvatana, A., ... Brown, M. (2010). Effects of nadir CD4 count and duration of human immunodeficiency virus infection on brain volumes in the highly active antiretroviral therapy era. *Journal of Neurovirology*, 16(1), 25–32.
- Corsi, P. (1972). Memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*, 34(2-B), 891.
- Doty, R.L., Hawkes, C.H., Good, K.P., Duda, J.E. (2015). Odor perception and neuropathology in neurodegenerative diseases and schizofrenia. W: R.L. Doty (red.), *Handbook of Olfaction and Gustation* (s. 403–451). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons.
- Doty, R.L., Laing, D. (2015). Psychophysical measurement of human olfactory function. W: R.L. Doty (red.), *Handbook of Olfaction and Gustation* (s. 227–260). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons.
- Dulay, M.F., Gesteland, R.C., Shear, P.K., Ritchey, P.N., Frank, R.A. (2008). Assessment of the influence of cognition and cognitive processing speed on three tests of olfaction. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(3), 327–337.
- Economou, A. (2003). Olfactory identification in elderly Greek people in relation to memory and attention measures. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 37(2), 119–130.
- Fernandez-Ruiz, J., Díaz, R., Hall-Haro, C., Vergara, P., Fiorentini, A., Nuñez, L., ... Alonso, M.E. (2003). Olfactory dysfunction in hereditary ataxia and basal ganglia disorders. *NeuroReport*, 14(10), 1339–1341.
- Finkel, D., Pedersen, N.L., Larsson, M. (2001). Olfactory functioning and cognitive abilities a twin study. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 56(4), 226–233.
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimage*, 62(2), 774–781.
- Haaland, K., Cleeland, C., Carr, D. (1977). Motor performance after unilateral hemisphere damage in patients with tumor. *Archives of Neurology*, 34, 556–559.
- Haehner, A., Rodewald, A., Gerber, J.C., Hummel, T. (2008). Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, 134(6), 621–624.
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G.M., Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(10), 1062–1067.
- Hornung, D.E., Kurtz, D.B., Bradshaw, C.B., Seipel, D.M., Kent, P.F., Blair, D.C., Emko, P. (1998). The olfactory loss that accompanies an HIV infection. *Physiology & Behavior*, 64(4), 549–556.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S.R., Pauli, E., Kobal, G. (1997). ‘Sniffin’ sticks’: Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39–52.
- Jaworowska, A. (2002). *WCST – Test Sortowania Kart z Wisconsin*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.

- Kovács, T. (2004). Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Research Reviews*, 3(2), 215–232.
- Larsson, M., Bäckman, L. (1993). Semantic activation and episodic odor recognition in young and older adults. *Psychology and Aging*, 8(4), 582–588.
- Larsson, M., Finkel, D., Pedersen, N.L. (2000). Odor identification influences of Age, gender, cognition, and personality. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 55(5), 304–310.
- Larsson, M., Nilsson, L.G., Olofsson, J.K., Nordin, S. (2004). Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: Evidence from a population-based study. *Chemical Senses*, 29(6), 547–554.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2005). *Test Płynności Figuralnej Ruffa (RFFT). Polska adaptacja i normalizacja. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2010). *Podręcznik do Kalifornijskiego Testu Uczenia się Językowego CVLT Deana C. Delisa, Joela H. Kramera, Edith Kaplan i Beth A. Ober. Polska normalizacja*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Łojek, E., Stańczak, J. (2012). *Kolorowy Test Połączeń, wersja dla Dorosłych, CTT. Podręcznik. Polska normalizacja*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British Medical Bulletin*, 27, 272–277.
- Murphy, C., Jernigan, T.L., Fennema-Notestine, C. (2003). Left hippocampal volume loss in Alzheimer's disease is reflected in performance on odor identification: A structural MRI study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(3), 459–471.
- Öberg, C., Larsson, M., Bäckman, L. (2002). Differential sex effects in olfactory functioning: The role of verbal processing. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(5), 691–698.
- Razani, J., Murphy, C., Davidson, T.M., Grant, I., McCutchan, A. (1996). Odor sensitivity is impaired in HIV-positive cognitively impaired patients. *Physiology & Behavior*, 59(4), 877–881.
- Rupp, C.I., Fleischhacker, W.W., Kemmler, G., Kremser, C., Bilder, R.M., Mechtcheriakov, S. ... Hinterhuber, H. (2005). Olfactory functions and volumetric measures of orbitofrontal and limbic regions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 74(2–3), 149–161.
- Savic, I., Gulyas, B., Larsson, M., Roland, P. (2000). Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron*, 26(3), 735–745.
- Stańczak, J. (2010). *MINIMENTAL – Krótka Skala Oceny Stanu Umysłowego (MMSE)*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Szepietowska, E.M., Gawda, B. (2011). *Ścieżkami fluencji słownej*. Lublin: Wydawnictwo UMCS.
- Wattendorf, E., Welge-Lüssen, A., Fiedler, K., Bilecen, D., Wolfensberger, M., Fuhr, P., ... Westermann, B. (2009). Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, 29(49), 15410–15413.
- Wilson, D.A., Chapuis, J., Sullivan, R.M. (2015). Cortical olfactory anatomy and physiology. W: R.L. Doty (red.), *Handbook of Olfaction and Gustation* (s. 209–223). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons.
- Yousem, D.M., Geckle, R.J., Bilker, W.B., Doty, R.L. (1998). Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes: Normative data across decades. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855(1), 546–555.

Abstract**Olfactory abilities, the brain structures and neuropsychological functions in HIV-infected individuals**

The topic of the current chapter is the relationships between olfaction and infection parameters, cognitive functioning and brain regional volume in HIV+ men. The analyzed sample included 47 men aged 24-75 years. Two olfactory functions, i.e. olfactory sensitivity and odor identification, were diagnosed. Neither of them correlated with the analyzed medical variables and age. Greater olfactory sensitivity was associated with better verbal memory and psychomotor skills, as well as greater volume of gray matter in both hemispheres and the left nucleus accumbens. Odor identification was associated with executive functions, working memory and psychomotor skills. The obtained results deepen the knowledge on the olfactory dysfunctions in the course of HIV infection.

Abstrakt**Zdolności węchowe a stan mózgu i funkcje neuropsychologiczne osób zakażonych HIV**

Tematem rozdziału są związki węchu ze wskaźnikami infekcji, funkcjonowaniem poznawczym i objętością struktur mózgowia u mężczyzn zakażonych HIV. Do analiz włączono wyniki 47 mężczyzn w wieku 24–75 lat. Diagnozie poddano wrażliwość węchu i identyfikację zapachów. Węch nie był skorelowany z wiekiem i analizowanymi zmiennymi medycznymi. Większa wrażliwość węchu wiązała się z lepszą pamięcią werbalną i sprawnością psychomotoryczną, a także większą objętością istoty szarej obu półkul oraz lewego jądra półleżącego. Zdolność identyfikowania zapachów powiązana była z funkcjami wykonawczymi, pamięcią roboczą i sprawnością psychomotoryczną. Otrzymane wyniki pogłębiają wiedzę na temat dysfunkcji zmysłu węchu w przebiegu infekcji HIV i ich znaczenia w diagnostyce.

Keywords: HIV infection, cognitive functions, olfactory functions, aging, brain regional volume, MRI

Słowa kluczowe: zakażenie HIV, funkcje poznawcze, funkcje węchowe, starzenie się, objętość struktur mózgowia, MRI

Podsumowanie i zakończenie

W monografii opisano wyniki badań programu naukowego HARMONIA, którego celem było poznanie stanu funkcji neuropsychologicznych, chemosensorycznych, struktur i czynności mózgu osób zakażonych wirusem HIV, skutecznie leczonych antyretrowirusowo. Poniżej podsumowujemy najważniejsze wyniki tego projektu, które, co należy mocno podkreślić, mają charakter pilotażowy i wymagają weryfikacji w dalszych systematycznych badaniach.

Kluczową rolę dla przedstawienia uzyskanych wyników ma specyfika osób zakażonych HIV (HIV+) oraz kontrolnych (HIV-), które udało się wyselekcjonować i przebadać. Do projektu zakwalifikowano osoby będące w dobrym bądź bardzo dobrym ogólnym stanie zdrowia fizycznego i psychicznego (w przypadku grupy HIV+ skutecznie leczone tzw. wysoce aktywną terapią antyretrowirusową HAART, pod stałą opieką medyczną), nieobciążone dodatkowymi czynnikami ryzyka, w dobrym stanie zdrowia w trakcie pomiarów, z wykształceniem minimum średnim, w większości aktywne zawodowo i społecznie.

Funkcje neuropsychologiczne

Pomiary neuropsychologiczne wykazały, że pomimo skutecznego leczenia HAART około 15% przebadanych osób HIV+ z grupy poniżej 40 roku życia oraz około 42% z grupy HIV+ powyżej 40 roku życia spełniało kryteria międzynarodowej klasyfikacji zaburzeń neuropsychologicznych dla zakażenia HIV (*HIV associated neurocognitive disorders* – HAND). Zaburzenia łagodne i umiarkowane charakteryzowały osoby młodsze HIV+, natomiast deficyty od łagodnych nawet po otępienne występowały u seniorów HIV+. Trudności widoczne były w wielu domenach poznawczych, głównie w odniesieniu do procesów uwagi i pamięci, szybkości psychomotorycznej, a także zdolności werbalnych. Wzorzec zaburzeń poznawczych osób HIV+ różnił się od wzorca deficytów typowego dla zakażenia HIV przed wprowadzeniem HAART. W porównaniu z grupą amerykańską HIV+ sprzed HAART, badaną przy zastosowaniu podobnych metod badawczych, próba polska nie wykazywała tak znaczącego spowolnienia psychomotorycznego oraz deficytów myślenia abstrakcyjnego. Uczestników badania zakażonych HIV charakteryzował niższy poziom nastroju i niższa jakość w porównaniu z odpowiednio demograficznie i socjoekonomicznie do-

braną grupą kontrolną. Wyższe oceny dla jakości własnego życia charakteryzowały osoby HIV+, które pracowały lub studiowały, w porównaniu z osobami HIV+ nieaktywnymi zawodowo. Okazało się jednak, że z czasem negatywne skutki życia z infekcją HIV mogą się kumulować i negatywnie odbijać na zadowoleniu z jakości życia.

Spośród zmiennych klinicznych związanych z przebiegiem zakażenia HIV kilka miało istotne znaczenie dla aktualnego stanu funkcji poznawczych u osób HIV+, w szczególności uwagi i pamięci roboczej. W skład tych ważnych zmiennych weszły: największy spadek odporności immunologicznej kiedykolwiek odnotowany u osoby HIV+, najwyższa wiremia kiedykolwiek odnotowana oraz aktualny poziom wiremii. Różne schematy leczenia w ramach HAART okazały się nie mieć istotnego związku ze stanem poznawczym osób HIV+.

Stan struktur mózgu

Analiza danych zebranych przy użyciu techniki rezonansu magnetycznego MRI wykazała, że u osób zakażonych HIV, które wzięły udział w projekcie HARMONIA, doszło do zmniejszenia objętości istoty szarej w licznych regionach korowych (wyspie, obszarach nadoczodołowo-czołowych) oraz podkorowych mózgu (jądrze ogoniastym i hipokampie). Na zmiany te istotny, niezależny wpływ miały zarówno czynnik wieku, jak i zakażenia HIV. Charakterystyka lokalizacyjna zmian w istocie szarej wynikająca z wpływu wieku okazała się jednak odmienna w obu grupach. U osób starzejących się bez zakażenia zmiany objętości istoty szarej były rozproszone. Natomiast u osób zakażonych HIV obniżona objętość istoty szarej dotyczyła głównie płatów czołowych oraz struktur podkorowych. Wynik ten wymaga weryfikacji w dalszych badaniach. Odnotowano trend w kierunku sumowania się negatywnych efektów wieku oraz zakażenia HIV w odniesieniu do redukcji objętości istoty szarej w środkowej części zakrętu obręczy, gałce bladej obustronnie, skorupie oraz korze nadoczodołowo-czołowej lewej półkuli mózgu. Ponadto wyniki badań neuropsychologicznych wykazały osłabienie procesów uwagowych oraz płynności poznawczej u osób zakażonych w porównaniu z grupą kontrolną.

W monografii przedstawiono wyniki badania stanu istoty białej mózgu z zastosowaniem metody anizotropii frakcjonowanej (FA), będącej miarą prawidłowości ukierunkowanych dyfuzyjnych ruchów cząsteczek wody. W omawianej próbie zmiany w FA miały istotny związek głównie z wiekiem. Im starsza osoba, tym niższe były wartości FA w istocie białej mózgu. Jednak w grupie HIV+ wyższym wartościom FA towarzyszyły: większa liczba komórek odpornościowych CD4, niższa wiremia HIV, krótszy czas od zakażenia oraz czas leczenia antyretrowirusowego. Odnotowano także zależność pomiędzy zmianami w FA a osłabieniem funkcji poznawczych.

W ramach programu HARMONIA analizowano także występowanie stanów zapalnych w istocie białej mózgu. Okazało się, że osoby zakażone HIV nie różniły się od osób kontrolnych pod tym względem. Zmiany zapalne w istocie białej były powiązane głównie z wiekiem, chociaż w grupie HIV+ związek ten okazał się silniejszy. Zaobserwowano, że większej liczbie i rozległości ognisk zapalnych w mózgu towarzyszyło większe osłabienie funkcji poznawczych i związek ten był również silniejszy u osób HIV+. Ponadto stwierdzono istotny efekt sumowania się negatywnego wpływu czynników HIV i wieku na płynność poznawczą (generowanie słów, figury, definiowanie pojęć) oraz liczbę i rozległość ogniskowych zmian zapalnych w wielu strukturach mózgu, w tym w płatach kory mózgu.

Stan czynnościowy mózgu

Wyniki omawianych badań wskazują, że funkcjonowanie spoczynkowej sieci czołowo-ciemieniowej podlega coraz większym zakłóceniom wraz z wiekiem u osób HIV+. Zmiany w aktywności spoczynkowej sieci czołowo-ciemieniowej współwystępują z zaburzeniami uwagi. Odnotowano pozytywny wpływ oddziaływań leków antyretrowirusowych na funkcje mózgowe, jak również poznawcze u osób powyżej 50 roku życia żyjących z wirusem HIV.

W ramach badań z wykorzystaniem techniki fMRI analizowano aktywność mózgową podczas testu angażującego pamięć semantyczną, wymagającego rozpoznawania znanych nazwisk. Odnotowano niewielkie zmiany w aktywności mózgu podczas wykonywania zadania poznawczego u osób HIV+ w porównaniu z badanymi HIV, które dotyczyły obniżonej siły aktywacji obszarów sieci czołowo-prążkowiowej. Zmiana ta okazała się także czynnikiem prognostycznym dysfunkcji wykonawczych.

Ostatnie badanie projektu HARMONIA dotyczyło pomiarów zdolności chemosensorycznych u osób zakażonych HIV. Wbrew wcześniejszym doniesieniom naukowym nie odnotowano istotnych deficytów węchowych u osób HIV+, niezależnie od wieku.

Podsumowując, dane z projektu HARMONIA świadczą o tym, że pomimo skutecznego leczenia HAART zakażenie HIV nadal jest niekorzystne dla zdrowia, w tym dla stanu struktur i funkcji mózgu, co ma szczególnie znaczenie w przypadku osób HIV+ w podeszłym wieku. Trudności neuropoznawcze współwystępują ze zmianami strukturalnymi mózgu. Problemom tym towarzyszą zaburzenia nastroju oraz subiektywne poczucie obniżenia jakości życia. Opisane powyżej wyniki badań z projektu HARMONIA wymagają dalszych weryfikacji na większej próbie, bardziej zróżnicowanej demograficznie i socjoekonomicznie. Zaprezentowane rezultaty należy traktować jako pilotażowe.

Jednak z uwagi na wykryte anomalie strukturalne i czynnościowe mózgu, dysfunkcje neuropsychologiczne oraz obniżoną jakość życia chorych powinny przyczynić się do nasilenia prac nad efektywnością leczenia i różnych form terapii, wczesną diagnostyką, profilaktyką, organizacją długoterminowej pomocy psychologicznej i społecznej w odniesieniu do populacji osób zakażonych HIV. Dane zebrane w tej książce mogą także stanowić źródło danych oraz inspiracji dla rozwoju badań oraz podejmowania działań w zakresie praktyki klinicznej w odniesieniu do pacjentów z innymi schorzeniami zakaźnymi mającymi wpływ na stan i funkcje mózgu, takimi jak na przykład obecnie zespół ostrej niewydolności oddechowej COVID-19 wywołany zakażeniem koronawirusem SARS-CoV-2.

Emilia Łojek

Indeks nazwisk

Indeksem objęto tekst główny wraz ze wstępem, podsumowaniem i przypisami.

- Abidin Anas Z. 150
Aktas Orhan 119
Al-Khindi Timour 22, 31
Anbary Khatereh 59
Ances Beau M. 51, 79, 80, 91, 133, 141, 142, 161
Anthony Iain C. 121
Appay Victor 39
Ashburner John 167
Ashton Eric 60
Aylward Elizabeth H. 77, 79
- Bäckman Lars 182, 183
Bader Armin 69
Bala Aleksandra 59
Banks William A. 39, 52
Bartheld Christopher S. von 181
Beaver Kevin M. 141
Becker James T. 8, 36, 50, 51, 80, 91, 119, 121, 142, 143
Bekele Tsegaye 60
Bell Jeanne E. 121
Biswal Bharat 139, 144, 145
Black Paul H. 119
Bornstein Robert A. 8, 9, 21, 23, 24, 30, 31, 36, 133
Brayne Carol 91
Bredesen Dale E. 77
Breeze Janis L. 120, 132
Brett Matthew 167
Brew Bruce J. 121
Brickman Adam M. 120
Brody David 183
- Brzeziński Jerzy 12, 27, 43, 82, 103, 123, 165, 186
Butowt Rafał 181
- Caldwell Jessica Z. 141
Calon Maëliss 114
Campsmith Michael L. 69
Cappa Stefano F. 30
Cardenas Valerie A. 38, 80
Carter Sherri L. 160
Castelo J. Mimi Boer 141
Cattie Jordan E. 38
Chan Micaela Y. 91
Chang Linda 112, 122, 133, 141
Chapuis Julie 193
Chelune Gordon J. 13, 63, 165
Choiński Mateusz 9, 181, 184, 185, 191
Cieślak Roman 60
Coban Hamza 52
Cocchi Luca 141, 151
Cohen Ronald A. 52, 79, 80, 191
Cohen Sheldon 60
Cole James H. 80
Conolly Eric J. 141
Cook Judith A. 60, 68
Corrêa a Diogo G. 79, 100, 112
Corsi Philip M. 12, 27, 42, 82, 84, 90, 102, 104, 123, 164, 168, 173, 186, 190
Costagliola Dominique 39
Crum-Cianflone Nancy F. 52
Cysique Lucette A. 38, 49, 51, 52, 99, 100, 111–114

- Damoiseaux Jessica S. 141, 151
 Davidson Arthur J. 69
 Davies Olubanke 98
 Dawes Sharron 36
 Dąbrowska Magdalena M. 97
 Deeks Steven G. 78
 Degroote Sophie 69
 Deichert Nathan T. 60
 Delis Dean C. 11, 123
 Desowska Adela 97
 Dosenbach Nico U.F. 140, 141, 145, 151
 Dosenbach Ronny A.T. 140, 141, 145, 151
 Doty Richard L. 181, 182
 Douville Kelli 162, 166
 Du Plessis Stéfán 141, 161, 167, 173
 Dulay Mario F. 183

 Eaton William W. 14
 Economou Alexandra 183
 Egbert Anna R. 9, 139, 144, 145, 147, 162
 Ehrlich Stefan 120
 D'Elia Louis F. 12, 123
 Ellis Ronald J. 21, 31, 39
 Ene Luminita 50
 Ernst Thomas 141, 174

 Fanjiang Gary 11
 Fernandez-Ruiz Juan 185
 Finkel Deborah 182, 183
 Fischl Bruce 188
 Flowers Calvin H. 120
 Fogel Gary B. 160
 Folstein Marshal F. 11
 Folstein Susan E. 11
 Fox Michael D. 139, 140
 Fratiglioni Laura 60
 Furmanek Mariusz I. 124

 Gannon Patrick 36
 Gathe Joseph C. 59
 Gawda Barbara 27, 44, 83, 103, 165, 186
 Gawron Natalia 8, 9, 35, 39, 44, 81, 97, 133

 Gelman Benjamin B. 52
 Gendelman Howard E. 7
 Gongvatana Assawin 100, 112
 Goodkin Karl 37
 Grant Igor 21, 30
 Gray Lahlan R. 159, 160
 Griffin John W. 30
 Gruszczyńska Ewa 60

 Haaland Kathleen York 13, 83, 103, 123, 165, 186
 Häcker Franke E.K. 141
 Haehner Antje 183
 Hagmann Patric 140
 Hakkers Charlotte S. 91, 150, 161, 173, 174
 Hammoud Dima A. 161
 Hampstead Benjamin M. 174
 Havlik Richard J. 142, 150
 Hayes Andrew F. 44
 Haynes Becky I. 100, 101
 Heaton Robert K. 12, 13, 21–23, 31, 37, 79, 90, 100, 112, 123, 151, 160, 165, 173
 Hedner Margareta 182, 183, 193
 Herzyk Anna 134
 Heuvel Martijn P. van den 140
 Hlebowicz Maria 97
 Hogan Michael J. 8
 Holt John L. 52, 78, 80, 91
 Hong Suzi 39, 52
 Horban Andrzej 8, 39
 Hornung David E. 184
 Hulshoff Pol Hilleke E. 140
 Hummel Thomas 182
 Huynh Van-Anh N. 14

 Iglesia-Vaya Maria de la 140
 Ipser Jonathan C. 141, 143

 Jakubowska Maria Agnieszka 9, 119, 123
 Janssen Marloes A.M. 79
 Jaworowska Aleksandra 12, 26, 43, 82, 103, 123, 165, 186
 Jia Huanguang 69

-
- Johnson Tory P. 120, 121
 Joska John A. 22
- Kallianpur Kalpana J. 119
 Karpiak Stephen E. 142
 Kelly Michelle E. 15, 60
 Kelly Sara 15, 60
 Knysz Brygida 121
 Koffler Sandra P. 174
 Korallnik Igor J. 7
 Kovács Tibor 191
 Koziara Karolina 14, 63, 146, 165
 Kuhn Taylor 91, 101, 112, 113
 Küper Michael 78, 79, 119
- Lackner Andrew A. 80
 Laing David G. 181, 182
 Larsson Maria 182, 183, 193
 Lee Megan H. 140
 Lehman Ralph A.W. 13
 Lentz Margaret R. 98
 Letendre Scott L. 121
 Levine Andrew J. 8, 121
 Levy Robert M. 77
 Lezak Muriel D. 13, 123
 Li Hong-Jun 78, 98–100, 114, 158
 Li Rui-Li 98–100, 114, 158
 Li Yu 78
 Liebermann Daniela 174
 Liu Dan 78, 151
 Liu Ying 78
 Liu Zhibo 78
 Long Xiaojing 91
 Longstreth William T. 120, 132
 Lyketsos Constantine G. 60
- Łojek Emilia 8, 9, 11–15, 21, 23, 24, 26, 27, 31, 36, 39, 42–44, 59, 63, 64, 77, 82, 83, 102, 103, 119, 123, 133, 134, 139, 144, 164, 165, 181, 184–186, 191, 200
- Maki Pauline M. 141
 Marder Karen 30
 Martin Alex 21, 30
- Martin Jeffrey 142
 McDonnell Jeffrey 52
 McMurtray Aaron 119, 121, 132, 133
 Meade Christina S. 141
 Melrose Rebecca J. 161
 Menon Vinod 140
 Mindt Monica Rivera 13
 Mohammed Solomon A. 59
 Moseley Michael 113
 Muñoz-Moreno José A. 38, 39
 Murphy Claire 183, 193
- Nakashima Allyn K. 69
 Nath Avindra 79, 80, 120, 121, 160
 Navia Bradford A. 21
 Nguchu Benedictor A. 151
 Nielson Kristy A. 162
 Nir Talia M. 99, 113
 Nojomi Marzieh 59
- O'Connor Erin E. 78, 79
 Öberg Christina 183
 Ogishi Masato 38
 Ortega Mario 79, 141, 143, 147, 150
- Pardi Norbert 8
 Paul Robert H. 112
 Pedersen Nancy L. 182, 183
 Persson Leif 60
 Pfefferbaum Adolf 38
 Pluta Agnieszka 8, 9, 77, 81, 121, 142, 144, 159
 Poldrack Russell A. 140
 Porter Frederick W. 8
 Portilla Irene 100
 Portilla Joaquin 100
 Powęska Joanna 9, 159, 162
 Price Richard W. 21
 Prins Niels D. 120
- Qi Yu 79
- Radloff Lenore S. 146
 Ragin Ann B. 78, 100
 Raichle Marcus E. 139, 140

- Ranjbar Mitra 59
 Rao Stephen M. 162, 167
 Rao Vasudev R. 36
 Razani Jill 184, 185
 Reger Mark 160
 Riley Jeffrey D. 174
 Ritchie Stuart J. 91
 Rodiek Tim 8, 21, 23
 Rubin Leah H. 97, 111
 Ruff Ronald M. 12, 123
 Rupp Claudia I. 193
 Rzesutek Marcin 60

 Sacktor Ned C. 8, 38, 51, 121, 122, 133
 Saloner Rowan 100, 111
 Sanford Ryan 52, 79
 Savic Ivanka 182
 Sax Paul E. 59
 Schweinsburg Alecia D. 141
 Schweinsburg Brian C. 141
 Scott James C. 37
 Seidenberg Michael 162
 Seider Talia R. 38, 39, 51, 52, 80, 134
 Sęk Helena 60
 Sheppard David P. 52
 Shimony Joshua S. 140
 Simoni Samanta 49, 50
 Smith Stephen M. 140
 Smyser Christopher D. 140
 Sobańska Marta 9, 59, 77, 159, 162
 Sosnowski Tytus 165
 Spudich Serena 36
 Stańczak Joanna 11, 12, 14, 26, 27, 42, 43, 82, 83, 102, 103, 123, 164, 165, 186
 Stout Julie C. 77
 Strain Jeremy F. 99, 112
 Su Tanja 98, 99, 112
 Suchacz Michał 60
 Sugarman Michael A. 161
 Sullivan Regina M. 193
 Summers Mathew J. 174
 Sundermann Erin E. 141
 Supekar Kaustubh 140

 Szepietowska Ewa Małgorzata 13, 27, 44, 83, 103, 165, 186
 Szymańska-Kotwica Bogna 8, 35, 39, 97

 Tate David F. 60, 68, 120, 121, 133
 Thoits Peggy A. 60
 Thomas Jewell B. 142, 143, 150
 Towgood Karen J. 50, 78, 80
 Tran Bach Xuan 60, 68
 Treisman Glenn J. 151
 Trickey Adam 159
 Tyler Kenneth J. 7

 Uddin Lucina Q. 140
 Underwood Jonathan 91

 Valcour Victor G. 51
 Vance David E. 36
 Vandijck Dominique M. 69
 Vazquez-Justo Enrique 35
 Veazey Ronald S. 80
 Villar Giuseppe 30
 Vogelaers Dirk 69
 Volberding Paul 142
 Volz Lukas J. 113
 Vyavaharkar Mehda 60

 Wallace Deshira D. 14
 Wallace Erica J. 114
 Wallesch Claus W. 30
 Wang Bo 99
 Wang Xue 141, 147
 Warnke David 159
 Watson Christa 98, 122, 132, 133
 Wattendorf Else 183
 Wechsler David 123
 Weissman Drew 8
 Williams Janet B. 27
 Wilson Donald A. 193
 Wolak Tomasz 9, 77, 97, 98
 Woodard John L. 162, 167
 Woods Steven P. 160, 173
 Wright Patrick W. 79, 99
 Wu Minjie 122, 132, 133

Yoshita Mitsuhiro 120
Yotsuyanagi Hiroshi 38
Yousem David M. 183

Zakzanis Konstantine K. 22
Zalesky Andrew 140
Zayyad Zaina 36

Zhang Dongang 139
Zhang Yu 120
Zhao Jing 160
Zhou Fei 7
Zhu Tong 98, 112
Zuelsdorff Megan L. 15

Interdyscyplinarny opis funkcjonowania poznawczego i emocjonalnego osób zakażonych wirusem HIV leczonych według najnowszych standardów światowych. Autorzy podsumowują wyniki wieloletnich pionierskich w Polsce badań nad wpływem starzenia się na funkcje poznawcze i chemosensoryczne w przebiegu infekcji HIV, charakteryzując funkcjonowanie neuropsychologiczne badanych osób HIV+ oraz analizując stan struktur i aktywność mózgu w odniesieniu do funkcji neuropsychologicznych i chemosensorycznych uczestników projektu.

Książka przeznaczona jest dla psychologów klinicznych, lekarzy, pedagogów zajmujących się zakażeniem HIV i chorobami neuroinfekcyjnymi, a także dla studentów, pracowników socjalnych i osób chcących specjalizować się w pomocy takim chorym i ich bliskim.

Monografia jest [...] doskonałym przykładem wielośrodkowej współpracy specjalistów różnych dziedzin na rzecz poznawania mechanizmów HIV, a w efekcie przykładem możliwości tworzenia zespołów diagnostyczno-terapeutycznych adresowanych do tej grupy chorych. Nie bez znaczenia jest bardzo precyzyjny sposób narracji trudnych, bo często specjalistycznych treści. Są one uporządkowane, zawierają dodatkowe wyjaśnienia i klarowne wnioski.

z recenzji dr hab. Małgorzaty Szepietowskiej, prof. UMCS

W monografii prezentowane są zagadnienia doniosłe, wpisujące się w nurt światowych badań. Przedstawione wyzwania i niepokoje [...] pokazują głęboko humanistyczne, nacechowane wielką troską podejście Autorów zarówno do chorych, jak i rzetelnej diagnostyki i ewentualnej rehabilitacji neuropsychologicznej. Cały Zespół ma do tego wysokie kompetencje osobowościowe, a także świetny warsztat badawczy.

z recenzji prof. dr hab. Marioli Bidzan

ISBN 978-83-235-5078-5



www.wuw.pl



LAT
WYDAWNICTWO
UNIWERSYTETU
WARSZAWSKIEGO