

گزارش نهایی

عنوان طرح:

آنالیز فعالیت اینفلمازوم ها در بیماران آلوده به ویروس HIV با اختلالات شناختی.

مجری طرح: دکتر مینو محرز

همکاران طرح : الهام مظاهری تهرانی، سید احمد سید علینقی ، وحید نجاتی ، آندره آکوسساریتزا، میلنا نازی ، مریم شریفیان

محل اجرا : مرکز تحقیقات ایدز ایران و دیپارتمان ایمنولوژی دانشگاه علوم پزشکی مدنا و رجیو املیا ، مدنا ، ایتالیا، دیپارتمان روانشناسی دانشگاه شهید بهشتی

تاریخ شروع مطالعه: 95/10/1

تاریخ خاتمه : 97/3/30

فصل اول

بیان مسئله :

ویروس نقص سیستم ایمنی (HIV) سلولهای ایمنی بدن را عفونی و فعال می سازد. فعالیت ایمنی ذاتی بدن پس از عفونت باعث التهاب سلولهای مغز و مرگ نورونهای آن شده که این موضوع با اختلالات نورولوژیکی همراه است. القا اینفلمازوم ها باعث شکسته شدن و آزاد شدن $IL-1\beta$ و $IL-18$ از طریق کاسپاز 1 می شود که متعاقب آن بیماریهای التهابی فراوانی را موجب می شود. اما مارکر ها و اجزای اینفلمازوم ها متفاوت و در هر التهابی بطور متفاوتی افزایش یا کاهش می یابد. از آنجایی که اختلالات نوروکاگنتیو یک مسئله مهم در بیماران مبتلا به ایدز است بطوریکه بین $1/3$ و $2/3$ افراد مبتلا به ایدز این اختلالات را تجربه می کنند. کمتر گزارشی به بررسی و اهمیت آنالیز اجزای اینفلمازوم ها در بیماران +HIV که NCI هستند پرداخته است ، مخصوصا بیمارانی که دچار HIV Associate HAND (Neurocognitive Disorder) هستند.

بررسی متون :

- جدیدترین مطالعه مرتبط مربوط به Nasi et al منتشر شده در سال 2015 است. بر اساس این مطالعه ، از 20 بیمار +HIV که تحت درمان رترو ویروسی بودند و به مدت 10 ماه کاهش ویرال لود داشتند، مطالعه جهت بررسی مارکرهای اینفلمازوم با استفاده از PBMC بیماران و با تکنیک RT-PCR انجام گرفت . در این مطالعه 16 mRNA ژن کوانتی فای شدند. نتیجه اینطور حاصل شد که بیماران مبتلا به +HIV بطور معنی داری کاهش mRNA پروتین میتوکندریال NLRX1 را نشان دادند که نقش اصلی را در تنظیم مرگ سلولی بازی می کنند. همچنین تفاوتی در بیان اجزای اینفلمازوم ها مشاهده نگردید که البته یک همبستگی پیچیده می باشد، نتایجی که از این مطالعات حاصل شد، نشان می دهد که عفونت HIV و یا فعالیت های ایمنولوژیکی مزمن در ماشین نسخه برداری ایمنی ذاتی تاثیر نمی گذارد که بتواند التهاب را در سطوح مختلف تحریک کند.

- مطالعه دیگری در بارسلونای اسپانیا برای غربالگری از 331 بیمار مبتلا به HIV شامل 52 بیمار با روش درمان معمولی و ساده (treatment naive) و 279 بیمار که از نظر مقاومت دارویی آنتی رترو ویروسی تحت بررسی (treatment-experienced patients) جهت بررسی اختلالات نوروکاگنتیو انتخاب شدند که دارای اطلاعات دموگرافیک و کلینیکی کاملی بودند. در میان گروه اول 50% دارای ANI و 50% دارای MND بودند و 52% بطور کلی شکایات دارای اختلالات شناختی داشتند. به همین ترتیب در گروه دوم ، 53% ANI ، 46% MND و 1% HAD داشتند و در صد اختلال علوم شناختی در آنها 53% بود.

- مطالعه جالب دیگری که در سال 2014 توسط جان والش و همکارانش انجام شد . بر اساس این مطالعه ویروس HIV با تحریک سیستم ایمنی و آزاد سازی اینترلوکین 8 و کاسپاز 1 موجب فعالیت اینفلمازوم ها به خصوص NLRP3 در میکروگلیا مغز شده . این مدیاتور اینفلمازوم نقش فراوانی در Lentivirus-induced brain disease ایفا می کند که بطور مفصل در این مقاله بحث شده است.

فصل دوم

اهداف اصلی طرح :

مطالعه و بررسی بیان مارکرهای اینفلا مزوم در بیماران HIV+ با اختلالات شناختی ،
Neurocognitive Impairment

اهداف فرعی :

-تعیین فراوانی اختلالات شناختی در بیماران مبتلا به ایدز یا عفونت ویروس ایدز
-Assessment یا ارزیابی و تهیه مدل کلاسیکی از اختلالات شناختی بیماران مبتلا به HIV در ایران
-تعیین اختلالات شناختی در بیماران آلوده به ویروس HIV غیر معتاد
-ترجیحا بیماران مبتلا به ویروس ایدز که معتاد نیز هستند در مطالعات این پروژه قرار نمی گیرند زیرا
ایجاد Bias می کند.

اهداف کاربردی طرح:

- بررسی حوزه های شناختی - عصبی Neurocognitive آسیب دیده در بیماران مبتلا به ایدز و عفونت
HIV-1
-بررسی و مطالعه مارکرهای اینفلمازوم ها در افراد HIV+ که داروهای آنتی رتروویروسی دریافت می
کنند.
-بررسی حوزه های شناختی - عصبی Neurocognitive آسیب دیده در بیماران مبتلا به ایدز و عفونت
HIV-1 .
-بررسی و مطالعه مارکرهای اینفلمازوم ها در افراد HIV+ که داروهای آنتی رتروویروسی دریافت می
کنند.

فرضیات یا سوالات پژوهش (باتوجه به اهداف طرح) :

آیا آسیب حوزه های شناختی - عصبی Neurocognitive در بیماران مبتلا به ایدز و عفونت HIV-1 با بیماری (ایدز و عفونت HIV-1) همبستگی دارد؟

آیا بیان مارکر های اینفلا مزوم ها در افراد HIV+ با Neurocognitive Impairment در مقایسه با افراد HIV+ بدون اختلال متفاوت است؟

آیا بیماران HIV ایرانی که دارای Nadir CD4 count هستند اختلال مغزی همراه با عفونت ویروس ایدز را نشان می دهند؟

اینطور فرض می شود که $II\beta$ و NRP3 که در طی عفونت میکروگلیا توسط HIV افزایش می یابد ، بنابراین سوال ما اینطور مطرح می گردد که آیا برای کسانی که دچار NCI و HIV+ هستند کدام مارکر اینفلامزوم که در مونسیت ها ترشح می شوند. بیشتر بیان می شوند؟

آیا تفاوتی در بیماران Naive با بیماران Treatment experienced ایرانی در داشتن اختلالات شناختی تفاوتی است؟

ملاحظات اخلاقی :

در یافت رضایت کتبی از بیماران مبتلا به HIV یا سرطان حاصل از ایدز یا قیم آنها. هر دو فرم 1 و 2 اخلاق تکمیل و ضمیمه گردیده است.

محدودیت های اجرایی طرح و روش کاهش آنها :

اولین محدودیت متقاعد کردن بیماران HIV+ به همکاری جهت انجام تست های شناختی - عصبی و کاهش ترس ها و مقاومت های آنان است. برای نیل به این هدف و نیز افزایش انگیزه و التزام. مشارکت در طرح ، مصاحبه اولیه (pre-talk) ضرورت دارد. دومین محدودیت حمل پلاسماهای بیماران به ایتالیا است که مسئولین محترم در تسهیل حمل نمونه بطور امن و بی خطر می توانند کمک های لازم را به مجری طرح ارائه نمایند.

روش مطالعه:

آزمون گیرنده تست های نرم افزاری که شامل - NBR1 - GO No GO- ویسکانسین ، است و دو پرسشنامه کاغذی شامل پرسشنامه توانایی های شناختی: طراحی و بررسی خصوصیات روانسنجی ، آزمون موکا ، IHDS ، تست اضطراب و افسردگی را بصورت فردی از بیماران اخذ می نماید.

- برای هر بیمار پرونده ای تشکیل می گردد که تمام کرایتری های داخلی و خارجی را شامل گردد (بر اساس لیست Inclusion criteria and Exclusion criteria .

- نرم افزار های نوروکاگنتیو خریداری می شود و نصب می گردد. (Visconsin- GO No GO-) (NBR1

- آموزش های لازم جهت انجام تست از بیماران توسط محقق کسب می گردد و مطالعات Professional برای انجام تست درست انجام می گیرد.

آنالیز:

از بیماران تست های مختلف کامپیوتری و کاغذی صورت می گیرد و در حضور دانشیار علوم شناختی آنالیز می شود.

- از تمام بیماران HIV+ ، تست های نوروکائیتو صورت می گیرد. سپس از بیمارانی که HIV+ و اختلال شناختی داشته باشند آزمایشات تکمیلی مانند وایرال لود، شمارش CD4 و جداسازی مونوسیت و تهیه cDNA انجام می گیرد.

-cDNA تمام بیماران با اختلال شناختی و بدون اختلال شناختی تهیه می شود و همراه با پلاسمای آنها به ایتالیا انتقال داده می شود جهت آنالیز های اینفلامازوم های

IFN- γ /IL-7A/TNF- α و سیتوکاین های IL-Beta/ AIM2/IL-18/NAIP/NLRP3/PYCARD
IL-1b/IL-13/IL6

-در آزمایشگاه دانشگاه مدنا مارکهای اینفلامازوم بررسی می شود و با تست graph test یا EXCeLL ارتباط و همبستگی مارکهای اینفلامازوم و تمام علائم علوم شناختی بررسی می شود.

فصل سوم

یافته های طرح :

از دیماه سال 95 لغایت اردیبهشت 96 از تمام بیماران مبتلا به HIV حاضر در مرکز مشاوره بخش عفونی بیمارستان امام خمینی، که واجد شرایط مطابق با پروپوزال بودند، پس از امضای رضایت نامه و پر کردن فرم های دموگرافیک تست های نوروکاگنتیو و نمونه گیری به عمل آمد. تست ها مشتمل بر تست های مدادی- کاغذی به نامهای: مونترال ، توانایی شناختی، TMT-A ، افسردگی ، اضطراب، خواندن ذهن در چشم بودند. تست های کامپیوتری نیز به نامهای : ویسکانسین ، برو- نرو و ان-بک که هر کدام از هر دو تست های کاغذی و کامپیوتری یک یا دو دومین مغزی را ارزیابی می کند و بطور میانگین بیمار برای انجام تست ها 50-60 دقیقه زمان مصرف می کند. بعلاوه پژوهشگر حدود 10 دقیقه زمان مصرف کرد تا بیمار از نظر روحی آماده شود و به پژوهشگر اعتماد کند. بعلاوه، مطابق با استاندارد های بین المللی HAND ، تست های IHDS و mIHDS نیز برای بیماران اجرا شد تا بتوان بیماران را از نظر تقسیم بندی های اختلالات علوم شناختی شامل: ANI ، MND ، HAD ، شناخت و میزان شیوع آنها را بررسی کرد.

از 97 بیمار مراجعه جهت اجرای تست ها 59 نفر جنس مرد ، 36 نفر زن. با محدوده سنی 21 سال تا 60 سال. بعلاوه، از میان این 96 بیمار، 9 نفر هموسکثوال مرد و 2 نفر ترانس نیز در این پژوهش شرکت نمودند.

از نظر سطح تحصیلات 6 نفر بی سواد و یا سطح اولیه ابتدایی ، 38 نفر سطوح راهنمایی و دبیرستان. 29 نفر دیپلم و 23 نفر فوق دیپلم تا دکترا.

مدت زمان ابتلا (تشخیص عفونت) بیماران ذکر شده از 3 ماه تا 30 سال بود و بیماران بر حسب شمارش CD4 Nadir که در صورتیکه کمتر یا مساوی 200 باشند واجد شرایط دریافت داروهای آنتی رترو ویروسی می شوند. لذا مطابق با اطلاعات دموگرافیک آنها ، 90 نفر در گروه Treatment experienced و 6 نفر Naiive (عدم دریافت دارو) می باشند.

15 نفر دارای عفونت همزمان با HCV و 81 نفر HCV negative بوده.

اطلاعات کامل تر از تست های نوروشناختی و اطلاعات دموگرافیک در جداول 1 و 2 (1و2) و 3 مشخص است.

Table 1. Performed NP tests according to evaluate seven NP domains recommended for HAND assessment

Neuropsychological Domains/Battery	Neuropsychological tests
Attention/working memory	WCST ^a , N-back
Information processing speed	TMT-A ^b , IHDS ^c
Abstraction/ executive	WCST. Go-no-go
Verbal/ Language	MoCA ^d
Memory (learning recall), sensory perceptual and motor skills	MoCA, IHDS

a: WCST; Wisconsin Card Sorting Test, **b:** TMT-A; Trial Making Test-A, **c:** IHDS; International HIV Dementia Scale **d:** MOCA; Montreal Cognitive Test

Table 2-1. Characteristics of HIV positive patients attending in the VCT center, Tehran, Iran (2016-2017)

Variables	Mean (SD)	Minimum	Maximum
Age; years	36.65 (8.87)	18	60
Education; years	10.74 (4.17)	0	20
Time on current ART regimen; months	50.96 (56.28)	0	384
CD4 T cell count, mean (SD); cells/ml	536.47 (254.24)	50	1195
Nadir CD4 T cell count; cells/ml	231.03 (217.35)	8	1020
Cognitive complain scores	79.80 (18.85)	39	125

Table 2-2. Quantitative variables of HIV positive patients attending in the VCT center, Tehran, Iran (2016-2017)

Gender	Number (%)
Men	56 (60.2)
Women	35 (37.6)
Transgender	2 (2.15)
Education	
<=12 years	68 (73.1)
>12 years	25 (26.9)
Time since HIV diagnosis	
<= 5 years	38 (41)
> 5 years	55 (59)
Treatment status	
Treatment naïve patients	5 (5.4)
Treatment experienced patients	88 (94.6)
ART interruption patients	7 (7.5)
Suppressed viral load	68 (73.1)
Co-infected with HCV	15 (16.1)
Receiving mild antidepressants	25 (26.9)
Standardized depression score	
BDI (0-9)	13 (14)
BDI (9-15)	49 (52.7)
BDI (> 15)	31 (33.3)
Cognitive complains	43 (46.2)
Total among HIV patients	71(76.36)
HAND positive (Overlap)	47 (50.53)
HAND negative	24 (25.8)

از نظر نتایج تست های علوم شناختی ذکر شده در بالا نتایج به شرح زیر می باشد:

تست کاغذی مونترال (موکا) : 60 نفر از 96 بیمار نمره مساوی و زیر 26 را کسب نمودند و 36 نفر بالای نمره 26 تا 30 را کسب کردند.

تست TMT-A : 23 نفر در زمان زیر 50 ثانیه و 73 نفر با زمانهای طولانی یعنی از 50 ثانیه تا 2 دقیقه تست را حل نمودند.

تست افسردگی: 46 نفر دارای نمرات خفیف تا شدید افسردگی و 51 نفر بدون این علائم یعنی نمره زیر 18 را کسب نمودند.

از نظر تست IHDS 83 نفر از 96 بیمار نمرات مساوی و زیر 10 را کسب کرده و 13 نفر نمرات بالای 10. به عبارت دیگر 83 نفر در کل بایستی از نظر داشتن اختلالات بیشتر بررسی شوند.

از نظر تست mIHDS ، تنها 52 نفر از 96 بیمار تست را اجرا کردند و از 52 نفر ، 42 نفر نمره زیر 7.5 و 10 نفر بالای 7.5 را کسب نمودند.

Table 3. Results of NP tests of HIV positive patients and the control group in the VCT center, Tehran, Iran (2016-2017). *significantly different

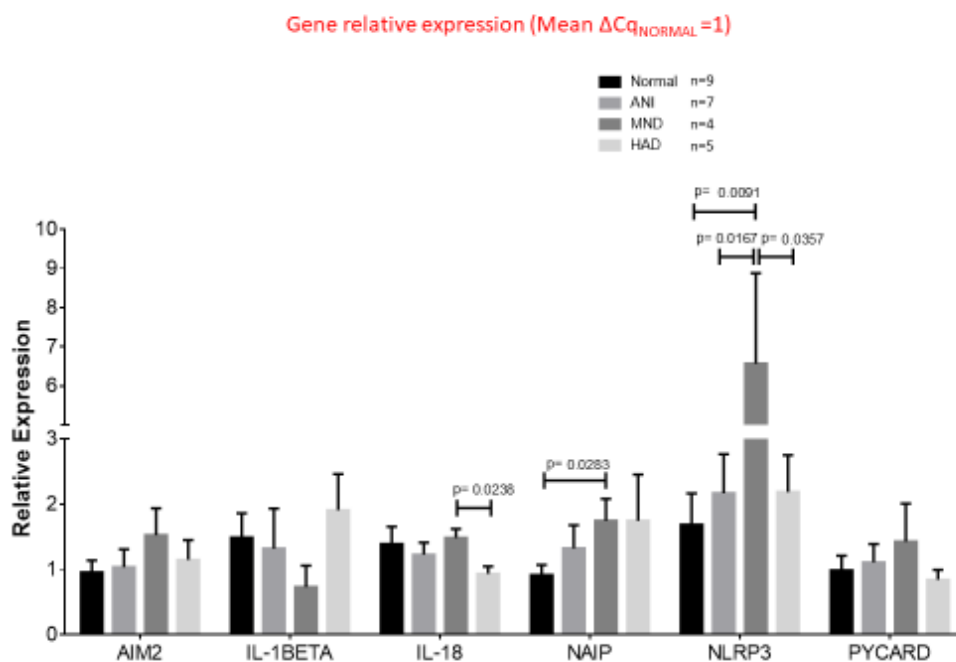
NP tests	Patients N=93 Mean (SE)	Control N=336 Mean (SE)	P-Value
WCST			
Preservation errors	18.67 (0.84)	19.28 (0.42)	0.501
Cluster completed	2.90 (0.10)	3.02 (0.06)	0.331
N-back			
True answers	20.67 (0.58)	23.77 (0.24)	<0.001*
Go/No Go task			
True numbers	21.69 (0.37)	21.66 (0.21)	0.940
TMT-A			
efficient >78"	60.73" (22)	50" (13.63)	.0.01*
MoCA			
Range	12-29	-	-
Mean cut off	22.76 (4.79)	-	-
IHDS			
Range	4-12	-	-
Mean cut off	8.72 (1.68)	-	-

نتایج بررسی شیوع اختلالات نورو شناختی در بیماران مبتلا به ویروس ایدز بصورت جدول 4 مشخص است.

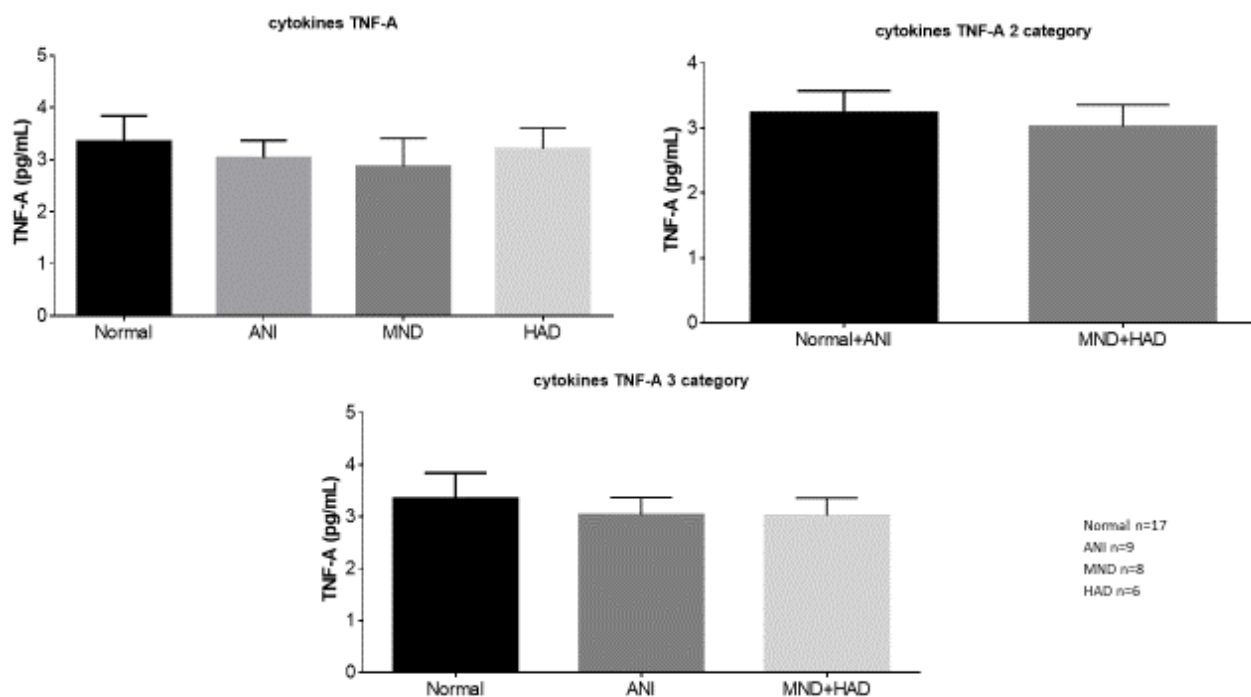
Table 4. Factors Associated with HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND) among people living with HIV, Tehran, Iran (2016-2017)

	HAND		OR (95% CI)*	p-value
	No	Yes		
Gender				
Male	29	28	1	0.631
Female	16	19	1.2 (0.5-2.9)	
Education				
<=12 years	29	39	1	0.034**
>12 years	17	8	0.3 (0.1-0.9)	
Age				
<=40 years	36	32	1	0.271
>40 years	10	15	1.69	
Duration of HIV-infection				
<=5 years	25	13	1	0.010**
>5 years	21	34	3.11 (1.3-7.4)	
HCV co-infection				
No	36	37	1	0.512
Yes	6	9	1.5 (0.5-4.5)	
Nadir CD4 cell count				
<=200	19	29	1	0.047**
>200	27	18	0.4 (0.19-0.8)	
Current CD4 cell count				
<=200	3	7	1	0.247
>200	33	33	0.4 (0.1-1.8)	
Transmission Mode				
IDUs	11	16	1	0.85
Sexual contact	32	24	0.92 (0.36-2.32)	
other	3	7	1.60 (0.34-7.60)	
BDI				
Down	28	19	1	0.045**
up	18	28	2.3 (1.1-5.3)	
Viral load				
Undetectable	37	31	1	0.087
detected	4	10	2.98 (0.85-10.45)	

همچنین از نظر پاسخ های سایتوکاین و بیان ژنهای اینفلمازوم نتایج بصورت چارت های آماری زیر نشان داده می شود.



شکل 1: بیان ژنهای اینفلامازوم در بیماران مبتلا به ویروس ایدز با اختلالات شناختی



شکل 2: بیان سایتوکاین ها در 40 بیمار مبتلا به ویروس ایدز با وضعیت اختلالات شناختی و نرمال

فصل چهارم

بحث:

با توجه به نتایج ارائه شده در بالا ، و با توجه به نتایج آنالیز های آماری داده ها ، اکثریت بیماران از نقطه نظر دومین های توجه ، حافظه کاری، تفکر انتزاعی و سرعت پروسسینگ اطلاعات دچار مشکلات شناختی بوده . لذا با توجه به اینکه هدف ما تعیین فراوانی اختلالات ANI ، MND و HAD در مجموع 60 نفر از 96 بیمار ست . داده های آماری ما کاملا کافی جهت آنالیز و تعیین فراوانی این افراد می باشد که شامل : از 96 بیمار 29 نفر ANI و 22 نفر MND و 9 نفر HAD است. تشخیص و تعیین این تمایزات بر حسب تفاوت انحراف معیار از میانگین تست ها در افراد سالم دارد و در ژورنال آکادمی نورولوژی امریکا بطور مفصل بیان شده و رفرنس می باشد.

از نظر شیوع اختلالات شناختی در ایران شبیه امریکای شمالی و اروپای مرکزی می باشد. و از نظر بیان ژنهای اینفلامازوم . بیان ژنهای ذکر شده تنها در ژن NLRP3 که از دخالت کننده های اصلی اینفلامازوم است در بیماران دچار شدت اختلالات شناختی بیشتر است و قابل توجه است و با اینحال نیاز به تحقیقات بیشتر بر روی نمونه های بیشتر است.

نتیجه گیری:

اختلالات شناختی در بیماران دچار ایدز و حامل ویروس ایدز بسیار اهمیت دارد و با توجه به اجرای این پروژه ما می تواند الگویی برای محققان در آینده باشد تا وضعیت HAND-subgroup , HAND را در بیماران بررسی کنند. در کنار اینکه رسیدگی به تحقیقات ایمونولوژیکی نیز دارای اهمیت فراوانی است.

تقدیر و تشکر:

این طرح با حمایت مالی بنیاد ملی نخبگان انجام شده است ، بدین وسیله تشکر و قدر دانی می نمائیم. همچنین از پرسنل مرکز تحقیقات ایدز ایران ، دانشگاه علوم پزشکی تهران و همکاران عزیز در باشگاه یاران مثبت کمال تشکر را داریم.

فهرست منابع

1. Berger JR, Brew B. An international screening tool for HIV dementia. *AIDS*. 2005;19:2165–6.
2. Farinpour R, Miller EN, Satz P, et al. Psychosocial risk factors of HIV morbidity and mortality: findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003; 25:654–70.
3. Garvey L J, Yerrakalva D, Winston A. Do cerebral function test results correlate when measured by a computerized battery test and a memory questionnaire in HIV-1 infected subjects? *J Int AIDS Soc* 2008; 11: P301.
4. Garvey LJ, Yerrakalva D, Winston A. Correlations between computerized battery testing and a memory questionnaire for identification of neurocognitive impairment in HIV type 1–infected subjects on stable antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009; 25:765–9.
5. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 45:174–82.
6. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR JR, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010; 75(23):2087-96
7. Albert SM, Weber C, Todak G. An observed performance test of medication management ability in HIV: relation to neuropsychological status and adherence outcomes. *AIDS Behav*. 1999; 3: 121–8.
8. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *Aids*. 2007; 21(14):1915-21.
9. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva 2013.
10. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007; 69:1789–99.
11. Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, et al. HIV-associated neurocognitive disorder — pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016 April;12(4): 234–248
12. Muñoz-Moreno JA, Pérez-Álvarez N, Muñoz-Murillo A, et al. Classification Models for Neurocognitive Impairment in HIV Infection Based on Demographic and Clinical Variables. *PloS One*. September 2014; 9(9): e107625
13. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Algorithm for Diagnosis and Management of HIV-Associated Neurocognitive Impairment in Persons without Obvious Confounding. Available: <http://www.eacsociety.org/Guidelines.aspx>.

14. The Mind Exchange Working Group. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clinical Infectious Diseases* 2013;56(7):1004–17
15. Mohammadi Firouzeh M, Moradbeigi M, SeyedAlinaghi SA, et al. Demographic, Clinical and Laboratory Profiles of HIV Infected Patients Admitted into Imam Khomeini Hospital of Tehran, Iran. *Infect Disord Drug Targets*. 2016;16(2):113-20.
16. Bayat Jozani Z, Behtaj M, Esmaeeli S, SeyedAlinaghi SA, Jabbari H, Ghorbani A. Neurological manifestations in HIV positive patients in Tehran, Iran. *Asian Pac J Trop Dis*. 2014; 4(Suppl1): S481-S485
17. Zandmomen Z, Sardashti S, Mohammadi Firouzeh M, et al. Addressing predictors of HIV related riskbehaviors: Demographic and psychosocialprofile of Iranian patients. *Journal of Infection and Public Health*. 2014;7:472—480
18. Seyed Alinaghi SA, Jam S, Forughi M, et al. Randomized Controlled Trial of Mindfulness-Based Stress Reduction Delivered to Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients in Iran: Effects on CD4+ T Lymphocyte Count and Medical and Psychological Symptoms. *Psychosomatic Medicine*. 2012; 74:620—27
19. American Psychiatric Association. Cautionary statement for forensic use of DSM-5. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed)*. 2013
- 20- Grant I, Sacktor NC. HIV-Associated Neurocognitive Disorders. In: Gendelman HE, Grant I, Everall IP, et al, (eds.). *The Neurology of AIDS*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2012:488-503.
- 21- Heaton SK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Wisconsin Cart Sorting Test Manual: Revised and Expanded*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. 1993
- 22- Salminen T, Strobach T, Schubert T. On the impacts of working memory training on executive functioning. *Front Hum Neurosci*. 2012; 6:166
- 23- Kundu B, Sutterer DW, Emrich SM, Postle BR. Strengthened effective connectivity underlies transfer of working memory training to tests of short-term memory and attention. *J. Neurosci*. 2013;33:8705–15
- 24- Redick TS1, Calvo A, Gay CE, Engle RW. Working memory capacity and go/no-go task performance: selective effects of updating, maintenance, and inhibition. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 2011 Mar;37(2):308-24
- 25- Reitan RM, Wolfson D. Trail making test. *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery*. Tucson: Neuropsychology Press. 1985
- 26- Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, et al. The International HIV Dementia Scale: A new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005;19:1367–74

- 27- Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010 Jun 1;24(9):1243-5
- 28- Janssen MAM, Bosch M, Koopmans PP, Kessels RPC. Validity of the Montreal Cognitive Assessment and the HIV Dementia Scale in the assessment of cognitive impairment in HIV-1 infected patients. *J Neurovirol* 2015; 21:383–390,
- 29- Nejadi V. Cognitive abilities questionnaire: Development and evaluation of psychometric properties. *Adv Cogn Sci* 2013; 15:12–19.
- 30- Beck, AT. *Beck Depression Inventory: Manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation. 1987
- 31- Kendall PC, Hollon SD, Beck AT, Hammen CL, Ingram RE. Issues and recommendations regarding the use of the Beck Depression Inventory. *Cognitive Therapy and Research* 1987;11: 289–299.
- 32- Marin-Webb V, Jessen H, Kopp U, Jessen AB, Hahn K. Validation of the International HIV Dementia Scale as a Screening Tool for HIV-Associated Neurocognitive Disorders in a German-Speaking HIV Outpatient Clinic. *PLoS One* 2016;11:e0168225.
- 33- Mc McNamara PH, Coen R, Redmond J, Doherty CP, and Bergin C. A High Prevalence Rate of a Positive Screen for Cognitive Impairment in Patients with Human Immunodeficiency Virus Attending an Irish Clinic. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016. Dec 27; 4(1).
- 34- Focà E, Magro P, Motta D, et al. Screening for Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Individuals at First Contact after HIV Diagnosis: The Experience of a Large Clinical Center in Northern Italy. *Int J Mol Sci*. 2016; 17: 434.
- 35- Zhang Y, Qiao L, Ding W, et al. An initial screening for HIV-associated neurocognitive disorders of HIV-1 infected patients in China. *J Neurovirol*. 2012; 18(2): 120–6.
- 36- Saini S, Barar KV. Assessment of neurocognitive functions in HIV/AIDS patients on HAART using the international HIV dementia scale. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis* 2014;4:252-5
- 37- Simioni S, Cavassini M, Annoni J-M, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010; 24(9):1243–50.
- 38- Atashili J, Gynes BN, Pence BW, and et al. Prevalence Characteristics and Correlates of a Positive Dementia Screen in Patients on Anteretroviral Therapy in Bamenda, Cameroon: A Cross-Sectional Study. *BMC Neurology*. 2013; 13:86.
- 39- Livelli A, Orofino GC, Calcagno A, Farenga M, Penoncelli D, Guastavigna M, et al. Evaluation of a cognitive rehabilitation protocol in HIV patients with associated

- neurocognitive disorders: efficacy and stability over time. *Front Behav Neurosci.* 2015; 9:306. doi:10.3389/fnbeh.2015.00306
- 40- Sanmarti M. HIV-associated neurocognitive disorders. *J Mol Psychiatr.* 2014; 2: 2.
- 41- Ajilchi B, Nejati V. Executive Functions in Students with Depression, Anxiety, and Stress Symptoms. *Basic Clin Neurosci.* 2017 May-Jun; 8(3): 223-32.
- 42- Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test, Computer Version 4 Research Edition (WCST:CV4™) Psychological Assessment Resources. 2003
- 43- Thorell LB, Lindqvist S, Nutley SB, Bohlin G, Klingberg T. Training and transfer effects of executive functions in preschool children. *Developmental Science*, 2009; 12: 106–113.
- 44- Lawlor-Savage L, Goghari V M. Dual n-back working memory training in healthy adults: A randomized comparison to processing speed training. *PLOS ONE* 2016;11(4): e0151817.
- 45- Saylor D, Dickens A M, Sacktor N, et al. HIV-associated neurocognitive — pathogenesis and prospects for treatment. *Nature Reviews, Neurology* 2016; 27(11). doi:10.1038/nrneurol.
- 46- De Ronchi D, Faranca I, Berardi D, et al. Risk factors for cognitive impairment in HIV-1-infected persons with different risk behaviors. *Arch Neurol.* 2002; 59: 812–818.
- 47- Fogel GB, Lamers SL, Levine AJ, et al. Factors related to HIV-associated neurocognitive impairment differ with age. *J Neurovirol.* 2015; 21(1):56– 65.
- 48- Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Nadir CD4 Cell Count Predicts Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients. *Aids Research and Human.* 2008; 24(10):1301-1307.
- 49- Letendre SL, McCutchan JA, Childers ME, et al. HNRC Group. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol.* 2004; 56(3):416–423.
- 50- Cysique LA, Brew BJ, Halman M, et al. Undetectable cerebrospinal fluid HIV RNA and beta-2 microglobulin do not indicate inactive AIDS dementia complex in highly active antiretroviral therapy-treated patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Aug 1;39(4):426-9.
- 51- Brew BJ. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS.* 2004; 18:S75–78.
- 52- Peluso MJ, Meyerhoff DJ, Price RW, et al. Neuroimaging biomarker abnormalities suggest early neurological injury in a subset of individuals during primary HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2013; Jun 1; 207(11):1703–12.

53- Ferrington, DA, Gregerson, DS. Immunoproteasomes: structure, function, and antigen presentation. *Prog Mol Biol Transl. Sci.* 2012; 109, 75–112.