

NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGÍA

Compromiso de tipo primario del sistema nervioso central (SNC) en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) PRIMARY INVOLVEMENT IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) INFECTION

Jorge Nogales-Gaete*

Patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection frequently develop central nervous system primary involvement. The HIV-1 associated cognitive/motor complex, HIV-1 associated myelopathy, aseptic meningitis and cerebrovascular disease are the formal presentations of this type of involvement. These alterations may be symptomatic in any phase of the infection and it could be the first manifestation as well as the single one of the HIV infection. Specific frequency, magnitude and moment of the detection of this involvement depend on the methodology used in the detection which include from molecular levels to behavioral ones. The HIV primary neurological alterations may coexist and/or may be associated to secondary HIV complications. In this paper, considering that laboratory exams do not show any pathognomonic alterations in the different entities, the clinical features of the syndromes are pointed out to the clinical differential diagnosis. The mechanisms by which HIV causes these alteration are still unknown, however, the most accepted hypotheses are presented.

Key words: HIV, AIDS, CNS, primary involvement, neurological disease, pathogenesis.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) desde su reconocimiento formal en 1981 se ha convertido rápidamente en un problema de gran importancia para la salud pública mundial con creciente impacto social, económico, político y cultural.

En el área Biomédica, esta década transcurrida se ha caracterizado primero por un vertiginoso avance del conocimiento de las características biológicas del agente causal, el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y sus mecanismos pato-

génicos; segundo, por la elaboración, desarrollo y organización de un extenso cuerpo de conocimientos sobre la caracterización clínica y de laboratorio de la infección en sus distintas etapas evolutivas, y finalmente por la búsqueda exhaustiva de medidas de profilaxis y tratamiento.

Aun cuando el daño potencial, producto de la infección por el VIH o sus consecuencias son muy difusas y consideran la casi totalidad del organismo humano, los sistemas inmunológico, hematológico, digestivo, respiratorio y nervioso son los más frecuentemente comprometidos. A nivel del sistema nervioso inicialmente la atención de la investi-

* Unidad de Neurología - Hospital San Juan de Dios.
Departamento de Ciencias Neurológicas - Hospital del Salvador
Divisiones Occidente y Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Trabajo recibido en junio 1992. Aceptado en julio 1992.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas del Complejo Cognoscitivo/Motor asociado a VIH-1

Síntomas	Signos
Area Cognoscitiva	Area Psico-Conductual
Falta de concentración	Falla de atención
Fallas de memoria	Enlentecimiento Psíquico
Enlentecimiento psíquico	Falla en el análisis secuencia complejo.
Area Conductual	Demencia Global
Apatía	Mutismo
Reducción de la espontaneidad	Area Motora
Retraimiento social	Alteración en control de los movimientos rápidos
Disminución de la libido	Ataxia
Area Motora	Temblor
Pérdida de equilibrio	Paraparesia
Torpeza motora global	Hipertonía
Debilidad de las extremidades inf.	Hiperreflexia
Incontinencia urinaria	Incontinencia esfinteriana
	Mioclonus

Modificado de Price (75).

En la Tabla 2 se consignan las manifestaciones características del Complejo Cognoscitivo/Motor asociado a VIH-1. La forma de presentación más corriente suele ser la insidiosa y progresiva alteración de la memoria, asociada a la falta de participación social con apatía general y disminución de la libido, todo lo que suele llevar a plantear inicialmente el diagnóstico diferencial con una depresión. El carácter difuso del deterioro cognoscitivo sin predilección por las funciones cerebrales superiores ha llevado a algunos clínicos a reutilizar el término de demencia subcortical que se propusiera descriptivamente para este tipo de demencias¹³. Formas evolutivas más rápidas también son observadas, destacando especialmente en ellas el componente abúlico. Manifestaciones psiquiátricas como una psicosis orgánica, manía o catatonía ocasionalmente también pueden ser formas de presentación^{27, 55, 56}.

La evolución natural del complejo de deterioro cognitivo-motor asociado al VIH-1 aún no ha sido caracterizada en forma definida y no existen indicadores clínicos, epidemiológicos o exámenes de laboratorio que permitan predecir la progresión de la entidad. Existe una escala de 6 estados que permite evaluar en términos clínicos la gravedad de la DA-VIH-1 considerando el impacto de las alteraciones neurológicas en las actividades de la vida diaria y laboral. El nivel 0 significa examen

normal, 0.5 compromiso subclínico o discutible, 1 alteración discreta, 2 alteración moderada, 3 alteración grave y 4 condición terminal^{76, 78}.

En el examen neurológico es posible apreciar con frecuencia fallas en la memoria y concentración, lentitud global en el análisis de problemas comunes y complejos, lentitud e hipofonía en el lenguaje, reflejos primitivos, apraxia de la marcha, debilidad de las extremidades inferiores, hiperreflexia osteotendinea y manifestaciones extrapiramidales como marcha inestable a pasos pequeños con dificultad en los giros, temblor distal de extremidades y rigidez en rueda dentada^{58, 65, 75, 79}. La incontinencia urinaria suele ser una alteración tardía.

La evaluación neuropsicológica permite poner de manifiesto tanto la existencia precoz del deterioro, así como controlar más objetivamente la evolución de éste. En las pruebas neuropsicológicas destacan algunos atributos como el enlentecimiento, fallas en pruebas de memoria visual y fallas atencionales que aunque característicos no son específicos de esta entidad^{45, 55}.

El complejo clínico que caracteriza al deterioro Cognoscitivo-Motor asociado a VIH-1 no es específico. Por esto otras etiologías de demencia deben ser regularmente excluidas considerando tanto aquellas etiologías no relacionadas al VIH-1 como las relacionadas al VIH-1. Dentro de las primeras

la hidrocefalia normotensiva tiene sin duda similitud en la expresión clínica respecto de la DA-VIH-1. Dentro de las relacionadas al VIH-1 se debe pensar muy especialmente en el compromiso secundario del SNC, es decir infecciones oportunistas como Toxoplasmosis, Meningitis por *Criptococo*, Neurolúes y tumores del SNC como el Linfoma. En general una forma de presentación abrupta de alteración cuantitativa de conciencia y muy especialmente un coma agudo sugieren otro diagnóstico o una complicación asociada.

Aun cuando no existen exámenes diagnósticos específicos para el deterioro Cognoscitivo-Motor asociado a VIH-1, existen algunos hallazgos más compatibles con la entidad. La tomografía computada (TAC) y resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro revelan fundamentalmente atrofia cerebral^{2, 15, 18, 48, 50, 52, 58, 59, 65, 68}. En la RNM en particular se han descrito incrementos de señal en T-2 en sustancia blanca, núcleos basales y tálamo^{43, 65}. Los incrementos de señal en T-2 en la RNM se caracterizan, aunque sin carácter patognomónico, por ser bilaterales, homogéneos, confluentes y de bordes difusos^{18, 43}, con predominio en la sustancia blanca periventricular⁶⁸. La Electroencefalografía usualmente muestra diversos grados de enlentecimiento sin características específicas^{4, 38, 65}. El LCR puede revelar aumento de las proteínas, pleocitosis mononuclear discreta, síntesis de IgG intra-BHE anti VIH-1 específica y presencia del virus.

En concordancia con lo expuesto, ante la ausencia de clínica patognomónica o de exámenes específicos para el diagnóstico del deterioro Cognoscitivo-Motor asociado a VIH-1 éste resulta ser un diagnóstico clínico presuntivo donde los actuales exámenes de laboratorio fundamentalmente excluyen otras patologías. Existen, no obstante, promisorios estudios en la búsqueda de exámenes que permitan no sólo un diagnóstico afirmativo específico de esta entidad, sino que además constituyan un índice de su evolución e incluso puedan ser predictores de su presentación.

La evaluación patológica macroscópica (de material necrótico) pone de manifiesto la atrofia cerebral en cerca de dos tercios de los casos⁶³. La histopatología muestra alteraciones concordantes con una infección viral difusa del SNC, con gliosis de la corteza cerebral y de la sustancia blanca en el 90% de los pacientes¹⁴. Las lesiones más frecuentemente encontradas son pequeños focos de necrosis, nódulos microgliales, focos de desmielinización, inflamación perivascular, células gigantes multinucleadas e inflamación leptomeníngea^{14, 36}. Las lesiones se distribuyen en la sustancia blanca,

corteza cerebral, amígdala, ganglios basales e hipocampo, en tanto que la severidad de ellas es mayor en sustancia blanca y ganglios basales¹⁴. Se ha planteado que la severidad de las alteraciones histopatológicas se correlaciona positivamente con la severidad clínica de la DA-VIH-1^{14, 63}.

Respecto del tratamiento específico no existe un fármaco que impida, detenga o revierta el cuadro neurológico en forma definitiva. Existe consenso en que los resultados más alentadores se han obtenido con el uso de la zidovudina (AZT)^{16, 74, 80, 93}. No existe sin embargo el mismo consenso respecto del momento más oportuno para el inicio del tratamiento ni de la dosis de AZT que tendría mayor utilidad para el compromiso neurológico^{7, 73}. Los criterios habituales para la indicación de tratamiento con AZT consideran en lo sistémico un recuento de células T en sangre periférica inferior a 500 células y en lo neurológico la presencia de alteraciones clínicas. Sin embargo la espera por las expresiones clínicas de las alteraciones en un órgano de gran reserva funcional como el cerebro resulta inquietante, máxime si consideramos que los estudios en el LCR han destacado una gran frecuencia y precocidad de la presencia del VIH-1 en el compartimento SNC-LCR. La explicación del poco entusiasmo en iniciar precozmente tratamientos con fármacos antivirales está en la significativa toxicidad general que tienen los fármacos anti VIH-1 actualmente disponibles y en la aún no bien determinada posibilidad de generar resistencia viral a los fármacos por exposición prolongada a éstos^{25, 73}. Respecto de la dosis de AZT a emplear existen posiciones que sugieren que los requerimientos específicos para el SNC parecen ser superiores a los 500 mg empleados corrientemente para el compromiso viral sistémico, proponiéndose dosis de 1 gr/día⁷; sin embargo la mala tolerancia y toxicidad asociadas a esta mayor dosis la tornan restrictiva.

En otro plano existen estudios experimentales de la eventual protección profiláctica que podría proporcionar el uso de bloqueadores del calcio tipo nimodipino y el péptido T en el daño atribuido a la proteína viral gp 120^{6, 17}. El tratamiento sintomático de lo conductual se realiza con anfetaminas^{20, 39}, neurolépticos y benzodiazepinas^{20, 27, 69}.

Mielopatía asociada al HIV-1.

Se le denomina también mielopatía vacuolar por el aspecto de su sustrato neuropatológico. Clínicamente este cuadro se caracteriza fundamentalmente por la presencia de alteraciones

motoras, sensitivas y esfinterianas^{26, 72} (ver Tabla III). Las alteraciones motoras son de carácter deficitario y se expresan en diferentes territorios constituyendo monoparesias, paraparesias y tetraparesias, las que presentan componente espástico cuando el compromiso espinal es puro o flácido cuando coexisten con neuropatías periféricas⁷². Las alteraciones sensitivas pueden ser irritativas en forma de dolor o deficitarias en forma de hipoestésias con características medulares, asociadas a ataxia con comportamiento tabético. El trastorno esfinteriano corresponde fundamentalmente a incontinencia urinaria. El gran polimorfismo que potencialmente tiene esta entidad es la consecuencia directa de la diversidad de la distribución de las lesiones que veremos al describir las características neuropatológicas. La forma de presentación más característica suele ser una paraparesia espástica y atáxica, de evolución subaguda, progresiva en semanas a meses, con asociación de incontinencia urinaria, en un paciente con un avanzado estado de inmunodepresión y alteraciones cognitivas.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la Mielopatía por VIH-1

Síntomas

Falta de fuerza en las extremidades inferiores.
Rigidez en extremidades inferiores.
Inestabilidad en la marcha
Incontinencia urinaria

Signos

Paraparesia espástica
Hipoestésia con características medulares
Ataxia tabética

La frecuencia de presentación del trastorno no está bien establecida pero existen algunos elementos orientadores; la mielopatía por VIH-1 suele ser parte de la etapa SIDA y algunos estudios necrópticos de pacientes en esta etapa de la infección muestran alteraciones a nivel de la médula espinal en un 20%, de los cuales el 90% tenían expresión clínica⁷².

Las alteraciones histopatológicas se caracterizan por el aspecto esponjiforme de la sustancia blanca espinal cuya base es la vacuolización de las cubiertas neurales mielínicas. En forma ocasional a nivel espinal también se encuentran nódulos microgliales y células gigantes multinucleadas, le-

siones consideradas como parte del sustrato neuropatológico del deterioro cognoscitivo. Esta comunidad lesional ha sido difícil de interpretar, ya que en un 50-70% de los casos coexisten ambas entidades^{63, 72}. Las lesiones de la mielopatía por VIH-1 en el plano longitudinal de la médula predominan a nivel de los segmentos torácicos superiores y medios y dentro de la sustancia blanca no tienen un confinamiento estricto por cordones ni tractos específicos, aun cuando en un análisis en el plano sagital son más frecuentes en el área laterodorsal^{26, 71, 72}. Considerada la médula como una organización de dos columnas pares, el compromiso puede ser simétrico o asimétrico e incluso variar en su severidad lesional para una misma zona (en el plano sagital) en distintos segmentos en el mismo paciente; no se han propuesto explicaciones válidas para esta distribución lesional. El aspecto neuropatológico general es similar al observado en la degeneración combinada subaguda por déficit de la vitamina B12, así como también al de la mielopatía que ocurre en pacientes inmunodeprimidos no infectados por VIH-1⁷².

Existe una pobre caracterización de los exámenes de laboratorio en este cuadro³¹, exámenes que además no tienen características específicas. Por esto, al igual que en el estudio del deterioro cognoscitivo, los exámenes, más que buscar algún elemento característico para una confirmación diagnóstica, están orientados a excluir mediante técnicas de diagnóstico por imágenes (TAC y RNM) y del análisis del LCR otras patologías medulares. Las patologías relacionadas al VIH-1 que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial son infección por Citomegalovirus, Herpes Zoster, Herpes Simple y Meningitis linfomatosas o empiemas que ejerzan daño vascular o compresivo. Dentro de las mielopatías no relacionadas al VIH-1 la degeneración combinada subaguda por déficit de la vitamina B12 es uno de los diagnósticos diferenciales a plantearse.

No existen protocolos específicos de demostrada efectividad para el tratamiento de la mielopatía por VIH-1 y las alternativas propuestas incluyen AZT y corticoides.

Meningitis Aséptica por VIH-1

Esta entidad consiste en una meningitis por el VIH-1, la que puede tener expresión clínica y/o licuoral. Su presentación considera dos variedades clínicas: una es de curso agudo y duración autolimitada en el plazo de una a cuatro semanas, en tanto que la otra es crónica^{38, 49}.

Puede presentarse aislada o asociada al cuadro de seroconversión o a algunas neuropatías de pares craneanos (V, VII y VIII)^{36, 50}.

La expresión clínica de la forma aguda suele ser de magnitud modesta incluyendo fiebre, cefalea, fotofobia y signología meníngea de diversa cuantía⁵⁰. A nivel del LCR las alteraciones son también discretas, consistiendo en una pleocitosis de predominio mononuclear e hiperalbuminemia. En el LCR es posible el aislamiento del VIH-1⁴⁹.

La importancia de este cuadro radica, por un lado, en que permitió advertir la gran frecuencia y precocidad del impacto del VIH-1 en el SNC. Por otro lado significa un problema en el diagnóstico diferencial de las meningitis a LCR claro que ocurren en pacientes sin claro factor de riesgo para infección por VIH-1, con seropositividad desconocida, o aun en etapa de conversión.

La forma de meningitis crónica se expresa fundamentalmente por cefalea crónica, destacando el aún más discreto compromiso meníngeo clínico y licuoral³⁶.

Afecciones vasculares encefálicas asociadas a la infección por el VIH-1

A pesar que es difícil catalogar estrictamente como primario a este grupo de alteraciones, toda vez que tienen causas diversas y no del todo bien definidas, comentaremos aquí algunos aspectos generales.

Aun cuando pocos trabajos mencionan la frecuencia de las afecciones cerebrovasculares en pacientes con infección por VIH-1, existe la impresión que son 2 o 3 veces más frecuentes que en la población no infectada¹⁹. La frecuencia en la etapa SIDA se estima entre un 1-10%, incluyendo tanto las formas hemorrágicas como las oclusivas^{32, 36, 83}. En la etapa SIDA los infartos cerebrales son más comunes que las hemorragias, presentando tanto formas de infartos múltiples pequeños o únicos y extensos. No existe predilección por ningún territorio vascular específico en la distribución de las lesiones⁵.

Las causas consideradas en la patogénesis de estos trastornos incluyen: modificaciones del endotelio vascular, vasculitis, trombocitopenia asociada al VIH-1, ruptura de aneurismas micóticos, hemorragia intratumoral en el tumor de Kaposi, embolias cerebrales cardiogénicas secundarias a endocarditis no séptica y presencia de anticuerpos anticardiolipina^{5, 7, 19, 51, 82, 83, 92}.

Patogénesis del Compromiso en el SNC por el VIH-1

La causa precisa por la cual se produce el daño del SNC en la infección por el VIH-1 no están aún bien determinada. Para un análisis particular de este punto sugerimos revisar algunos trabajos de orientación general^{10, 11, 23, 24, 37, 44, 79, 89}. En esta sección expondremos sumariamente cuatro de las hipótesis actuales comentando sus orientaciones y fundamentos respectivos.

1. La disfunción del SNC es considerada como una parte más del deterioro inmunológico general⁷⁸. Esta concepción realza la utilidad de la monitorización de los marcadores de laboratorio utilizados para evaluar el compromiso inmunitario sistémico como control del compromiso neurológico. Los marcadores sistémicos más relevantes son el descenso en el recuento de linfocitos T4 en sangre periférica, elevados niveles de Ag p24 séricos y en LCR, descenso de Acs anti-VIH-1 en suero y LCR y una elevada positividad en los cultivos de VIH-1 en muestras séricas y de LCR.

Una extensión de esta hipótesis enfatiza la asociación entre la alteración neurológica y la activación tanto de los linfocitos T y B como de los macrófagos⁴². Su soporte se encuentra en estudios en LCR que muestran alteraciones de Citocinas, Interferones, Nepoterin y Beta-2-Microglobulina, todos indicadores de laboratorio que traducen activación linfocitaria y macrofágica.

2. Las alteraciones del VIH-1 en las células del SNC serían producto de la acción tóxica directa de las proteínas virales constituyentes o de productos celulares originados como parte de la respuesta inmune, como también podrían ser resultantes de la acción indirecta que los productos tóxicos mencionados generan a distintos niveles de la síntesis, absorción, liberación, recaptación, almacenamiento o metabolismo de algunas neurohormonas o neurotransmisores en vías específicas del SNC.

Ejemplos para este grupo de hipótesis son: a) la proposición de que la proteína viral de la envoltura gp 120 podría competir con un péptido, con secuencia estructural parcialmente homóloga, considerado un potencial neurotransmisor^{53, 70}; b) la proteína gp 120 podría interferir con la captación de factores neurotróficos como las

interleukinas²⁰; c) existen evidencias de diversas anomalías bioquímicas cerebrales en pacientes seropositivos para VIH-1, caracterizadas por concentraciones anormales de: colinaacetiltransferasa⁶⁴, 5HIAA (metabolito de la serotonina)⁶, HVA (metabolito de la dopamina)⁶, quinurenina (metabolito del triptofano)^{22, 68} y cortisol⁶⁶.

3. La alteración del SNC es precipitada por la coexistencia de otros agentes infecciosos. Existe evidencia histopatológica que el citomegalovirus y el VIH-1 pueden coinfectar una misma célula cerebral⁶⁹, así como también se ha establecido que parte de la IgG sintetizada intra-BHE es anti citomegalovirus anti Herpes simples y anti Herpes Zoster⁶⁴.

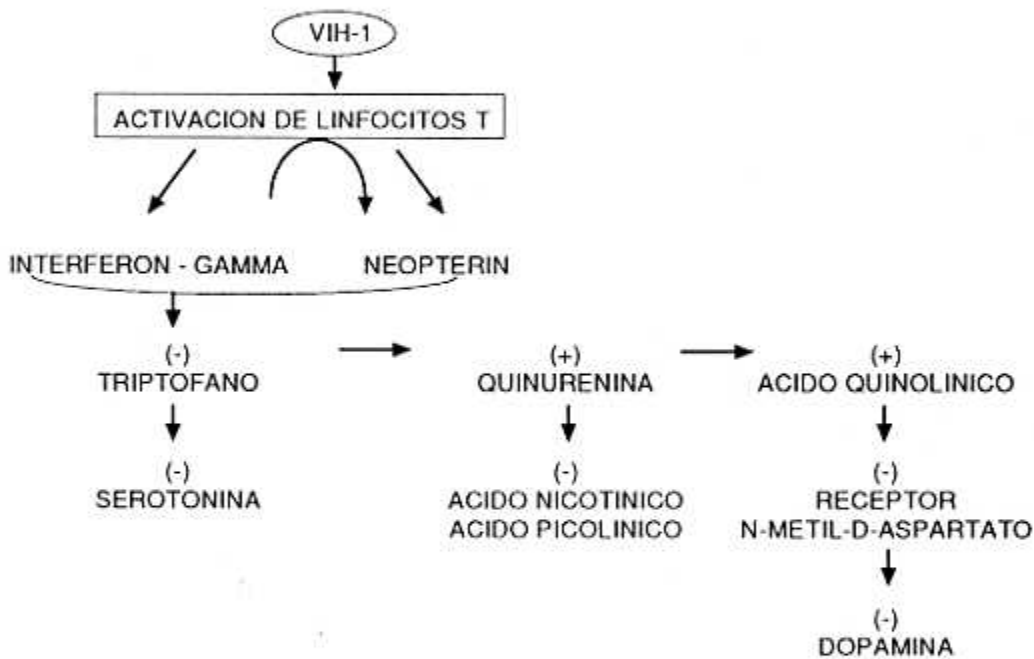


Figura 1. Patogénesis del compromiso neurológico por el VIH-1. Esquema de algunas alteraciones en el metabolismo del triptofano. [(-)= Disminución. (+)= Aumento]. Explicación en texto.

4. Existen modelos neuropatogénicos que integran diversos hallazgos de alteraciones en pacientes con infección por VIH-1 (Figura 1). El metabolismo del triptofano (Trf) se encuentra elevado en pacientes seropositivos para VIH-1, mostrando un descenso en los niveles de Trf y una elevación de los niveles de los productos de la biodegradación del Trf como la quinurenina⁶⁸. Como causas de este aumento en el metabolismo del Trf se ha propuesto la participación del interferón-gamma y del neopterin. El interferón-gamma es un producto de los linfocitos T y macrófagos activa-

dos que induce degradación del Trf por la vía de la quinurenina^{12, 68}. El neopterin es un compuesto producido por los macrófagos activados después de ser estimulados con interferón-gamma⁶⁶, y por esto el neopterin es considerado también como un indicador específico de la activación monocito-macrofágica⁴⁷; su función es como cofactor de las hidroxilasas que participan en la producción de catecolaminas y serotonina⁴⁰. Tanto el interferón-gamma como el neopterin inducen en cultivos celulares la degradación de Trf⁶⁷. Por otra parte existe evidencia que el ácido quinolinico (AQ), un

neurotóxico excitatorio endógeno²¹, producto de una vía alterna a la de la serotonina en el metabolismo del Trf que se encuentra en pequeñas cantidades en el cerebro y LCR de personas normales^{60, 66}, está elevado en el LCR de pacientes seropositivos para el VIH-1, existiendo un buen correlato entre su elevación y el deterioro en el rendimiento en algunas pruebas neuropsicológicas^{23, 24, 27}. El AQ tiene a su vez afinidad por el receptor N-methyl-D-aspartato que existe en gran concentración en los ganglios basales²¹; este receptor ha sido usado en la creación de un modelo experimental de la enfermedad de Huntington⁸¹ que se caracteriza por ser una demencia de tipo subcortical y que cursa con algunas alteraciones motoras, psiquiátricas y psicométricas similares a la DA-VIH-1⁹.

Considerando todos estos elementos podríamos resumir la hipótesis propuesta así: el VIH-1 activa los macrófagos generándose la producción de interferon-gamma y consiguientemente de neopterin, elementos que inducen un aumento en la degradación de Trf por la vía de la quinurenina-AQ, y concomitantemente disminuyen la conversión metabólica de serotonina (5-HIAA). El AQ se une con el receptor N-methyl-D-aspartato en los ganglios basales causando alteraciones neuronales, lisis, y/o gliosis, con la consiguiente reducción de los niveles de dopamina y HVA. Esta hipótesis puede explicar algunos de los cambios clínicos motores y conductuales en el DA-VIH-1, así como también las alteraciones encontradas en el LCR^{25, 66}.

RESUMEN

En la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) el compromiso denominado primario del sistema nervioso central ocurre muy frecuentemente. Este compromiso se expresa en entidades como: Complejo de alteración cognoscitiva/motora, mielopatía vacuolar, meningitis aséptica y afecciones cerebrovasculares. La ocurrencia de las alteraciones mencionadas se verifica potencialmente en cualquier etapa de la infección, incluyendo desde los momentos más precoces relacionados a la seroconversión, hasta los estadios terminales de la etapa SIDA. Estas entidades neurológicas pueden presentarse tanto en forma aislada e incluso ser la única expresión de la infección por el VIH, como también pueden coexistir entre sí o con otras formas de compromiso de tipo secundario. Considerando que los exámenes de laboratorio no evidencian alteraciones patognomónicas para cada una de las entidades mencionadas, en

este artículo se enfatiza la caracterización clínica de los diferentes cuadros como elemento central del diagnóstico de ellos. Aun cuando todavía no existe claridad respecto de la patogénesis de los trastornos neurológicos, presentamos aquí sumariamente algunas de las hipótesis propuestas.

AGRADECIMIENTOS

"This investigation was supported by the Fogarty International Center, National Institutes of Health, Fogarty International AIDS Research Program at UCLA, TW-00003" (USA).

REFERENCIAS

1. ANDERS K, K D STEINSAPIR D J INVERSON B, J BLASGOW L J LAYFIELD. et al. Neuropathologic findings in AIDS. *Clin Neuropathol* 5:1, 1986.
2. BALAKRISHNAN J, P S BECKER, A J KUMAR, S J ZINREICH, J C MCARTHUR, et al. Acquired immunodeficiency syndrome: correlation of radiologic and pathologic findings in the brain. *Radiographics* 10: 201-15, 1990.
3. BERGER J R. The neurological complications of HIV infection. *Acta Neurol Scand Suppl*, 116: 40-76, 1988.
4. BERNARD P G. The neurological and electroencephalographic changes in AIDS. *Clin Electroencephalog*, 22:65-70, 1991.
5. BREDESEN D E, R M LEVY, ROSENBLUM M L. The neurology of human immunodeficiency virus infection. *Quart J Med* 68: 665-77, 1988.
6. BRENNEMAN D E, G L WESTBROOK, S P FITZGERALD, D L ENNIST, K L ELKINS, et al. Neuronal cell killing by the envelope protein of HIV and its prevention by vasoactive intestinal peptide. *Nature* 335: 639-641, 1988.
7. BREW B J. Central and peripheral nervous system abnormalities. *Med Clin N A* 76:63-81, 1992.
8. BRITTON C B, L COTE, L ALTSTEIL. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in patients with AIDS. *Neurology* 39 (Suppl 1): 380, 1989.
9. BROUWERS P, E MOHR, M HENDRICKS, D I BARON. The use of discriminant analysis to differentiate the neuropsychological profile of HIV patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 11: 35, 1989.
10. BUDKA H. Human immunodeficiency virus (HIV) induced disease of the central nervous system: pathology and implications for pathogenesis. *Acta Neuropathol (Berl)* 77: 225-236, 1989.
11. BUDKA H, G COSTANZI, S CRISTINA, A LECCHIC

- PARRAVICINI, et al. Brain pathology induced by infection with human immunodeficiency virus HIV. A: histological, immunocytochemical and electron microscopical study of 100 autopsy cases. *Acta Neuropathol (Berl)*: 75: 185-198, 1987.
12. BYRNE G I, L K LEHMANN, J G KIRSCHBAUM, E C BORDEN, C M LEE, et al. Induction of tryptophan degradation in vitro and in vivo: A g-interferon-stimulated activity. *J Interferon Res* 6: 389-396, 1986.
 13. CUMMINGS J L and F BENSON. Subcortical dementia: review of an emerging concept. *Arch Neurol* 41: 874-879, 1984.
 14. DE LA MONTE S M, D D HO, R T SCHOOLEY, M S HIRSCH and E P J RICHARDSON. Subacute encephalomyelitis of AIDS and its relation to HTLV-III Infection. *Neurology* 37:562-9, 1987.
 15. DE LA PAZ R and D ENZEMANN. *Neuroradiology of acquired immunodeficiency syndrome, in AIDS and the Nervous System*. ML Roseblum, RM Levy and D E Bredesen, Editores, Raven Press: New York, 121-153, 1988.
 16. DOURNON E, W ROZENBAUM, C MICHON, C PERRONE, P DE TRUCHIS, et al. Effects of the Zidovudine in 365 consecutive patients with AIDS or AIDS-related complex. *Lancet* ii: 1297-1302, 1988.
 17. DREYER E B, P K KAISER and J T OFFERMANN. HIV-1 coat protein neurotoxicity prevented by calcium channel antagonists. *Science* 248: 364-367, 1990.
 18. EKHOLM S, and J H SIMON. Magnetic resonance imaging and the acquired immunodeficiency syndrome dementia complex. *Acta Radiol* 29: 227-30, 1988.
 19. ENGSTROM J W, D H LOWENSTEIN and D E BREDESEN. Cerebral infarctions and transient neurologic deficits associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 86: 528-32, 1989.
 20. FERNANDEZ F, J K LEVY and H GALIZZI. Response of HIV-related depression to psychostimulants: Case reports. *Hosp Comm Psychat* 39:628-631, 1988.
 21. FREESE A, K J SWARTZ, M J DURING and J B MARTIN. Kynurenine metabolites of tryptophan: Implications for neurologic diseases. *Neurology* 40: 691-695, 1990.
 22. FUCHS D, A A MOLLER, G REIBNEGGER, E STOCKLE, E R WERNER, et al. Decreased serum tryptophan in patients with HIV-1 infection correlates with increased serum neopterin and with neurologic/psychiatric symptoms. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3: 873-6, 1990.
 23. GABUZDA D H and M S HIRSCH. Neurologic manifestation of infection with human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 107: 383-391, 1987.
 24. GENDELMAN H E, J M ORENSTEIN, L M BACA, B WEISER, H BURGER, et al. The macrophage in the persistence and pathogenesis of HIV infection. *AIDS* 1989: 475-495, 1989.
 25. GOLD J W M. HIV-1 infection: Diagnosis and management. *Clin Med N A* 76: 1-18, 1992.
 26. GOLDSTICK L, T MANDYBUR and R BODE. Spinal cord degeneration in AIDS. *Neurology* 35: 103-106, 1985.
 27. GRANT I. The neuropsychiatry of human immunodeficiency virus. *Seminars in Neurology* 10: 267-275, 1990.
 28. GRANT I, J H ATKINSON, J R HESSELINK, C J KENNEDY, D D RICHMAN, et al. Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. Studies with neuropsychological testing and magnetic resonance imaging. *Ann Int Med* 107(6): 828-36, 1987.
 29. GRAY F, R GHERARDI and F SCARAVELLI. The neuropathology of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Brain* 111: 245-266, 1988.
 30. GURNEY M E, B R APATOFF, G T SPEAR, M J BAUMEL, J P ANTEL, et al. Neuroleukin: A lymphokine product of lectin stimulated T cells. *Science* 234: 574-581, 1986.
 31. HELWEG-LARSEN S, J JAKOBSEN, F BOESEN, S P ARLIEN, B BRUN, et al. Myelopathy in AIDS. A clinical and electrophysiological study of 23 Danish patients. *Acta Neurol Scand* 77: 64-73, 1988.
 32. HELWEG-LARSEN S, J JAKOBSEN, F BOESEN and P ARLIEN-SOBORG. Neurological complications and concomitants of AIDS. *Acta Neurol Scand* 74: 467-474, 1986.
 33. HEYESM, DRUBINOW, C LANE and S MARKEY. Cerebrospinal fluid quinolinic acid are increased in acquired immune deficiency syndrome. *Ann Neurol* 26: 275-277, 1989.
 34. HEYES M P, B J BREW, A MARTIN, R W PRICE, A M SALAZAR, et al. Quinolinic acid in cerebrospinal fluid and serum in HIV-1 infection: relationship to clinical and neurological status. *Ann Neurol* 29: 202-209, 1991.
 35. HEYES M P, B J BREW, R W PRICE and S P MARKEY. Cerebrospinal Fluid quinolinic Acid and Kynurenin in HIV-1 Infection, in *Neurotoxicity of Excitatory Amino Acids*. A Guidotti, Editor, Raven Press Ltd: New York. 217-221, 1990.
 36. HO, D D, D E BREDESON, H V VINTERS, E S DAAR. Acquired immune deficiency syndrome dementia complex. *Ann Int Med* 111: 400-410, 1989.
 37. HO D D, R J POMERANTZ and J C KAPLAN.

