

## Η γνωστική δυσλειτουργία στη χρόνια νεφρική νόσο: ένας παράγοντας που παραμένει συχνά αδιάγνωστος

Δ. Καρασαββίδου<sup>1</sup>  
Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης<sup>1</sup>  
Σ-Ε. Πελίδου<sup>2</sup>  
Κ.Χ. Σιαμόπουλος<sup>1</sup>

### Περίληψη

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) παρουσιάζουν συχνότερα νοητικές διαταραχές και έχουν πιθανότητα να υποστούν νοητική έκπτωση κατά 3.5 φορές περισσότερο σε σύγκριση με τα άτομα της ίδιας ηλικίας του γενικού πληθυσμού. Ωστόσο, μόλις την τελευταία δεκαετία έχει αναγνωριστεί αυτή η υψηλή επιβάρυνση της νοητικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς. Πρόσφατα έχει περιγραφεί η σαφής αρνητική συσχέτιση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης με την γνωστική λειτουργία. Η γνωστική εξασθένηση εκδηλώνεται συνήθως ως αγγειακή άνοια και αναπτύσσεται είτε με τη μορφή της οξείας, είτε με τη μορφή της χρόνιας γνωστικής δυσλειτουργίας. Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο, λόγω της αυξημένης επίπτωσης που έχουν στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, των πολλαπλών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς επίσης και λόγω άλλων παραγόντων που σχετίζονται πιο ειδικά με τη νεφρική νόσο, όπως η ουραιμία, ο δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός και η αναιμία. Η παθοφυσιολογία της γνωστικής εξασθένησης δεν είναι πλήρως κατανοητή, ενώ πολλά αναμένεται να ανακαλυφθούν σχετικά με τους παράγοντες που την προκαλούν, καθώς και τον τρόπο που πρέπει να αντιμετωπίζεται. Επίσης άγνωστες παραμένουν και οι επιπτώσεις της στη δημόσια υγεία. Ενθαρρυντικό παραμένει το γεγονός ότι η γνωστική δυσλειτουργία μπορεί να βελτιωθεί μετά τη μεταμόσχευση του νεφρού.

**Λέξεις κλειδιά:** άνοια, γνωστική λειτουργία, χρόνια νεφρική νόσος.

### Εισαγωγή

Ο όρος «γνωστική επάρκεια» αναφέρεται στις ανώτερες φλοιϊκές λειτουργίες όπως μνήμη, κρίση, προσανατολισμός, αφαιρετική ικανότητα και ευαισθησία του ατόμου. Η γενική κατάσταση της γνωστικής επάρκειας ενός ατόμου αντικατοπτρίζει την ικανότητά του να επεξεργάζεται το σύνολο των πληροφοριών που δέχεται<sup>1,2</sup>. Η ευκολία με την οποία ο ασθενής εκθέτει το ιστορικό του, απαντά στις ερωτήσεις που του υποβάλλονται, καθώς και η συνεργασία του με τον εξετάζοντα δίνουν μια εικόνα της προσωπικότητάς του, της νοητικής και συναισθηματικής του κατάστασης καθώς και της επάρκειας των ανωτέρων φλοιϊκών λειτουργιών του. Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και ιδιαίτερα

<sup>1</sup> Νεφρολογική Κλινική  
<sup>2</sup> Νευρολογική Κλινική  
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου  
Ιωαννίνων  
Ιωάννινα

όσοι υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με τεχνητό νεφρό παρουσιάζουν πολύ συχνά διαταραχή της γνωστικής τους λειτουργίας<sup>3</sup>.

Σήμερα, αυτοί οι ασθενείς καλούνται να πάρουν σημαντικές αποφάσεις που αφορούν την πορεία της υγείας τους. Με την αλματώδη τεχνολογική ανάπτυξη που επιμηκύνει την επιβίωση καλούνται να συμφωνήσουν για την ένταξή τους σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης ή μεταμόσχευση νεφρού και για τον λόγο αυτό είναι πολύ σημαντική η εκτίμηση της γνωστικής τους λειτουργίας<sup>4,5</sup>. Για να έχει ισχύ η συγκατάθεση του ασθενή, πρέπει να είναι σε θέση να λαμβάνει σωστές αποφάσεις, να διαθέτει ικανοποιητική μνημονική λειτουργία και κριτική σκέψη, και φυσικά απαραίτητη προϋπόθεση είναι ότι δεν θα συνυπάρχουν ψυχροσυναισθηματικές διαταραχές. Γίνεται κατανοητό λοιπόν, το πόσο σημαντικό είναι για τον θεράποντα ιατρό να αναγνωρίσει τη γνωστική δυσλειτουργία του ασθενούς.

## Ιστορική αναδρομή – επιδημιολογία

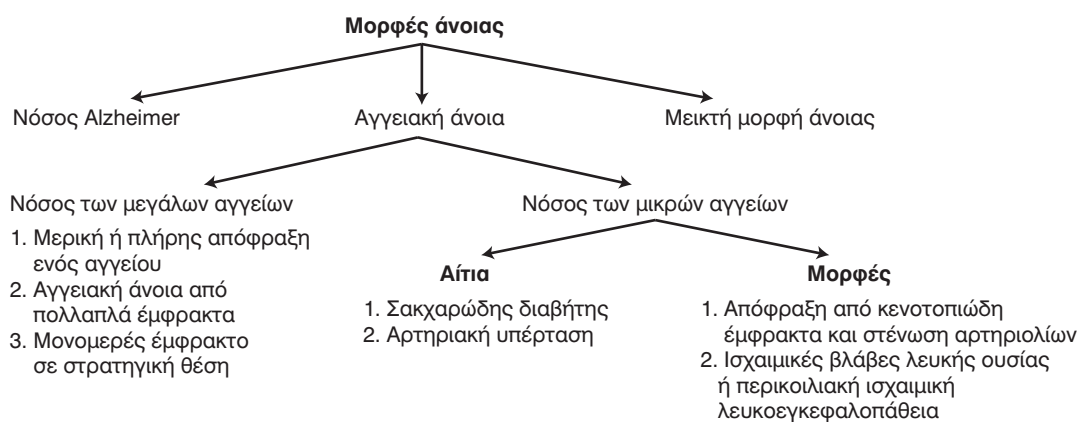
Η επίπτωση και ο επιπολασμός της γνωστικής δυσλειτουργίας των νεφροπαθών συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της χρόνιας νεφρικής νόσου<sup>6-8</sup> και αγγίζει το 80% του συνόλου της ομάδας αυτής των ασθενών<sup>4,9</sup>. Για παράδειγμα οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό παρουσιάζουν σε τόσο μεγάλο ποσοστό διαταραχή της γνωστικής τους λειτουργίας ώστε μόλις το 13% εμφανίζει φυσιολογικά ευρήματα. Ο κίνδυνος είναι πολύ μεγαλύτερος για τους ασθενείς αυτούς να εμφανίσουν διαταραχή της νοητικής τους λειτουργίας διότι παρουσιάζουν πιο αυξημένη επίπτωση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακό ή αγγειακό

εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>10</sup>. Στη δεκαετία του '70, το αλουμίνιο εμπλέκεται για πρώτη φορά ως αίτιο γνωστικής δυσλειτουργίας των ασθενών με ΧΝΝ. Σε παθολογοανατομική μελέτη σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, οι Madero M. και συν. ενοχοποίησαν το αλουμίνιο για την εμφάνιση άνοιας<sup>11</sup>, με βάση τα αυξημένα επίπεδα που βρέθηκαν στην φαιά ουσία του εγκεφάλου<sup>12</sup>.

## Ορισμός, αιτιολογία και μορφές άνοιας

Ως άνοια ορίζεται το επίκτητο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από μια προοδευτική έκπτωση των ανώτερων φλοιϊκών λειτουργιών του ατόμου με την προϋπόθεση η συνείδηση του να είναι διαγυγής<sup>13</sup>. Η άνοια ως σύνδρομο εμφανίζεται με διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις ανεξάρτητα από την αιτιολογία της. Στις περισσότερες των περιπτώσεων είναι μια προοδευτικά εξελισσόμενη νόσος που οφείλεται σε οργανική νόσο του εγκεφάλου. Τα αίτια μπορεί να είναι αγγειακά, εκφυλιστικά, λοιμώδη ή μεταβολικά (Εικ. 1).

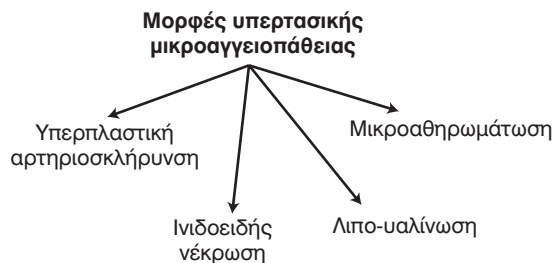
Η αγγειακή άνοια αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα μορφή άνοιας και οφείλεται σε βλάβες των αγγείων είτε ισχαιμικές, είτε αιμορραγικές, ή πιο γενικά σε διαταραχές της μικροκυκλοφορίας. Ορίστηκε για πρώτη φορά το 1991 από τους Roman και συν. σε συνεργασία με το τμήμα Νευροεπιδημιολογίας του Διεθνούς Ινστιτούτου Νευρολογικών Διαταραχών και Εγκεφαλικών Επεισοδίων. Με μια κοινή συμφωνία των παραπάνω ερευνητών επιλέχθηκαν τα διαγνωστικά κριτήρια, με απώτερο σκοπό την εύκολη εφαρμογή τους σε νευροεπιδημιολογικές μελέτες και κλινικές δοκιμασίες<sup>14</sup>. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται ο όρος *αγγειακή γνωστική έκπτωση*<sup>15</sup> σε μια προσπάθεια να



Εικ. 1. Μορφές άνοιας.

συμπεριληφθούν οι επιπλέον περιπτώσεις των ατόμων με έκπτωση των νοητικών λειτουργιών. Για τον λόγο αυτό είναι πολύ σημαντική η εκτίμηση της γνωστικής τους λειτουργίας ως αποτέλεσμα της αγγειακής εγκεφαλικής νόσου. Ο πιο συχνός μηχανισμός πρόκλησης ενός ισχαιμικού εμφράκτου είναι η μερική ή πλήρης απόφραξη ενός αγγείου που αρδεύει μία περιοχή του εγκεφάλου, που έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση ισχαιμίας ή νέκρωσης των ιστών και τη ρήξη του αγγείου με επακόλουθο την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Ο προαναφερόμενος μηχανισμός μπορεί επίσης να προκαλέσει αγγειακή άνοια. Οι ισχαιμικές βλάβες που προκαλούνται στην αγγειακή νόσο του εγκεφάλου είναι ο συχνότερος μηχανισμός πρόκλησης της άνοιας. Η εγκεφαλική ισχαιμία μπορεί να προκληθεί τόσο στα μεγάλα αγγεία, όσο και στα μικρά. Η άνοια από πολλαπλά έμφρακτα είναι η συχνότερη μορφή αγγειακής άνοιας των μεγάλων αγγείων<sup>16</sup> και οφείλεται συνήθως σε πολλαπλά μεγάλα φλοιο-υποφλοιώδη έμφρακτα στις περιοχές κατανομής των μεγάλων εγκεφαλικών αρτηριών με πλήρη κεντρική ισχαιμική νέκρωση και περιεστιακή μερική απόφραξη αγγείων της λευκής ουσίας του εγκεφάλου. Υπάρχουν και περιπτώσεις που η αγγειακή άνοια προκαλείται από ένα και μόνο έμφρακτο που προσβάλλει μια στρατηγική περιοχή του εγκεφάλου που συμμετέχει στις γνωστικές λειτουργίες<sup>17</sup>. Συχνότερη όμως είναι η απόφραξη που αναπτύσσεται επάνω σε ήδη υπάρχουσα αθηρωματική πλάκα του τοιχώματος του αγγείου.

Η νόσος των μικρών αγγείων σχετίζεται με την ύπαρξη υπέρτασης ή σακχαρώδη διαβήτη και οφείλεται στις επιπλοκές τους στη μικροκυκλοφορία. Είναι μια συχνή κατάσταση που επηρεάζει την αυτορρυθμισμό της αιματικής ροής στον εγκέφαλο. Πρέπει να τονισθεί ότι ο εγκέφαλος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος σε αρρυθμίες και σε υποτασικά επεισόδια. Στη νόσο των μικρών αγγείων έχουμε δυο βασικές μορφές βλάβης, την απόφραξη με κενοτοπιώδη έμφρακτα που συνοδεύεται από σημαντική στένωση του μέσου μεγέθους των αρτηριολίων και τις ισχαιμικές βλάβες της λευκής ουσίας της νόσου του Binswanger που αναφέρεται και ως περι-κοιλιακή ισχαιμική λευκοεγκεφαλοπάθεια. Ιστολογικά η νόσος εμφανίζει υαλώδη εκφύλιση του μέσου χιτώνα των αρτηριολίων. Η αγγειακή άνοια που οφείλεται σε νόσο των μικρών αγγείων του εγκεφάλου είναι συχνότερη από την αγγειακή άνοια που προκαλείται από έμφρακτα των μεγάλων αγγείων. Στις τυπικές βλάβες της υπέρτασης



Εικ. 2. Μορφές υπέρτασης μικροαγγειοπάθειας.

μικροαγγειοπάθειας περιλαμβάνονται η υπερπλαστική αρτηριοσκλήρυνση, η ινιδοειδής νέκρωση, η λιπο-υαλίνωση και η μικροαθηρωμάτωση<sup>18</sup> (Εικ. 2). Η **υπερπλαστική αρτηριοσκλήρυνση** είναι απότοκος της χρόνιας υπέρτασης και χαρακτηρίζεται από υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών στο τοίχωμα των αγγείων, χαρακτηριστικά αναφερόμενη και ως «υπερπλασία δίκην φύλλων κρεμμυδιού», με συγκεντρική πεταλοειδή πάχυνση των τοιχωμάτων και στένωση του αυλού. Η **ινιδοειδής νέκρωση** των αγγείων προκύπτει όταν η υπέρταση προκαλεί τμηματική στένωση, διαστολή και νέκρωση του τοιχώματος του αγγείου με εναπόθεση μιας έντονα ηωσινοφιλικής ουσίας. Γύρω από τα εκφυλιστικά υπολείμματα οι περιαγγειακοί ιστοί καταστρέφονται και προκαλείται χαρακτηριστικό οίδημα των αστροκυττάρων<sup>19</sup>. Η **λιπο-υαλίνωση** είναι μια προοδευτική αποδιοργάνωση του τοιχώματος των μικρών αρτηριών, που εμφανίζεται συνήθως σε αγγεία με διάμετρο >200 μm, με χαρακτηριστική εναπόθεση μιας υαλίνης ινιδοειδούς ουσίας στον έσω χιτώνα των αρτηριών. Η λιπο-υαλίνωση οδηγεί είτε σε θρομβωτική απόφραξη του αυλού με επακόλουθο κενοτοπιώδη έμφρακτα, είτε σε καταστροφή του τοιχώματος με σχηματισμό μικροανευρυσμάτων και υπέρταση ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Μία σημαντική εξέταση που μπορεί με ακρίβεια να διαγνώσει την υπέρταση μικροαγγειοπάθεια είναι η βυθοσκοπηση του οφθαλμού, η οποία αποκαλύπτει την κατάσταση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς. Ευρήματα όπως η στένωση των αρτηριών του αμφιβληστροειδούς, η αύξηση της αντανάκλασης των αρτηριολίων στο φως, αναφερόμενα και ως «αγγεία σαν χάλκινο σύρμα», η πάχυνση των φλεβών σε αναλογία 2/3 σε σύγκριση με τις αρτηρίες, οι χαρακτηριστικές εγχοπές των φλεβών στα σημεία της διασταύρωσης των αρτηριών και των φλεβών (σημείο Gunn), τα μικροανευρύσματα και σε σοβαρές περιπτώσεις η παρουσία εξιδρωμάτων και φλογοειδών αιμορραγιών αντικατοπτρίζουν την υπάρχουσα κατάσταση

των αγγείων του οργανισμού στο σύνολό του. Η στένωση των αρτηριολίων του αμφιβληστροειδούς συνδέεται άμεσα με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εμφράκτου<sup>20</sup>.

Οι επιπτώσεις του σακχαρώδη διαβήτη στη μικροκυκλοφορία, είναι αποτέλεσμα των διαταραχών που προκύπτουν στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών. Οι παραπάνω διαταραχές σε μακροχρόνια βάση προκαλούν βλάβη στα αγγεία με αποτέλεσμα τη διαβητική μικροαγγειοπάθεια. Οι επιπρόσθετοι μηχανισμοί που ευθύνονται περιλαμβάνουν την αυξημένη γλοιότητα του αίματος, την απώλεια των ενδοθηλιακών λειτουργιών που προκαλείται από τη μείωση του μονοξειδίου του αζώτου, τις διαταραχές του αιματοεγκεφαλικού φραγμού που προκαλούνται είτε από τον έντονο μεταβολισμό της γλυκόζης, είτε από την οξειδωση των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών και συμμετέχουν στην ελάττωση της αιμάτωσης της μικροκυκλοφορίας στον εγκέφαλο και τον αμφιβληστροειδή<sup>21</sup>. Τέλος, πρόσφατες έρευνες, αναφέρουν ότι το στρες ενεργοποιεί συγκεκριμένες μεταβολικές οδούς, όπως για παράδειγμα τις Jun-κινάσες, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας<sup>22</sup>.

## Τρόπος εκτίμησης της γνωστικής λειτουργίας

Για την εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας έχουν σχεδιασθεί διάφορες κλίμακες μέτρησης που ερευνούν όχι μόνο την παρουσία ή την απουσία των συμπτωμάτων, αλλά και τη συχνότητα και την έντασή τους. Μερικές από τις κλίμακες αυτές είναι η Geriatric Depression Scale (GDS)<sup>23</sup>, το Abbreviated Mental Test Score (AMTS)<sup>24</sup>, το Clock Drawing Test (CDT)<sup>25</sup>, η Mini Mental State Examination (MMSE), η Instrumental Activity of Daily Living (IADL)<sup>26</sup> και τέλος, το The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating (NPI)<sup>27</sup> (Πίν. 1). Οι προαναφερόμενες κλίμακες αποκωδικοποιούν τη γνωστική λειτουργία στην ταχέως επιδεινούμενη αλλά και στη χρονίως εγκατασταθείσα γνωστική δυσλειτουργία.

## Γνωστική ανεπάρκεια και χρόνια νεφρική νόσος

Η γνωστική ανεπάρκεια επιδεινώνεται από αρκετούς παράγοντες ανάμεσα στους οποίους σημαντικό ρόλο παίζει η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που επηρεάζει τόσο το νεφρό, όσο και τον εγκέφαλο. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στον νεφρό εμφανίζεται με τη μικρολευκωματουρία που αντικατοπτρίζει παράλληλα και τον βαθμό της εγκεφαλι-

**Πίνακας 1.** Τρόποι εκτίμησης της γνωστικής λειτουργίας

Ερωτηματολόγια	Περιεχόμενο	Κλίμακες εκτίμησης
GDS	ερωτήσεις με επιλογή είτε την απάντηση ΝΑΙ είτε την απάντηση ΟΧΙ	ΝΑΙ = κατάθλιψη ΟΧΙ = όχι κατάθλιψη
AMTS	10 ερωτήσεις νοητικής επίδοσης	<8 = διαταραχή ψυχικής λειτουργίας 10 = φυσιολογικά ευρήματα
NPI	5 ερωτήσεις με διαβάθμιση τη συχνότητα και τη σοβαρότητα της νευροψυχιατρικής διάθεσης	Νευροψυχιατρική διάθεση, συχνότητα και σοβαρότητα
Clock Drawing Test	Δοκιμασία ωρολογίου	5-7 = αρχόμενη άνοια 0-5 = γνωστική ανεπάρκεια
MMSE	30 ερωτήσεις νοητικής κατάστασης	0-10 = σοβαρή ανοϊκή διαταραχή 11-19 = μέτρια ανοϊκή διαταραχή 20-24 = ελαφρά ανοϊκή διαταραχή 25-27 = ένδειξη γνωστικής ανεπάρκειας 28-30 = φυσιολογικά ευρήματα
IADL	32 ερωτήσεις από 8 ενότητες που εκφράζουν την ικανότητα των καθημερινών δραστηριοτήτων	0-9 = φυσιολογικά ευρήματα 10-18 = ελαφρά ανοϊκή διαταραχή 19-23 = μέτρια ανοϊκή διαταραχή >23 = σοβαρή ανοϊκή διαταραχή

AMTS: Abbreviated Mental Test Score; CDT: Clock Drawing Test; GDS: Geriatric Depression Scale; IADL: Instrumental Activity of Daily Living; MMSE: Mini Mental State Examination; NPI: The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating

κής βλάβης<sup>28,29</sup>. Όπως φάνηκε από τη μελέτη «Cardiovascular Health Study», που έγινε σε πληθυσμό ηλικιωμένων ατόμων, η μικρολευκωματουρία συσχετίζεται με υποκλινική αθηροσκλήρωση<sup>30</sup> αλλά παράλληλα και με βλάβη των μικρών αγγείων του εγκεφάλου<sup>31</sup>. Είναι επίσης δείκτης γενικευμένης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και συσχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>32</sup>. Η μικροαγγειοπάθεια στον εγκέφαλο εκδηλώνεται ως διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, δυσλειτουργία των συνάψεων των ενδοθηλιακών κυττάρων με επακόλουθο τη διαφυγή πρωτεΐνης, δυνητικά τη δημιουργία της λευκοεγκεφαλοπάθειας και τον σχηματισμό των ολιγομερών του προ-αμυλοειδούς<sup>33-35</sup>. Σε ασθενείς με λευκοεγκεφαλοπάθεια και πολλαπλά έμφρακτα του εγκεφάλου η αύξηση του λόγου της λευκωματίνης του εγκεφαλονωπιού υγρού προς τη λευκωματίνη του πλάσματος (γνωστός ως δείκτης αλβουμίνης) είναι ενδεικτικός της διαταραχής του αιματοεγκεφαλικού φραγμού<sup>36,37</sup>. Έχει αποδειχθεί ότι η εξέλιξη της νόσου Alzheimer επιταχύνεται σε ασθενείς με αυξημένο τον παραπάνω λόγο<sup>38</sup>.

Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την γνωστική λειτουργία είναι η αναιμία και ο δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός. Μελέτες σε πειραματόζωα αναδεικνύουν τα επίπεδα της αυξημένης παραθορμόνης του αίματος αλλά και την υπερασβεστιαμία ως νευροτοξικές ουσίες<sup>39-41</sup>. Επίσης, η αναιμία έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου, ενώ η διόρθωσή της έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα επίπεδα της γνωστικής λειτουργίας<sup>42</sup>.

Οι ασθενείς με XNN σταδίου 3-4 κατά KDOQI παρουσιάζουν σε ποσοστό 23% σοβαρού βαθμού γνωστική ανεπάρκεια και 28% διαταραχές μνήμης<sup>43</sup>. Πάρα πολλές μελέτες αναδεικνύουν τη συσχέτιση ανάμεσα στο ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και την ύπαρξη γνωστικής ανεπάρκειας<sup>8,43,44</sup>. Ειδικότερα, στη μελέτη «Heart estrogen/progesterone study», η οποία περιλάμβανε γυναίκες σε εμμηνόπαυση, οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι μια μείωση κατά 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> του ρυθμού σπειραματικής διήθησης αντιστοιχεί σε 15-25% αυξημένο κίνδυνο για γνωστική δυσλειτουργία<sup>44</sup>. Επιπρόσθετα, στη μελέτη «Cardiovascular Health Cognition» οι ασθενείς με XNN σταδίου 2-3 παρουσίασαν κατά 37% αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση άνοιας στο χρονικό διάστημα παρακολούθησης των 6 ετών<sup>45</sup>. Σε μια μελέτη που χρησιμοποιήθηκε το MMSE τεστ για την εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας, βρέθηκε ότι στη

XNN υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην γνωστική δυσλειτουργία και την αγγειακή άνοια σε ασθενείς με επίπεδα ρυθμού σπειραματικής διήθησης μεταξύ 45 έως 59 ml/min ανά 1,73 m<sup>2,45</sup>.

## Γνωστική ανεπάρκεια και εξωνεφρική κάθαρση

### Δεδομένα μελετών

Οι αρχικές μελέτες που έγιναν σε μικρό δείγμα ασθενών υπό αιμοκάθαρση ανέφεραν μέτρια ποσοστά γνωστικής δυσλειτουργίας. Στις μελέτες αυτές συχνά αποκλείονταν οι ασθενείς μεγάλης ηλικίας, τα άτομα με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και ασθενείς με σοβαρή συνυπάρχουσα νοσηρότητα<sup>46,47</sup>. Στη δεκαετία του '90 οι Sehgal και συν. σε 336 ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση με τεχνητό νεφρό ηλικίας 23 έως 93 χρονών, χρησιμοποίησαν το MMSE και διαπίστωσαν ότι το 30% είχε ήπια έως σοβαρή νοητική έκπτωση<sup>48</sup>. Επόμενες μελέτες αναφέρουν μεγαλύτερα ποσοστά γνωστικής έκπτωσης σε ασθενείς με XNN καθώς και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση<sup>5,10</sup>. Οι Kurella και συν. σε 80 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, με μέση ηλικία τα 61,2 χρόνια, διαπίστωσαν ότι το 38% είχε σοβαρή διαταραχή της εκτελεστικής λειτουργίας και το 33% σοβαρή ανεπάρκεια μνήμης<sup>6</sup>. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε και μια πιο πρόσφατη μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 338 άτομα που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό. Είναι εντυπωσιακό το γεγονός ότι μόνο ένα ποσοστό 13% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν φυσιολογική γνωστική λειτουργία<sup>10</sup>. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού αποδεικνύεται η βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας μετά τη μεταμόσχευση<sup>49</sup>.

Στη μελέτη Health Aging and Body Composition Study φάνηκε ότι η XNN από μόνη της ευθύνεται για το 10% της γνωστικής δυσλειτουργίας ανεξάρτητα από όλους τους άλλους παράγοντες όπως η συν-νοσηρότητα των ασθενών<sup>57</sup>. Αντίθετα, δεδομένα από τη μελέτη Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study παράγοντες όπως η ηλικία, η φυλή, το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αναιμία και η υποθρεψία φαίνεται να μην συμβάλουν στην ανάπτυξη της άνοιας<sup>5</sup>. Παρόμοιοι μετρήσιμοι παράγοντες έχουν εντοπιστεί και στα καταγεγραμμένα δεδομένα για τους νεφροπαθείς των Ηνωμένων Πο-

λιτειών (United States Renal Data System ) που αφορούν τόσο τη ΧΝΝ, όσο και την εξωνεφρική κάθαρση με τεχνητό νεφρό<sup>50</sup>.

Σε δικιά μας μελέτη (δεδομένα που δεν έχουν δημοσιευθεί) που περιλάμβανε 254 ασθενείς με ΧΝΝ, παρατηρήσαμε ότι η γνωστική δυσλειτουργία εμφανίζεται από τα πρώιμα στάδια της νόσου ενώ η συχνότητά της συμβαδίζει και με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Σοβαρή γνωστική δυσλειτουργία παρατηρήσαμε στο 44,5% των ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό και στο 7,4% των ασθενών που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση. Η ηλικία, η διάρκεια της αιμοκάθαρσης, τα ελαττωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αλλά και η αυξημένη επάρκεια κάθαρσης ( $Kt/V > 1,2$ ) συσχετίζονταν σημαντικά με την ύπαρξη γνωστικής δυσλειτουργίας.

### **Παράγοντες που συσχετίζονται με γνωστική δυσλειτουργία σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση**

Σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς η εμφάνιση της γνωστικής δυσλειτουργίας προϋποθέτει την αλληλεπίδραση χρόνιων παραγόντων αλλά και παραγόντων που δρουν οξείως κατά τη διάρκεια της συνεδρίας.

Καταστάσεις όπως η ισχαιμία, το εγκεφαλικό οίδημα, οι λοιμώξεις και η αρρυθμία συμπεριλαμβάνονται στους παράγοντες που δρουν οξείως στην γνωστική λειτουργία κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας. Ιδιαίτερα, σε ασθενείς που πρώτο-εντάσσονται σε αιμοκάθαρση, κατά τις πρώτες ώρες μπορεί να εμφανιστούν οξείες διαταραχές της νοητικής λειτουργίας συχνά με τη μορφή του συνδρόμου ασταθούς ισοζυγίου (disequilibrium syndrome)<sup>51</sup>. Το τελευταίο οφείλεται σε ωσμωτική διαταραχή των νευρικών κυττάρων, η οποία επέρχεται με την πολύ γρήγορη ανακατανομή των ωσμωτικών πιέσεων μεταξύ του αγγειακού και του διάμεσου χώρου του εγκεφάλου.

Οι χρόνιοι παράγοντες περιλαμβάνουν διαταραχές στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, για παράδειγμα ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αλλά και τη συνύπαρξη των γνωστών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Εκτός από την εμφανή κλινική εικόνα του εγκεφαλικού επεισοδίου που εμφανίζεται με οξεία μορφή, οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς βρίσκονται αντιμέτωποι και με τον αυξημένο κίνδυνο των πολλαπλών υπο-κλινικών επεισοδίων, αποτέλεσμα της αγγειακής εγκεφαλικής νόσου με τη μορφή είτε της λευκο-εγκεφαλοπάθει-

ας, είτε της λευκο-αραιώσης<sup>52</sup>. Η υπο-κλινική μορφή των επεισοδίων αυτών μπορεί να διερευνηθεί με την βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας. Η παρουσία των ευρημάτων αυτών είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με ΧΝΝ<sup>52</sup>. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι και στο γενικό πληθυσμό των ηλικιωμένων ασθενών η συχνότητα των επεισοδίων αυτών είναι αυξημένη σε ποσοστό που αγγίζει το 33%<sup>53</sup>. Η γνώση της ύπαρξης των σιωπηρών εμφράκτων του εγκεφάλου είναι σημαντική για τη μεταγενέστερη κλινική προσέγγιση και θεραπεία αυτών των ασθενών. Η λευκο-εγκεφαλοπάθεια στο παρελθόν αποτέλεσε αντικείμενο μεγάλης συζήτησης, και σύμφωνα με πρόσφατη βιβλιογραφία, αντιπροσωπεύει τη μικροαγγειακή νόσο απότοκο της χρόνιας υπο-αιμάτωσης ενώ συμβαδίζει και με τη σοβαρότητα της γνωστικής δυσλειτουργίας. Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι υπάρχει καλύτερη συσχέτιση ανάμεσα στα ευρήματα της λευκής ουσίας και τον βαθμό της γνωστικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τη συσχέτιση που υπάρχει με τον αριθμό των εμφράκτων που ανευρίσκονται στον φλοιό<sup>54</sup>. Σε παρόμοια αποτελέσματα οδήγησαν και οι μελέτες που αφορούν ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με τεχνητό νεφρό<sup>55-57</sup>. Επιπρόσθετα, στους ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με τη μέθοδο της περιτοναϊκής κάθαρσης το ποσοστό των ασθενών με λευκο-εγκεφαλοπάθεια αγγίζει το 68%, σε αντίθεση με το 17,5% που βρέθηκε στην ομάδα ελέγχου του γενικού πληθυσμού<sup>58</sup>. Τέλος στις μελέτες Rotterdam<sup>59</sup> και Cardiovascular Health Study<sup>60</sup> η λευκο-εγκεφαλοπάθεια συσχετίστηκε με την γνωστική δυσλειτουργία και τα ελλείμματα από τη συμμετοχή του φλοιού, όπως η απώλεια μνήμης και λεκτικών δεξιοτήτων γεγονός που υποδηλώνει την αγγειακή δομή της γνωστικής λειτουργίας. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη είναι η χρόνια φλεγμονή, τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, και η αθηρωματική νόσος<sup>61-64</sup>. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί, ότι και ο δείκτης της επάρκειας κάθαρσης ( $Kt/V > 1,2$ ) συσχετίζεται με την ύπαρξη γνωστικής δυσλειτουργίας<sup>10</sup>.

### **Συμπεράσματα**

Η γενική κατάσταση της γνωστικής επάρκειας ενός ατόμου αντικατοπτρίζει την ικανότητά του να επεξεργάζεται το σύνολο των πληροφοριών που δέχεται. Η άνοια είναι μια προοδευτικά εξελισσό-

μενη νόσος που οφείλεται σε οργανική νόσο του εγκεφάλου. Η αγγειακή άνοια οφείλεται σε διαταραχές της μικροκυκλοφορίας. Για την εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας, οι διάφορες κλίμακες μέτρησης ερευνούν όχι μόνο την παρουσία ή την απουσία των συμπτωμάτων, αλλά και τη συχνότητα και την έντασή τους. Ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο διαταράσσεται η γνωστική λειτουργία δεν είναι ευρύτερα γνωστός. Πάρα πολλές μελέτες αναδεικνύουν τη συσχέτιση ανάμεσα στο ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και την ύπαρξη γνωστικής ανεπάρκειας. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τεχνητό νεφρό η εμφάνιση της γνωστικής δυσλειτουργίας προϋποθέτει την αλληλεπίδραση χρόνιων παραγόντων αλλά και παραγόντων που δρουν οξέως κατά τη διάρκεια της συνεδρίας. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού παρατηρείται βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας μετά τη μεταμόσχευση.

## Summary

**Cognitive dysfunction in chronic kidney disease: one factor that often remains undiagnosed.** D. Karasavvidou<sup>1</sup>, R.G. Kalaitzidis<sup>1</sup>, S-E. Pelidou<sup>2</sup>, K.C. Siamopoulos<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Nephrology and <sup>2</sup>Neurology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece. *Hellenic Nephrology* 2012; 24 (2): 118-126.

Patients with chronic kidney disease (CKD) reveal more frequently mental disorders and are likely to suffer from mental impairment 3.5 times more often compared to people of the same age from the general population. The high burden of mental dysfunction in these patients has just been recognized the last decade. Recent studies described the good correlation between glomerular filtration rate and cognitive function. Cognitive dysfunction usually manifests as vascular dementia and develops in a large proportion of patients in the form of acute or chronic disease. Patients on dialysis are at higher risk for impaired cognitive function due to increased incidence of stroke, increased number of cardiovascular risk factors as well as due to other factors such as uremia, secondary hyperparathyroidism and anemia. Much more remains to be discovered about the pathophysiology of cognitive impairment, regarding the causes and the way of treatment. Furthermore, the impact of the disease on public health remains unknown. Though the fact that cognitive dysfunction may be improved after a kidney transplantation it is encouraging.

**Key words:** chronic kidney disease, cognitive function, dementia.

## Βιβλιογραφία

1. Waldstein SR, Elias MF. Introduction to the special section on health and cognitive function. *Health Psychol* 2003; 22: 555-558.
2. Fried LP. Epidemiology of aging. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 95-106.
3. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61: 661-666.
4. Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 123-132.
5. Kurella M, Mapes DL, Port FK, Chertow GM. Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2543-2548.
6. Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1863-1869.
7. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2127-2133.
8. Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW, Hostetter TH. Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2205-2213.
9. Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, Kapeller P, Offenbacher H, Krejs GJ. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *J Neurol Sci* 1995; 134: 83-88.
10. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 2006; 67: 216-223.
11. Madero M, Gul A, Sarnak MJ. Cognitive function in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2008; 21: 29-37.
12. Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 1976; 294: 184-188.
13. Cummings JL, Benson DF. Dementia of the Alzheimer type. An inventory of diagnostic clinical features. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 12-19.
14. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-260.
15. Bowler JV, Hachinski V. Vascular cognitive impairment: a new approach to vascular dementia. *Baillieres Clin Neurol* 1995; 4: 357-376.
16. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 2: 207-210.
17. Brun A. Pathology and pathophysiology of cerebrovascular dementia: pure subgroups of obstructive and hypoperfusive etiology. *Dementia* 1994; 5: 145-147.

18. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1969; 12: 1-15.
19. Cervos-Navarro J, Matakas F, Roggendorf W, Christmann U. The morphology of spastic intracerebral arterioles. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1978; 4: 369-379.
20. Wong TY, Klein R, Couper D, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001; 358: 1134-1140.
21. Mooradian AD. Central nervous system complications of diabetes mellitus—a perspective from the blood-brain barrier. *Brain Res Rev* 1997; 23: 210-218.
22. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 599-622.
23. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982; 17: 37-49.
24. Schofield I, Stott DJ, Tolson D, McFadyen A, Monaghan J, Nelson D. Screening for cognitive impairment in older people attending accident and emergency using the 4-item Abbreviated Mental Test. *Eur J Emerg Med* 2010; 17: 340-342.
25. Tuokko H, Hadjistavropoulos T, Miller JA, Beattie BL. The Clock Test: a sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 579-584.
26. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1129-1134.
27. de Medeiros K, Robert P, Gauthier S, et al. The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Int Psychogeriatr* 2010; 22: 984-994.
28. Ikram MK, de Jong FJ, Van Dijk EJ, et al. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Brain* 2006; 129: 182-188.
29. Longstreth W, Jr Larsen EK, Klein R, et al. Associations between findings on cranial magnetic resonance imaging and retinal photography in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 78-74.
30. Cao JJ, Barzilay JL, Peterson D, et al. The association of microalbuminuria is a risk factor for cerebral small vessel disease and subclinical atherosclerosis in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 2006; 187: 372-377.
31. Wada M, Nagasawa H, Kurita K, et al. Microalbuminuria is a risk factor for cerebral small vessel disease in community-based elderly subjects. *J Neurol Sci* 2007; 255: 27-34.
32. Whaley-Connell AT, Kalaitzidis RG. Should targeting albuminuria be part of a cardiovascular risk reduction paradigm? *Cardiol Clin* 2010; 28: 437-445.
33. Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke* 2003; 34: 806-812.
34. Englund E. Neuropathology of white matter lesions in vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (Suppl 2): 11-15.
35. Walsh DM, Klyubin I, Shankar GM, et al. The role of cell-derived oligomers of Abeta in Alzheimer's disease and avenues for therapeutic intervention. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 1087-1090.
36. Wardlaw JM, Lewis SC, Keir SL, Dennis MS, Shenkin S. Cerebral microbleeds are associated with lacunar stroke defined clinically and radiologically, independently of white matter lesions. *Stroke* 2006; 37: 2633-2636.
37. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease—systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 337-352.
38. Bowman GL, Kaye JA, Moore M, Waichunas D, Carlson NE, Quinn JF. Blood-brain barrier impairment in Alzheimer disease: stability and functional significance. *Neurology* 2007; 68: 1809-1814.
39. Cooper JD, Lazarowitz VC, Arieff AI. Neurodiagnostic abnormalities in patients with acute renal failure. *J Clin Invest* 1978; 61: 1448-1455.
40. Mahoney CA, Arieff AI. Central and peripheral nervous system effects of chronic renal failure. *Kidney Int* 1983; 24: 170-177.
41. Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Sarnak MJ. Cognitive function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 448-462.
42. Marsh JT, Brown WS, Wolcott D, et al. rHuEPO treatment improves brain and cognitive function of anemic dialysis patients. *Kidney Int* 1991; 39: 155-163.
43. Kurella M, Chertow GM, Luan J, et al. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1863-1869.
44. Kurella M, Yaffe K, Shlipak MG, Wenger NK, Chertow GM. Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 66-76.
45. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1904-1911.
46. Pliskin NH, Yurk HM, Ho LT, Umans JG. Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 1435-1440.
47. Ratner DP, Adams KM, Levin NW, Rourke BP. Effects of hemodialysis on the cognitive and sensory-motor functioning of the adult chronic hemodialysis patient. *J Behav Med* 1983; 6: 291-311.
48. Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB, Whitehouse PJ. Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 41-49.
49. Griva K, Thompson D, Jayasena D, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Cognitive functioning pre- to post-kidney transplantation—a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3275-3282.
50. *United States Renal Data System: USRDS: National In-*



- stitutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End Stage Renal Disease in the United States 2011 (<http://www.usrds.org/atlas.aspx>).
51. *Arief AI*. Dialysis disequilibrium syndrome: current concepts on pathogenesis and prevention. *Kidney Int* 1994; 45: 629-635.
  52. *Seliger SL, Sarnak MJ*. Subclinical vascular disease of the brain in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 8-10.
  53. *Bernick C, Kuller L, Dulberg C, et al*. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology* 2001; 57: 1222-1229.
  54. *Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al*. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology* 2004; 62: 912-919.
  55. *Martinez-Vea A, Salvado E, Bardaji A, et al*. Silent cerebral white matter lesions and their relationship with vascular risk factors in middle-aged predialysis patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 241-250.
  56. *Agildere AM, Kurt A, Yildirim T, Benli S, Altinors N*. MRI of neurologic complications in end-stage renal failure patients on hemodialysis: pictorial review. *Eur Radiol* 2001; 11: 1063-1069.
  57. *Savazzi GM, Cusmano F, Musini S*. Cerebral imaging changes in patients with chronic renal failure treated conservatively or in hemodialysis. *Nephron* 2001; 89: 31-36.
  58. *Kim CD, Lee HJ, Kim DJ, et al*. High prevalence of leukoaraiosis in cerebral magnetic resonance images of patients on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 98-107.
  59. *Breteler MM, van Amerongen NM, van Swieten JC, et al*. Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. The Rotterdam Study. *Stroke* 1994; 25: 1109-1115.
  60. *Longstreth WT, Jr., Manolio TA, Arnold A, et al*. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27: 1274-1282.
  61. *Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al*. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 476-483.
  62. *Savazzi GM, Cusmano F, Vinci S, Allegri L*. Progression of cerebral atrophy in patients on regular hemodialysis treatment: long-term follow-up with cerebral computed tomography. *Nephron* 1995; 69: 29-33.
  63. *Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, Boeschoten EW, Stevens P, Krediet RT*. Quality of life in patients on chronic dialysis: self-assessment 3 months after the start of treatment. The Necosad Study Group. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 584-592.
  64. *Neto JF, Ferraz MB, Cendoroglo M, Draibe S, Yu L, Sesso R*. Quality of life at the initiation of maintenance dialysis treatment—a comparison between the SF-36 and the KDQ questionnaires. *Qual Life Res* 2000; 9: 101-107.
- 
- \* Παρελήφθη στις 19/12/11  
Έγινε αποδεκτή μετά από τροποποιήσεις στις 22/3/12
- \* Received for publication 19/12/11  
Accepted in revised form 22/3/12

*Αλληλογραφία:*

Κ.Χ. Σιαμόπουλος  
Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
451 10 Ιωάννινα  
Τηλ.: 26510 07507  
Fax: 26510 07016  
e-mail: ksiamop@cc.uoi.gr