

MICHAŁ HARCIAREK \*

## Współczesne wyzwania neuropsychologii na przykładzie funkcjonowania poznawczego osób z przewlekłą niewydolnością nerek

### Wprowadzenie

Badania z zakresu neuropsychologii klinicznej, dziedziny psychologii rozwijającej się na pograniczu neurologii, psychiatrii i psychologii klinicznej (Kądziaława, 2001), są obecnie jednym z głównych źródeł wiedzy na temat przebiegu procesów poznawczych i ogólnej architektury umysłu. Przedmiotem zainteresowań neuropsychologów jest analiza relacji mózg-zachowanie (Heilman i Valenstein, 2012; Maruszewski, 1973). Zakłada się bowiem, że zaburzenia zachowania mają swoją przyczynę w patologicznych zmianach w strukturze i/lub funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego, jak również, że wszelkie odchylenia od normy w zachowaniu człowieka mają istotny wpływ na stan czynnościowy mózgu (Jodzio, 2011; Kądziaława, 2001). W konsekwencji neuropsychologia umożliwia nie tylko opis i kategoryzację zaburzeń behawioralnych obserwowanych w następstwie uszkodzenia mózgu, ale również przyczynia się do czynnościowej charakterystyki struktur mózgu.

Chociaż termin „neuropsychologia” pojawił się w literaturze przedmiotu w latach 50. XX wieku<sup>1</sup> (Benton, 2000), a pierwsze próby lokalizacji procesów psychicznych w mózgu człowieka podjęto już w czasach antycznych, jednak zintensyfikowany rozwój badań dotyczących relacji mózg – zachowanie, zwłaszcza za sprawą czynnościowych technik neuroobrazowania (np. funkcjonalnego rezonansu magnetycznego, wielokanałowych systemów do badań elektroencefalograficznych) umożliwiających obserwację pracy mózgu podczas wykonywania przez badanego określonych zadań testowych, przypada na okres ostatnich trzydziestu lat. W efekcie nastąpił rozwój specyficznych, wysoce specjalistycznych kierunków neuropsychologii, które obejmują nie tylko badania

---

\* Dr hab. Michał Harciarek, prof. UG, Instytut Psychologii, Uniwersytet Gdański

<sup>1</sup> Warto wyjaśnić, że choć termin „neuropsychologia” w literaturze pojawił się dopiero w latach 50. XX wieku, publicznie po raz pierwszy został on najprawdopodobniej użyty już w 1936 roku przez Karla Lashleya (za: Maruszewski, 1973). Miało to miejsce w trakcie wykładu Lashleya prezentowanego podczas konferencji Bostońskiego Towarzystwa Psychiatrii i Neurologii. Co interesujące, używając terminu „neuropsychologia”, Lashley powoływał się wówczas na niepublikowane notatki Kurta Goldsteina z 1934 roku (za: Finger, 1994).

osób, u których doszło do bezpośredniego uszkodzenia mózgu, ale także badania chorych somatycznie oraz próby eksperymentalne z udziałem osób zdrowych. Obecnie neuropsychologię można podzielić na neuropsychologię dziecka (neuropsychologię rozwojową) oraz neuropsychologię człowieka dorosłego. Oba te kierunki obejmują zarówno nurt kliniczny, jak i eksperymentalny (Kądziaława, 2001). Ponadto, różnorodne zainteresowania naukowe badaczy sprawiły, że w ramach szeroko pojętej neuropsychologii ukształtowało się wiele kierunków poszukiwań empirycznych, których egzemplifikacją jest np. neuropsychologia poznawcza (ang. *cognitive neuropsychology*), neuropsychologia środowiskowa (ang. *ecological neuropsychology*), neurolingwistyka (ang. *neurolinguistics*) czy neurosemiotyka (ang. *neurosemiotics*) (Herzyk, 2005; Kądziaława, 2001).

Rozwój medycyny, analiza nowych danych klinicznych i ciągle udoskonalanie metod badawczych pokazały, że funkcjonowanie mózgu i związany z nim stan psychiki człowieka w istotnym stopniu zależą od funkcjonowania całego organizmu, w szczególności od pracy takich narządów, jak: serce, wątroba, tarczyca, trzustka czy nerki (Armstrong i Morrow, 2014; Tarter i in., 2001). Obserwacje te przyczyniły się do wyodrębnienia neuropsychologii medycznej, zajmującej się poznawaniem mechanizmów zaburzeń zachowania wywołanych przez patologiczne funkcjonowanie mózgu w następstwie nieprawidłowej pracy oraz metod leczenia patologii organów i/lub układów czynnościowych organizmu, poza układem nerwowym (Kądziaława, 2001; Tarter, Butters i Beers, 2001; zob. też Armstrong i Morrow, 2014; Jodzio i Nyka, 2008). Neuropsychologia medyczna definiuje mózg jako „ogniwo pośredniczące”, ponieważ jego praca zależy od prawidłowego funkcjonowania organów/układów poza ośrodkowym układem nerwowym i może zostać zaburzona na skutek nieprawidłowego ich działania. Spowodowane w ten sposób uszkodzenie lub dysfunkcja mózgu prowadzą do rozwoju objawów neuropsychologicznych, będących przedmiotem diagnozy i terapii.

Obecnie badania z zakresu neuropsychologii medycznej przeżywają swój największy jak do tej pory rozkwit. Poza najczęściej analizowaną oceną wpływu choroby sercowo-naczyniowej na pracę mózgu człowieka (np. Selnes, Gottesman, Grega, Baumgartner, Zeger i McKhann, 2012), neuropsychologia medyczna zajmuje się także badaniem dysfunkcji poznawczych spowodowanych zaburzeniami pracy układu odpornościowego (np. w wyniku zakażenia wirusem HIV i AIDS; Łojek, 2001), cukrzycą (Brands i in., 2006), nieprawidłowym funkcjonowaniem tarczycy i trzustki (zob. Biechowska, 2008), wątroby (Peixoto, Lopez i Ariaz, 2006) i innych organów (zob. Armstrong i Morrow, 2014; Tarter i in., 2001). Przedmiotem zainteresowań neuropsychologii medycznej są także następstwa chorób lub uszkodzeń narządów wewnętrznych, spowodowanych zatruciem przemysłowym (np. tlenkiem węgla) (por. Filley, 2012). We wszystkich tych przypadkach u wielu pacjentów dochodzi do wtórnego uszkodzenia mózgu, czego wynikiem stają się wybiórcze lub uogólnione objawy neuropsychologiczne.

Przedmiotem intensywnych badań neuropsychologii medycznej jest także analiza wpływu zaburzeń pracy układu wydalniczego oraz zatruc organizmu produktami przemiany materii na funkcjonowanie układu nerwowego (Kądziaława, 2001; Tarter i in., 2001). Reprezentatywna w tym względzie jest przewlekła choroba nerek, na przykładzie której w niniejszej pracy przybliżono współczesne problemy neuropsychologii. W artykule scharakteryzowano samą chorobę nerek oraz jej wpływ na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego. Następnie ukazano specyfikę problemów poznawczych tej grupy chorych, z jednoczesnym uwzględnieniem znaczenia rodzaju terapii nerkozastępczej (np. dializoterapii *versus* transplantacji nerki) na remisję bądź nasilenie dysfunkcji neuropsychologicznych. Zaprezentowano także model rozwoju dysfunkcji intelektualnych w opisywanej grupie chorych (zob. ryc. 1).

### **Przewlekła niewydolność nerek – charakterystyka choroby**

Przewlekła niewydolność nerek (PNN) to wielobjawowy zespół chorobowy, który rozwija się na skutek postępującego niszczenia miąższu nerkowego przez toczące się w nim przewlekłe procesy patologiczne (Czekalski, 2004). U osób z PNN dochodzi wówczas do zmniejszenia się filtracji kłębuszkowej i stopniowego narastania zaburzeń czynności nerek, co w efekcie prowadzi do wystąpienia tzw. toksemii mocznicowej.

Poprzez swoją specyfikę PNN przyczynia się także do rozwoju nadciśnienia tętniczego, cukrzycy oraz anemii. W konsekwencji u wielu pacjentów zaburzeniu ulega również funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego (Watanabe, Watanabe i Nakayama, 2014), czego objawem są między innymi obserwowane w tej grupie chorych liczne zaniki mózgowe (Fazekas, Schmidt, Kapeller, Offenbacher i Krejs, 1995; Kamata i in., 2000; Miwa i in., 2014), różnorodne zespoły neurologiczne (np. encefalopatia mocznicowa, encefalopatia dializacyjna) (Burn i Bates, 1998) oraz deficyty neuropsychologiczne, w tym dysfunkcje poznawcze (Harciarek, Biedunkiewicz, Lichodziejewska-Niemierko, Dębska-Ślizień i Rutkowski, 2006; Harciarek, Williamson, Biedunkiewicz, Lichodziejewska-Niemierko, Dębska-Ślizień i Rutkowski, 2012; Kurella-Tamura, Covinsky, Chertow, Yaffe, Landefeld i McCulloch, 2009; Pereira i in., 2007; zob. Harciarek i Biedunkiewicz, 2008; Pliskin, Kiolbasa, Hart, Umans, 2001). Co istotne, to właśnie zaburzenia poznawcze w znacznym stopniu pogarszają funkcjonowanie opisywanej grupy chorych oraz negatywnie wpływają na jakość życia pacjentów i ich rodzin (Griva, Jayasena, Davenport, Harrison, Newman, 2009). Utrudniają one także psychoedukację, jak również w istotny sposób zwiększają koszty leczenia chorych z PNN.

Należy zaznaczyć, że ze względu na zróżnicowaną etiologię choroby nerek, odmienne sposoby jej leczenia (np. leczenie zachowawcze, dializa otrzewnowa, hemodializa, transplantacja nerki) oraz występowanie chorób towarzyszących, które przez swoją specyfikę również mogą przyczynić się do powstania dysfunkcji intelektualnych (np.

choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca czy związane niekiedy z dializoterapią wirusowe zapalenie wątroby), określenie przyczyn nieprawidłowego funkcjonowania poznawczego osób z PNN nie jest sprawą oczywistą, stanowiąc tym samym istotne wyzwanie kliniczne. Od odpowiedniej diagnostyki różnicowej zależy bowiem będzie ewentualna modyfikacja sposobu leczenia PNN, pozwalająca na optymalizację funkcjonowania psychospołecznego tej grupy chorych. Szczególnie istotne zdają się w tym względzie badania neuropsychologiczne wykonywane u osób kwalifikowanych do zabiegu przeszczepienia nerki. Pozwalają one na przykład ocenić, jak dany pacjent (w zależności od przejawianych przed zabiegiem dysfunkcji wykonawczych i problemów pamięciowych) dostosuje się do reżimu związanego z przyjmowaniem o określonej godzinie leków immunosupresyjnych. Inną ważną grupą są osoby w wieku podeszłym, u których problemy poznawcze stanowią częste ryzyko zgonu oraz rozwoju pełnoobjawowego otępienia (Drew i in., 2015; Miwa i in., 2014).

### **Zaburzenia poznawcze u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczoną farmakologicznie**

Pod koniec lat 60. XX wieku zaobserwowano, że u pacjentów z PNN znacznemu obniżeniu ulega sprawność intelektualna. Przykładowo, Sand, Livingston i Wright (1966) oraz Kaplan De-Nour i współpracownicy (1977) wskazali na obecność głębokich i względnie uogólnionych zaburzeń poznawczych u niedializowanych osób z PNN. Ryan i współpracownicy (1981) zauważyli natomiast, że w porównaniu z pacjentami z oddziałów psychiatrycznych chorzy z PNN uzyskiwali istotnie niższe wyniki w licznych zadaniach neuropsychologicznych. W kolejnych latach okazało się jednak, że gromadzące się w organizmie substancje toksyczne oraz choroby towarzyszące PNN (np. cukrzyca, nadciśnienie) przede wszystkim przyczyniają się do rozwoju względnie selektywnych zaburzeń pamięci, uwagi, funkcji wykonawczych oraz spowolnienia psychoruchowego (por. Koushik, McArthur i Baird, 2010).

### **Zaburzenia pamięci**

Zaburzenia pamięci należą do jednych z najczęściej opisywanych w literaturze przedmiotu problemów poznawczych pacjentów z PNN. Przykładowo, Hart i współpracownicy (1983; zob. też Harciarek i Biedunkiewicz, 2008) wykazali, że osoby z PNN uzyskiwały istotnie niższe wyniki w zadaniach pamięciowych niż osoby leczące się z powodu dolegliwości ze strony obwodowego układu nerwowego. Stwierdzili oni również silny związek poziomu kreatyniny oraz stężenia azotu mocznika z nasileniem problemów pamięciowych. Analogiczny związek funkcjonowania pamięci z zaburzeniem metabolizmu i narastającą neurointoksykacją zaobserwowali także inni autorzy (Elias, Elias, Selinger, Narisipur, Dore, Robbins, 2009; Kurella, Chertow, Luan i Yaffe, 2004; Kurella i in., 2005).

Badaniem pamięci u chorych z mocznicą zajmowali się jeszcze w latach 70. XX wieku Heilman i współpracownicy (1975), którzy stwierdzili, że jednym z najczęstszych objawów neuropsychologicznych obserwowanych u osób z encefalopatią mocznicową są zaburzenia werbalnego uczenia się. Co interesujące, u osób z mocznicą nie stwierdzili oni istotnych dysfunkcji pamięci operacyjnej. Do podobnych wniosków doszli także Hart i współpracownicy (1983) oraz Souheaver z zespołem (1982), którzy dodatkowo wskazali na spowolnienie psychoruchowe jako następstwo związanej z PNN neurointoksykacji. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach sugerują jednak, że chorzy w późnym stadium PNN uzyskują wyniki poniżej normy także w próbach bezpośredniego odtwarzania zapamiętywanego materiału (Gelb, Shapiro, Hill i Thornton, 2008; Kurella i in., 2004, 2005; Thornton, Shapiro, Deria, Gelb, Hill, 2007).

Zaburzenia pamięci w PNN nie są jednak jedynie bezpośrednim efektem postępującej neurointoksykacji, ale mogą wynikać z interakcji czynników chorobowych z wiekiem. Przykładowo, Thornton z zespołem (2007) stwierdzili, że deficyty pamięciowe są charakterystyczne głównie dla chorych z PNN powyżej 60. roku życia. Zdaniem tych autorów, to właśnie w tej grupie osób dochodzi bowiem do znacznego osłabienia organizmu, co w konsekwencji przyspiesza proces starzenia się mózgu i rozwój deficytów neuropsychologicznych (zob. Armstrong i Morrow, 2014; Murray, 2008). Obserwacje te potwierdzają także wyniki innych badań (Buchman, Tanne, Boyle, Shah, Leurgans, Bennett, 2009; Elias i in., 2009; Etgen i in., 2009; Harciarek, 2009; Harciarek, Williamson, Biedunkiewicz, Lichodziejewska-Niemierko, Dębska-Ślizień i Rutkowski, 2010; Jassal, Kritz-Silverstein i Barrett-Connor, 2010; Kurella i in., 2004).

### **Inne zaburzenia poznawcze**

Obok deficytów pamięci, również zaburzenia funkcji wykonawczych, deficyty uwagi oraz wspomniana już obniżona sprawność psychomotoryczna należą do często spotykanych następstw encefalopatii mocznicowej (zob. Harciarek i Biedunkiewicz, 2008; Pliskin i in., 2001). Dokładnie czterdzieści lat temu Ginn i współpracownicy (Ginn, 1975; Ginn i in., 1975) zauważyli, że u pacjentów z PNN niejednokrotnie dochodzi do spowolnienia psychoruchowego, trudności z podejmowaniem decyzji, wydłużenia czasu reakcji oraz zaburzeń utrzymywania uwagi. Autorzy ci stwierdzili również, że podobnie jak w przypadku zaburzeń pamięci, także nasilenie dysfunkcji wykonawczych i spowolnienie psychoruchowe są w znacznej mierze zależne od stopnia zaawansowania choroby nerek. Inni autorzy wskazują natomiast na trudności osób z PNN w zakresie myślenia abstrakcyjnego, tworzenia pojęć i ogólnej giętkości umysłowej (Heilman i in., 1975; Hart i in., 1983; Kurella i in., 2004). Co interesujące, Souheaver i współpracownicy (1982) nie stwierdzili u osób z encefalopatią mocznicową deficytów uwagi słuchowej. Ci sami autorzy wykazali również, że spowolnienie psychoruchowe w tej grupie chorych

nie jest powiązane z uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego czy też problemami motorycznymi, a stanowi raczej bezpośrednie następstwo obniżonej koordynacji wzrokowo-ruchowej.

### **Zaburzenia poznawcze u pacjentów leczonych dializoterapią**

Problem funkcjonowania poznawczego pacjentów z PNN leczonych dializoterapią jest obecnie jednym z najczęściej zgłębianych tematów przez badaczy z zakresu neuropsychologii medycznej (Altmann i in., 2007; Drew i in., 2015; Evans, Wagner i Welch, 2004; Gilli i De Bastiani, 1983; Ginn, 1975; Harciarek, 2009; Harciarek i in., 2006, 2010, 2011, 2012; McKee Burnett, Raft, Batten i Bain, 1982; Pliskin, Yurk, Ho, Umans, 1996; Post i in., 2014; Ratner, Adams, Levin i Rourke, 1983; Schneider i in., 2015; Tiffin-Richards i in., 2014; Vos i in., 2006; Williams, Sklar, Burright, Donovanick, 2004). Jednak uzyskiwane rezultaty badań nie są jednoznaczne. Niektórzy autorzy sugerują, że rozpoczęcie dializoterapii nie tylko zwiększa szansę pacjentów z PNN na przeżycie, ale również przyczynia się do poprawy ich funkcjonowania intelektualnego, wskazując tym samym na odwracalny charakter przynajmniej niektórych deficytów poznawczych (Pliskin i in., 1996, Umans i Pliskin, 1998). Inni badacze dowodzą natomiast, że całkowita remisja zaburzeń poznawczych u pacjentów poddawanych dializoterapii jest względnie rzadkim zjawiskiem (zob. Harciarek i in., 2012; Kurella i in., 2004; Kurella-Tamura i in., 2009; Kutlay i in., 2001; Marsh, Brown, Wolcott, Landsverk i Nissenson, 1986). Reprezentatywne są w tym względnie longitudinalne badania, w których Harciarek i współpracownicy zaobserwowali, że mimo ogólnie prawidłowego funkcjonowania mierzonego przesiewową skalą Mini-Mental, kilkuletnie stosowanie hemodializy stopniowo nasilało problemy wykonawcze osób z PNN (Harciarek i in., 2012). Nawet najbardziej doskonały sprzęt dializacyjny nie jest w stanie zastąpić pracy zdrowych nerek i trwale usunąć z mózgu nieustannie gromadzące się w nim substancje toksyczne. Ponadto sama dializoterapia, będąc znacznym obciążeniem dla organizmu (w szczególności dla układu krążenia), przyczynia się niejednokrotnie do powstawania nowych problemów neuropoznawczych.

### **Zaburzenia pamięci**

Już w 1975 roku H. Earl Ginn zauważył, że rozpoczęcie dializoterapii u pacjentów z encefalopatią mocznicową w istotny sposób redukuje spowodowane neurointoksykacją zaburzenia pamięci. Dodatkowo badacz ten wykazał, że poziom wykonania zadań poznawczych u osób dializowanych, w tym testów oceniających zdolności pamięciowe, koresponduje ze stężeniem substancji toksycznych w organizmie chorego i jest stosunkowo najlepszy w kilka godzin po ostatniej dializie. Związek poprawy funkcjonowania pamięci z rozpoczęciem dializoterapii zaobserwowali także inni autorzy (Hart i in., 1983;

Kurella i in., 2004; Pliskin i in., 1996; Ryan i in., 1981; Teschan i in., 1979; Schneider i in., 2015; Umans i Pliskin, 1998). Ponadto, opisywana remisja zdaje się być niezależna od takich czynników, jak wiek, płeć, poziom wykształcenia, depresja oraz wybrane choroby towarzyszące PNN (Kurella i in., 2004).

Wielu badaczy wskazuje jednak na jedynie częściową poprawę pamięci u chorych leczonych dializoterapią, zwłaszcza hemodializą (np. Tiffin-Richards i in., 2014). Co więcej, Evans i współpracownicy (2004) przekonują, że deficyty mnesticzne należą do najczęściej obserwowanych problemów poznawczych pacjentów leczonych hemodializą. Różnie nasilone zaburzenia pamięci u osób dializowanych zaobserwował także Harciarek z zespołem (2006, 2007, 2012). Dodatkowo, autorzy ci, podobnie jak Altmann i współpracownicy (2007), wykazali, że zaburzenia pamięci w tej grupie chorych mają charakter postępujący i są wprost proporcjonalne do czasu trwania leczenia nerkozastępczego. Najnowsze badania w tym względzie dowodzą również, że zaburzenia pamięci u osób dializowanych stanowią istotny czynnik ryzyka zgonu (Drew i in., 2015). Można zatem stwierdzić, że choć rozpoczęcie dializoterapii redukuje problemy pamięciowe osób z PNN, obserwowana remisja jest względnie nietrwała, a funkcjonowanie pamięci pacjentów poddawanych dializoterapii ciągle plasuje się na niższym poziomie niż w przypadku dobranych pod względem demograficznym osób zdrowych.

### **Inne zaburzenia poznawcze**

Analogicznie do zaburzeń pamięci, pozytywny wpływ dializoterapii na wykonywanie przez pacjentów z PNN zadań wymagających koncentracji i utrzymywania uwagi zauważono już w latach siedemdziesiątych XX wieku (Ginn, 1975; Ginn i in., 1975; Hart i in., 1983; Hagberg, 1974; Mckee i in., 1982; Ryan i in., 1981; Teschan i in. 1979). Nowsze badania częściowo potwierdzają te klasyczne już doniesienia, pozwalając stwierdzić, że w porównaniu do osób leczonych farmakologicznie pacjenci poddawani dializoterapii szybciej rozwiązują złożone problemy, mają krótszy czas reakcji oraz przejawiają mniej trudności w podejmowaniu decyzji (Dixit, Dhawan, Raizada, Yadav, Vaney i Kalra, 2013; Pliskin i in., 2001). Co istotne, większą remisję dysfunkcji wykonawczych i deficytów uwagi obserwuje się u osób dializowanych siedem lub trzy razy w tygodniu w stosunku do chorych korzystających z dializatora jedynie dwukrotnie w czasie tygodnia (Jassal, Devins, Chan, Bozanovic i Rourke, 2006; zob. też Harciarek i Biedunkiewicz 2008). Można zatem przyjąć, że stan uwagi i funkcji wykonawczych u osób poddawanych regularnym zabiegom dializoterapii jest znacząco lepszy od obserwowanego u chorych z mocznicą. Ponadto wyniki badań Pliskina i współpracowników sugerują, że poziom funkcjonowania poznawczego adekwatnie dializowanych pacjentów nie odbiega w znaczący sposób od norm opracowanych dla poszczególnych zadań testowych (Pliskin i in., 1996; Umans i Pliskin, 1998).

Wiele doniesień wskazuje jednak na ciągle powszechną obecność dysfunkcji wykonawczych oraz zaburzeń uwagi u osób poddawanych dializoterapii. Chorzy leczeni hemodializą w zadaniach angażujących procesy uwagi i funkcje wykonawcze uzyskują bowiem znacząco niższe wyniki w porównaniu z osobami bez problemów nefrologicznych (Alexander, Hightower, Anderson i Snow, 1980; Churchill, Bird, Taylor, Beecroft, Gorman i Wallace, 1992; Dixit i in., 2013; Harciarek i in., 2006, 2012; Kramer i in., 1996). Prace opublikowane w ostatnim dziesięcioleciu sugerują również, że nawet pacjenci, u których stosuje się najnowsze i najbardziej zaawansowane techniki dializoterapii, ciągle przejawiają trudności z myśleniem abstrakcyjnym, obniżoną sprawność psychomotoryczną i wolne tempo pracy umysłowej (Evans i in., 2004; Kurella i in., 2004). Co więcej, najnowsze doniesienia jednoznacznie wskazują, że proces dializy sam w sobie, głównie przez interakcję z układem krążenia, względnie często przyczynia się do rozwoju deficytów uwagi oraz obniżenia sprawności psychomotorycznej (Altmann i in., 2007).

### **Problem heterogeniczności zaburzeń poznawczych u pacjentów leczonych dializoterapią**

Dokonany w niniejszym artykule przegląd danych oraz liczne obserwacje kliniczne sugerują względną heterogeniczność zaburzeń intelektualnych w grupie chorych poddawanych zabiegom dializoterapii. Jedni autorzy dowodzą bowiem, że funkcjonowanie poznawcze osób leczonych dializoterapią jest w normie (np. Pliskin i in., 1996), inni zaś wskazują na obecność różnie nasilonych dysfunkcji intelektualnych obejmujących niekiedy odmienne sfery funkcjonowania poznawczego. Jak już wspomniano powyżej, wyniki badań Evansa i współpracowników (2004) sugerują, że problemy mnesticzne należą do najczęściej obserwowanych zaburzeń neuropsychologicznych w tej grupie pacjentów, podczas gdy inni badacze wskazują na obniżoną sprawność psychomotoryczną oraz dysfunkcje wykonawcze jako najbardziej typowe zaburzenia poznawcze u osób dializowanych (Alexander i in., 1980; Churchill i in., 1992; Garcia-Maldonado i in., 1991; Harciarek i in., 2009, 2011, 2012; Kramer i in., 1996). W konsekwencji określenie jednolitej charakterystyki zaburzeń poznawczych u chorych poddawanych zabiegom dializoterapii ciągle stanowi duże wyzwanie. Trudności w tym względzie nasręcza przede wszystkim brak jasnej odpowiedzi na pytanie o mechanizm powstawania określonych problemów poznawczych w tej grupie pacjentów. Wyniki dotychczasowych badań pokazują bowiem, że mechanizm ten nie zawsze jest jednakowy; u jednych osób obniżone wyniki w testach pamięci mogą wiązać się z problemami naczyniowymi i/lub ich interakcją z procesem neurointoksykacji, u innych zaś z zaburzeniami uwagi bezpośrednio wywołanymi akumulacją substancji toksycznych w organizmie chorego. Przyczyn licznych niespójności i odmiennych konkluzji na temat funkcjonowania poznawczego osób dializowanych dopatrywać się można również w niedostatecznej kontroli czynników hipotetycznie modyfikujących uzyskiwane rezultaty testowe. W większości



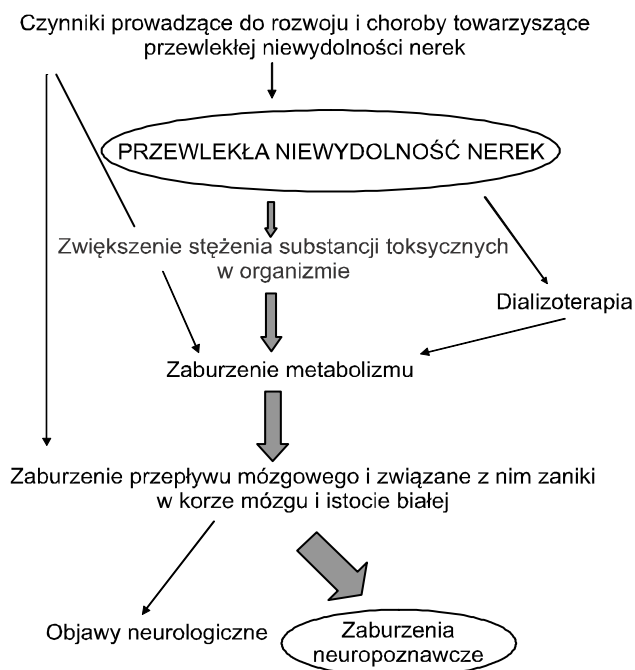
opisywanych badań brak bowiem oceny adekwatności przeprowadzanej dializy oraz uwzględnienia w analizach statystycznych zmiennych pośredniczących, takich jak wiek, wykształcenie czy stosunkowo powszechne w tej grupie chorych zaburzenia emocjonalno-afektywne. Ponadto tylko nieliczni autorzy brali pod uwagę wpływ chorób towarzyszących przewlekłej niewydolności nerek (cukrzyca, nadciśnienia tętniczego, anemii) na otrzymywane rezultaty testowe, bagatelizując jednocześnie fakt małej liczebności badanych grup. Rzadko kiedy w analizach uwzględniano także czas, jaki upłynął między ostatnią dializą a badaniem testowym, co w świetle ostatnich doniesień mogło istotnie różnicować uzyskiwane wyniki (por. Griva i in., 2003). Inną przyczyną heterogenicznego obrazu funkcjonowania intelektualnego pacjentów leczonych nerkozastępczo może być również rodzaj stosowanej dializoterapii (hemodializa vs. dializa otrzewnowa). Według niektórych badań osoby leczone hemodializą uzyskują bowiem istotnie niższe wyniki w testach werbalnego uczenia się niż pacjenci dializowani otrzewnowo (Williams i in., 2004; Wolcott, Wellisch, Marsh, Schaeffer, Landsverk i Nissenon, 1988). Jednak warto w tym miejscu zaznaczyć, że negatywny wpływ rodzaju dializoterapii na powstawanie zaburzeń poznawczych nie został jak dotąd jednoznacznie potwierdzony (zob. Griva i in., 2003; Rozeman i in., 1992). Dodatkowo, w wielu przypadkach wybór określonego rodzaju dializoterapii warunkowany jest ogólnym stanem zdrowia pacjenta, jego wiekiem, wykonywaną pracą zawodową czy wręcz nasileniem problemów poznawczych (dializa otrzewnowa wymaga zazwyczaj od chorego większej samodyscypliny i samodzielności niż hemodializa). Niektórzy pacjenci, na przykład w wyniku zmiany stanu zdrowia lub sytuacji życiowej, zmieniają rodzaj dializoterapii, co również bywa często pomijane przy doborze osób do badań.

Kolejną przyczyną rozbieżności na temat stanu funkcjonowania poznawczego osób dializowanych może być częste nieuwzględnianie w planach badawczych kontroli poziomu hematokrytu. Przewlekła choroba nerek nie tylko prowadzi bowiem do akumulacji substancji toksycznych w organizmie, ale skutkuje również istotnym obniżeniem poziomu erytropoetyny pobudzającej szpik kostny do produkcji czerwonych krwinek, czego następstwem jest obserwowana u prawie wszystkich pacjentów anemia (Czekalski, 2004). Według wielu badaczy to właśnie anemia jest odpowiedzialna za powstawanie i utrzymywanie się zaburzeń poznawczych u osób leczonych dializoterapią (Grimm, Stockenhuber, Schneeweiss, Madl, Zeitlhofer i Schneider, 1990; Lee i in., 2004; McGonigle, Walln, Shaddock, Fisher, 1984; Stivelman, 2000). Stwierdzono, że chorzy z obniżoną objętością czerwonych krwinek w stosunku do całkowitej objętości krwi potrzebują istotnie więcej czasu na ukończenie testów angażujących procesy pamięciowe oraz zadań wymagających szybkiego tempa przetwarzania informacji i dobrej sprawności psychomotorycznej. Dodatkowym wsparciem tezy o związku zaburzeń poznawczych z anemią jest także fakt, iż podawanie erytropoetyny pacjentom leczonym hemodializą

przyczynia się do znaczącej poprawy nie tylko wykonywania zadań testowych, ale także czynności bioelektrycznej mózgu (Grimm i in., 1990).

Opisane powyżej problemy stanowiły inspirację do przeprowadzenia opublikowanej w 2009 roku pierwszej próby określenia wzorców funkcjonowania poznawczego oraz ustalenia przyczyn ewentualnego zróżnicowania zaburzeń intelektualnych u pacjentów z PNN poddawanych regularnym zabiegom dializoterapii (Harciarek, 2009). Analizując wyniki testowe 56 osób dializowanych, w badaniu wyodrębniono trzy podgrupy chorych charakteryzujących się odmiennymi profilami funkcjonowania poznawczego. W pierwszej podgrupie znaleźli się pacjenci z obniżoną sprawnością psychoruchową i dysfunkcjami wykonawczymi. Druga grupa obejmowała chorych, których stan psychiczny był zbliżony do normy. W trzeciej podgrupie znalazły się osoby, u których zaburzenia poznawcze były najbardziej uogólnione i obejmowały głębokie deficyty pamięci, problemy wyobrażeniowo-przestrzenne oraz względnie łagodnie nasilone dysfunkcje językowe. Warto zaznaczyć, że wyodrębnione na podstawie analizy skupień podgrupy nie różniły się między sobą pod względem płci, wykształcenia, rodzaju leczenia nerkozastępczego, okresu stosowania dializoterapii, czasu trwania choroby nerek, obecności cukrzycy czy poziomem hemoglobiny. Dodatkowo, nasilenie objawów depresji i lęku było zbliżone we wszystkich podgrupach. Co jednak istotne, pacjenci o prawidłowym funkcjonowaniu poznawczym byli stosunkowo najmłodsi oraz cechowali się względnie najlepszym stanem zdrowia. Byli oni także znacznie częściej kwalifikowani do operacji transplantacji nerki. Dla porównania, chorzy z zaburzeniami pamięci byli najstarsi oraz znacznie częściej zmagali się z chorobą wieńcową i/lub byli zakażeni wirusem wątroby typu C. Byli to również jedyni chorzy, u których w przeszłości wykonano operację rewaskularyzacji mięśnia sercowego. Dodatkowo, chorych z opisywanego skupienia, najprawdopodobniej ze względu na wiek i ogólny stan zdrowia, najrzadziej kwalifikowano do przeszczepienia nerki.

Można więc stwierdzić, że rodzaj i nasilenie deficytów poznawczych u osób dializowanych w znacznej mierze odzwierciedla złożony obraz kliniczny PNN, przy czym ryzyko wystąpienia dysfunkcji intelektualnych jest szczególnie duże u starszych pacjentów z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową. Wydaje się także, że proces neurointoksykacji związany z chorobą nerek przede wszystkim zaburza sprawność psychomotoryczną, tempo pracy umysłowej oraz funkcje wykonawcze. Dla porównania, dysfunkcje pamięci w tej grupie chorych są najprawdopodobniej konsekwencją współwystępujących z PNN chorób układu krążenia, niejednokrotnie wymagających leczenia chirurgicznego (np. rewaskularyzacji serca). Hipotezę o związku deficytów pamięci z zaburzeniami układu krążenia i rewaskularyzacją serca u osób z PNN poddawanych regularnym zabiegom dializoterapii potwierdzają również wyniki kolejnych badań (Harciarek i in., 2010).



Ryc. 1. Model rozwoju zaburzeń poznawczych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

### Zaburzenia poznawcze u pacjentów poddanych operacji transplantacji nerki

Przeszczepienie nerki to najdoskonalsza metoda leczenia nerkozastępczego. Udana transplantacja tego narządu u osób z PNN przyczynia się do istotnego usprawnienia pracy systemu wydalniczego, poprawy metabolizmu oraz funkcji endokrynnych (Miller, Levine, D'Elia i Bistran, 1986). Przeszczep nerki prowadzi również do zwiększenia produkcji erytropoetyny, co znacząco redukuje objawy powszechnej u chorych z PNN anemii (Besarab, Caro, Jarrell, Francos i Ersley, 1987). Sprawia to, iż u osób poddanych operacji transplantacji nerki następuje nie tylko poprawa funkcjonowania jakości życia, ale także remisja związanych z chorobą i dializoterapią zaburzeń poznawczych (Cameron, Whiteside, Katz i Devins, 2000; Griva i in., 2004, Griva, Thompson, Jayasena, Davenport, Harrison i Newman, 2006; Harciarek i in., 2009, 2011; Kramer i in., 1996; Morris i Jones, 1988; Russell, Beecroft, Ludwin i Churchill, 1992).

### Zaburzenia pamięci

Pierwszymi, którzy prawie 40 lat temu wykazali pozytywny wpływ przeszczepienia nerki na funkcjonowanie poznawcze osób z PNN, był Teschan i współpracownicy (1976). Porównali oni wyniki testowe tych samych chorych uzyskane przed transplantacją z re-

zultatami badania neuropsychologicznego w parę miesięcy po przeszczepieniu nerki. Przeprowadzone analizy wykazały, że udana transplantacja nerki prowadzi do poprawy zdolności pamięciowych osób z PNN; efekt ten potwierdzono także w kolejnym badaniu (Teschan i in., 1979). Pozytywny wpływ przeszczepienia nerki na funkcjonowanie pamięci zaobserwowała także Griva z zespołem (2004, 2006). Co interesujące, opisywana poprawa była względnie niezależna od rodzaju dawcy (nerka pobrana od dawcy zmarłego vs. żywego) czy stosowanej terapii immunosupresyjnej (cyklosporyna vs. takrolimus).

Znaczeniem udanej transplantacji nerki dla poprawy procesów pamięciowych u osób z PNN zainteresowali się także Harciarek i współpracownicy (2009, 2011). Przeprowadzone przez ten zespół analizy (przy jednoczesnej kontroli szeregu zmiennych demograficzno-klinicznych) dowodzą, że choć łagodna poprawa wykonania testów pamięci widoczna jest niekiedy już w kilkanaście dni po operacji transplantacji, istotną statystycznie remisję tychże zaburzeń obserwuje się zazwyczaj dopiero po około 9-12 miesiącach od przeszczepienia nerki. Dane te częściowo potwierdzają także wyniki badań Gelb i współpracowników (2008), którzy wykazali, że u niektórych chorych dyskretne problemy pamięciowe utrzymują się nawet przez kilkanaście miesięcy po udanym przeszczepieniu nerki. Opisane powyżej rezultaty badań sugerują tym samym, że bezpośrednią przyczyną dysfunkcji pamięciowych osób z PNN są najpewniej zaburzenia przepływu mózgowego wynikające z patologii towarzyszących PNN (np. z choroby układu sercowo-naczyniowego) (Harciarek i in., 2010; Murray, 2008, 2009). Łagodna poprawa wykonania niektórych zadań angażujących procesy pamięci po transplantacji nerki byłaby wówczas najprawdopodobniej związana z usprawnieniem tempa przetwarzania informacji oraz remisją dysfunkcji wykonawczych, co wpływałoby na wybór bardziej efektywnej strategii organizacji, zapamiętywania i przypominania zapamiętywanego materiału.

### **Inne zaburzenia poznawcze**

Udany przeszczep nerki nie tylko prowadzi do usprawnienia procesów pamięciowych, ale również – a raczej przede wszystkim – do remisji deficytów uwagi, zwiększenia sprawności psychomotorycznej i poprawy funkcji wykonawczych (Gelb i in., 2008; Griva i in., 2004, 2006; Harciarek i in., 2009, 2011; Kramer i in., 1996; Teschan i in., 1979). Przykładowo, Kramer i współpracownicy (1996), porównując wyniki tych samych chorych przed i po operacji transplantacji, wykazali, że po przeszczepieniu nerki sprawność psychomotoryczna i tempo pracy umysłowej pacjentów z PNN uległo znacznej poprawie. Także badania Grivy z zespołem (2004, 2006) dostarczają danych na temat korzystnego wpływu transplantacji nerki na sprawność psychomotoryczną i funkcje wykonawcze. Analogiczne rezultaty otrzymali również Harciarek i współpracownicy (2009,

2011), którzy dodatkowo wykazali, że zakres obserwowanej remisji był istotnie modyfikowany wiekiem pacjentów, czasem trwania choroby nerek oraz poziomem mocznika i albuminy sprzed operacji transplantacji. Ponadto, lepsza funkcja przeszczepionej nerki sprzyjała poprawie sprawności psychomotorycznej.

Tabela 1. Funkcjonowanie poznawcze pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w zależności od sposobu leczenia choroby nerek

<b>Grupa Funkcja</b>	<b>Pacjenci z PNN leczeni farmakologicznie</b>	<b>Pacjenci z PNN leczeni dializoterapią</b>	<b>Pacjenci z PNN leczeni transplantacyjnie</b>
Pamięć słuchowa	głęboko zaburzona	umiarkowanie lub łagodnie zaburzona	zazwyczaj w normie
Pamięć wzrokowa	średnio zaburzona	w normie lub łagodnie zaburzona	w normie
Uwaga	umiarkowanie zaburzona	łagodnie zaburzona	w normie
Fluencja słowna	umiarkowanie obniżona	łagodnie obniżona	w normie
Myślenie abstrakcyjne	głęboko zaburzone	umiarkowanie zaburzone	w normie
Tempo pracy umysłowej	głęboko obniżone	umiarkowanie obniżone	w normie lub łagodnie obniżone
Sprawność motoryczna	umiarkowanie zaburzona	łagodnie zaburzona	w normie

PNN – przewlekła niewydolność nerek

### Podsumowanie i wnioski

W związku z gwałtownie rosnącą liczbą zachorowań na różnego typu choroby somatyczne (np. nadciśnienie tętnicze, cukrzycę choroby nerek) oraz coraz to nowymi doniesieniami o wpływie tych chorób i sposobów ich leczenia na pracę i strukturę ośrodkowego układu nerwowego, w polu wiodących zainteresowań współczesnej neuropsychologii znalazła się próba dokładnej charakterystyki funkcjonowania poznawczego osób chorych przewlekle, u których do nieprawidłowej pracy mózgowia dochodzi na skutek patologii określonego narządu/układu znajdującego się poza układem nerwowym. W przypadku każdej z chorób poszukuje się także konkretnego patomechanizmu obserwowanych zmian poznawczych. W konsekwencji diagnostyki medycznej poszerzonej o wnikliwą diagnostykę neuropsychologiczną możliwa staje się optymalizacja procesu leczenia, co ostatecznie przekłada się na ogólną poprawę stanu zdrowia pacjenta, jakości jego życia i funkcjonowania psychospołecznego, niejednokrotnie redukując ryzyko przedwczesnej śmierci i rozwoju pełnoobjawowego otępienia.

Przykładem chorób somatycznych, których specyfika prowadzi do nieprawidłowego funkcjonowania układu nerwowego jest PNN. W przewlekłej chorobie nerek dochodzi

bowiem do stopniowego upośledzenia funkcjonowania całego organizmu, w tym do rozwoju dysfunkcji poznawczych. Z przeprowadzonych badań wynika jednak, że rodzaj i nasilenie tych zaburzeń w znacznej mierze zależy od stosowanego leczenia nerkozastępczego. U chorych leczonych jedynie farmakologicznie obserwuje się bowiem względnie najbardziej uogólnione problemy poznawcze, których nasilenie koresponduje z nagromadzeniem w organizmie substancji toksycznych. Dla porównania, u osób dializowanych dochodzi do redukcji opisywanych zaburzeń. Należy jednak zaznaczyć, że dializoterapia rzadko kiedy prowadzi do całkowitej remisji dysfunkcji poznawczych, a sam proces dializoterapii, głównie poprzez dodatkowe obciążanie układu krążenia, może stanowić wtórne źródło problemów neuropsychologicznych. Co równie ważne, w przypadku osób dializowanych najgłębsze i najbardziej uogólnione deficyty poznawcze występują zazwyczaj u najstarszych pacjentów, bądź też osób, u których PNN przebiega z zaawansowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Przytoczone w niniejszym artykule dane sugerują tym samym, że ocena neuropsychologiczna może okazać się wartościowa także w procesie kwalifikacji pacjentów do zabiegu transplantacji nerki, pozwalając wykluczyć lub skierować na dodatkowe badania osoby ze względnie nasilonymi problemami poznawczymi. W zestawieniu z wieloletnią dializoterapią, udane przeszczepienie nerki skutkuje natomiast istotną i względnie trwałą poprawą funkcji poznawczych, przede wszystkim sprawności psychomotorycznej, szybkiego tempa przetwarzania informacji oraz myślenia abstrakcyjno-pojęciowego. W grupie tej stwierdza się także remisję deficytów pamięci, choć jest ona względnie wolniejsza. Co istotne, ważnymi parametrami prognostycznymi poprawy funkcjonowania poznawczego osób po przeszczepie nerki zdają się być wiek pacjentów, czas trwania PNN, poziom wybranych zmiennych biochemicznych sprzed operacji transplantacji oraz okres niedokrwienia przeszczepianego organu.

Publikacja powstała w ramach grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Iuventus Plus III (nr IP2012 013472)

### **Bibliografia**

- Alexander L., Hightower M.G., Anderson R.P., Snow N.E. (1980). *Suitability of vigilance test data as a neurobehavioral measure of uremic status*. *Perceptual and Motor Skills* 50, 131-135.
- Altmann P., Barnett M.E., Finn W.F; SPD405-307 Lanthanum Carbonate Study Group. (2007). *Cognitive function in Stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis: no adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy*. *Kidney International* 71, 252-259.
- Armstrong C.L., Morrow L. (red. pol. wyd. Harciarek, M.) (2014). *Neuropsychologia medyczna*. Warszawa. Wydawnictwo PZWL.
- Benton A. (2000). *Exploring the history of neuropsychology – selected papers*. Oxford-New York: Oxford University Press.

- Besarab A., Caro J., Jarrell B.E., Francos G., Ersley A.J. (1987). *Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation*. *Kidney International* 32, 526-536.
- Biechowska D. (2008). *Zaburzenia funkcji poznawczych w ujęciu psychoneuroendokrynologicznym*, [w:] K. Jodzio, W.M. Nyka (red.), *Neuropsychologia medyczna*. Sopot: Wydawnictwo ARCHE. s. 151-171.
- Brands A.M.A., Hoogma R.P.L.M., Kessels R.P.C., Henselmans J.M.L., van der Beek J.W., Kappelle J.B.L., de Haan E.H., Biessels G.J. (2006). *The use of insulin pump therapy in diabetes mellitus type 1 and its relation to cognitive performance, psychological well-being and brain MRI*. *Acta Neuropsychologica* 4, 140-152.
- Buchman A.S., Tanne D., Boyle P.A., Shah R.C., Leurgans S.E., Bennett D.A. (2009). *Kidney function is associated with rate of cognitive decline in the elderly*. *Neurology* 73, 920-927.
- Burn D.J., Bates D. (1998). *Neurology and the kidney*. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 65, 810-821.
- Cameron J.L., Whiteside C., Katz J., Devins G.M. (2000). *Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison*. *American Journal of Kidney Diseases* 35, 629-637.
- Churchill D.N., Bird D.R., Taylor D.W., Beecroft M.L., Gorman J., Wallace J.E. (1992). *Effect of high-flux hemodialysis on quality of life and neuropsychological function in chronic hemodialysis patients*. *American Journal of Nephrology* 12, 412-418.
- Czekalski S. (2004). *Przewlekła niewydolność nerek (stadia progresji choroby nerek)*, [w:] A. Książek, B. Rutkowski (red.), *Nefrologia*. Lublin: Wydawnictwo Czelej, s. 186-221.
- Dixit A., Dhawan S., Raizada A., Yadav A., Vaney N., Kalra O.P. (2013). *Attention and information processing in end stage renal disease and effect of hemodialysis: a bedside study*. *Renal Failure* 35, 1246-1250.
- Drew D.A., Weiner D.E., Tighiouart H., Scott T., Lou K., Kantor A., Sarnak M.J. (2015). *Cognitive function and all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients*. *American Journal of Kidney Disease* 65, 303-311.
- Elias M.F., Elias P.K., Selinger S.L., Narsipur S.S., Dore G.A., Robbins M.A. (2009). *Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning*. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 24, 2446-2452.
- Etgen T., Sander D., Chonchol M., Briesenick C., Poppert H., Förstl H., Bickel H. (2009). *Chronic kidney disease is associated with incident cognitive impairment in the elderly: the INVADE study*. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 24, 3144-3150.
- Evans J.D., Wagner C.D., Welch J.L. (2004). *Cognitive status in hemodialysis as a function of fluid adherence*. *Renal Failure*, 26, 575-581.
- Fazekas G., Fazekas F., Schmidt R., Kapeller P., Offenbacher H., Krejs G.J. (1995). *Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment*. *Journal of the Neurological Sciences* 134, 83-88.
- Filley C.M. (2012). *The behavioral neurology of white matter*. Second Edition. New York-Oxford: Oxford University Press.
- Finger S. (1994). *Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function*. New York: Oxford University Press.
- Garcia-Maldonado M., Williams C., Smith Z.M. (1991). *Mental performance in CAPD*. *Advances in Peritoneal Dialysis* 7, 105-107.
- Gelb S., Shapiro R.J., Hill A., Thornton W.L. (2008). *Cognitive outcome following kidney transplantation*. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 23, 1032-1038.

- Gilli P., De Bastiani P. (1983). *Cognitive function and regular dialysis treatment*. Clinical Nephrology 19, 188-192.
- Ginn H.E. (1975). *Neurobehavioral dysfunction in uremia*. Kidney International 2, 217-221.
- Ginn H.E., Teschan P.E., Walker P.J., Bourne J.R., Fristoe M., Ward J.W., McLain L.W., Johnston H.B.Jr, Hamel B. (1975). *Neurotoxicity in uremia*. Kidney International 3, 357-360.
- Grant I., Adams K.M. (2009). *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric and neuromedical disorders*. New York-Oxford: Oxford University Press.
- Grimm G., Stockenhuber F., Schneeweiss B., Madl C., Zeitlhofer J., Schneider B. (1990). *Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin*. Kidney International 38, 480-486.
- Griva K., Hansraj S., Thompson D., Jayasena D., Davenport A., Harrison M., Newman S.P. (2004). *Neuropsychological performance after kidney transplantation: a comparison between transplant types and in relation to dialysis and normative data*. Nephrology, Dialysis, Transplantation 19, 1866-1874.
- Griva K., Jayasena D., Davenport A., Harrison M., Newman S.P. (2009). *Illness and treatment cognitions and health related quality of life in end stage renal disease*. British Journal of Health Psychology 14, 17-34.
- Griva K., Newman S.P., Harrison M.J., Hankins M., Davenport A., Hansraj S., Thompson D. (2003). *Acute neuropsychological changes in hemodialysis and peritoneal dialysis patients*. Health Psychology 22, 570-578.
- Griva K., Thompson D., Jayasena D., Davenport A., Harrison M., Newman S.P. (2006). *Cognitive functioning pre- to post-kidney transplantation – a prospective study*. Nephrology, Dialysis, Transplantation 21, 3275-3282.
- Hagberg B. (1974). *A prospective study of patients in chronic hemodialysis: predictive value of intelligence, cognitive deficit, and ego defense structures in rehabilitation*. Journal of Psychological Research 18, 151-160.
- Harciarek M. (2009). *Heterogeniczność zaburzeń poznawczych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych dializoterapią*. Studia Psychologiczne 47, 21-32.
- Harciarek M., Biedunkiewicz B. (2008). *Neuropsychologiczne następstwa przewlekłej niewydolności nerek*, [w:] K. Jodzio, W.M. Nyka (red.), *Neuropsychologia medyczna*. Sopot: Wydawnictwo ARCHE. s. 97-113.
- Harciarek M., Biedunkiewicz B., Lichodziejewska-Niemierko M., Dębska-Ślizień A., Rutkowski B. (2006). *Cognitive function in dialysis patients with end-stage renal disease awaiting kidney transplant*. Acta Neuropsychologica 4, 125-139.
- Harciarek M., Biedunkiewicz B., Lichodziejewska-Niemierko M., Dębska-Ślizień A., Rutkowski B. (2007). *Funkcjonowanie poznawcze osób z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych nerkozastępczo* [w:] G. Chojnacka-Szawłowska, B. Pastwa-Wojciechowska (red.). *Kliniczne i sądowo-penitencjarne aspekty funkcjonowania człowieka*. Kraków: Oficyna Wydawnicza Impuls. s. 105-110.
- Harciarek M., Biedunkiewicz B., Lichodziejewska-Niemierko M., Dębska-Ślizień A., Rutkowski B. (2009). *Cognitive performance before and after kidney transplantation: a prospective controlled study of adequately dialyzed patients with end-stage renal disease*. Journal of the International Neuropsychological Society 15, 684-694.
- Harciarek M., Biedunkiewicz B., Lichodziejewska-Niemierko M., Dębska-Ślizień A., Rutkowski B. (2011). *Continuous cognitive improvement one year following successful kidney transplant*. Kidney International 79, 1353-1360.



- Harciarek M., Williamson J., Biedunkiewicz B., Lichodziejewska-Niemierko M., Dębska-Ślizień A., Rutkowski B. (2010). *Memory performance in adequately dialyzed patients with end-stage renal disease: is there an association with coronary artery bypass grafting?* Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 32, 881-889.
- Harciarek M., Williamson J., Biedunkiewicz B., Lichodziejewska-Niemierko M., Dębska-Ślizień A., Rutkowski B. (2012). *Risk factors for selective cognitive decline in dialyzed patients with end-stage renal disease: evidence from verbal fluency analysis.* Journal of the International Neuropsychological Society 18, 162-167.
- Hart R.P., Pederson J.A., Czerwinski A.W., Adams R.L. (1983). *Chronic renal failure, dialysis, and neuropsychological function.* Journal of Clinical Neuropsychology 5, 301-312.
- Heilman K.M., Valenstein E. (red.) (2012). *Clinical neuropsychology.* New York-Oxford: Oxford University Press.
- Heilman K.M., Moyers R.S., Melendex F., Schwartz H.D., Miller B.D. (1975). *A memory defect in uremic encephalopathy.* Journal of the Neurological Sciences 26, 245-249.
- Herzyk A. (2005). *Wprowadzenie do neuropsychologii klinicznej.* Warszawa: Wyd. Scholar.
- Jassal S., Devins G.M., Chan C.T., Bozanovic R., Rourke S. (2006). *Improvements in cognition in patients converting from thrice weekly hemodialysis to nocturnal hemodialysis: a longitudinal pilot study.* Kidney International 70, 956-962.
- Jodzio K. (2011). *Diagnostyka neuropsychologiczna w praktyce klinicznej.* Warszawa. Wydawnictwo Dyfin.
- Jodzio K., Nyka W. (red.) (2008). *Neuropsychologia medyczna.* Sopot. Wydawnictwo ARCHE.
- Kamata T., Hishida A., Takita T., Sawada K., Ikegaya N., Maruyama Y., Miyajima H., Kaneko E. (2000). *Morphologic abnormalities in the brain of chronically hemodialyzed patients without cerebrovascular disease.* American Journal of Nephrology, 20, 27-31.
- Kaplan De-Nour, A., Shanan, J., Garty, I. (1977). *Coping behavior and intelligence in the prediction of vocational rehabilitation of dialysis patients.* International Journal of Psychiatry in Medicine 8, 145-158.
- Kądziaława, D. (2001). *Neuropsychologia kliniczna: charakterystyka dyscypliny,* [w:] J. Strelau (red.), *Psychologia tom III.* Gdańsk: Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, s. 649-662.
- Koushik N.S., McArthur S.F., Baird A.D. (2010). *Adult chronic kidney disease: neurocognition in chronic kidney failure.* Neuropsychology Review 20, 33-51.
- Kramer L., Madl C., Stockenhuber F., Yeganehfar W., Eisenhuber E., Derfler K., Lenz K., Schneider B., Grimm G. (1996). *Beneficial effect of renal transplantation on cognitive brain function.* Kidney International 49, 833-838.
- Kurella, M., Chertow, G.M., Fred, L.F., Cummings, S.R., Harris, T., Simonsick, E., Satterfield, S., Ayonayon, H., Yaffe, K. (2005). *Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study.* Journal of the American Society of Nephrology 16, 2127-2133.
- Kurella M., Chertow G.M., Luan J., Yaffe K. (2004). *Cognitive impairment in chronic kidney disease.* Journal of the American Geriatrics Society 52, 1863-1869.
- Kurella-Tamura M., Covinsky K.E., Chertow G.M., Yaffe K., Landefeld C.S., McCulloch C.E. (2009). *Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis.* New England Journal of Medicine 361, 1539-47.
- Kutlay S., Nergizoglu G., Duman N., Atli T., Keven K., Erturk S., Ates K., Karatan O. (2001). *Recognition of neurocognitive dysfunction in chronic hemodialysis patients.* Renal Failure 23, 781-787.

- Lee S.Y., Lee H.J., Kim Y.K., Kim S.H., Kim L., Lee M.S., Joe S.H., Jung I.K., Suh K.Y., Kim H.K. (2004). *Neurocognitive function and quality of life in relation to hematocrit levels in chronic hemodialysis patients*. Journal of Psychosomatic Research 57, 5-10.
- Łojek E. (2001). *Neuropsychologia osób zakażonych wirusem HIV i chorych na AIDS*. Warszawa: Wydawnictwo Medyk.
- Marsh J.T., Brown W.S., Wolcott D., Landsverk J., Nissenson A.R. (1986). *Electrophysiological indices of CNS function in hemodialysis and CAPD*. Kidney International 30, 957-963.
- Maruszewski M. (1973). *Teoretyczne i praktyczne aspekty badań neuropsychologicznych*. Studia Psychologiczne 12, 5-23.
- McGonigle R.J., Walln J.D., Shaddock R.K., Fisher J.W. (1984). *Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency*. Kidney International 25, 437-444.
- McKee D.C., Burnett G.B., Raft D.D., Batten P.G., Bain K.P. (1982). *Longitudinal study of neuropsychological functioning in patients on chronic hemodialysis: a preliminary report*. Journal of Psychosomatic Research 26, 511-518.
- Miller D.G., Levine S.E., D'Elia J.A., Bistran B.R. (1986). *Nutritional status of diabetic and non-diabetic patients after renal transplantation*. American Journal of Clinical Nutrition 44, 66-69.
- Miwa K., Tanaka M., Okazaki S., Furukado S., Yagita Y., Sakaguchi M., Mochizuki H., Kitagawa K. (2014). *Chronic kidney disease is associated with dementia independent of cerebral small-vessel disease*. Neurology 82, 1051-1057.
- Morris P.L., Jones B. (1988). *Transplantation versus dialysis: A study of quality of life*. Transplantation Proceedings 20, 23-26.
- Murray A.M. (2008). *Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden*. Advances in Chronic Kidney Disease, 15, 123-132.
- Murray A.M. (2009). *The brain and the kidney connection: A model of accelerated vascular cognitive impairment*. Neurology 73, 916-917.
- Okada J., Yoshikawa K., Matsuo H., Kanno K., Oouchi M. (1991). *Reversible MRI and CT findings in uremic encephalopathy*. Neuroradiology 33, 524-526.
- Pereira A.A., Weiner D.E., Scott T., Chandra P., Bluestein R., Griffith J., Sarnak M.J. (2007). *Subcortical cognitive impairment in dialysis patients*. Hemodialysis International 11, 309-314.
- Peixoto B., Lopez L., Arias J. (2006). *Neurocognitive implications in chronic hepatitis C infected patients*. Acta Neuropsychologica 4, 153-161.
- Pliskin N.H., Kiolbasa T.A., Hart R.P., Umans J.G. (2001). *Neuropsychological function in renal disease and its treatment* [w:] R.E. Tarter, M. Butters S.R. Beers (red.), *Medical neuropsychology – second edition*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Pliskin, N.H., Yurk H.M., Ho L.T., Umans J.G. (1996). *Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients*. Kidney International 49, 1435-1440.
- Post J.B., Morin K.G., Handrakis J.P., Rivera D.R., Yen C., Sano M., Spungen A.M. (2014). *Cognition may be related to arterial pulsatility index in HD patients*. Clinical Nephrology 81, 313-319.
- Ratner D.P., Adams K.M., Levin N.W., Rourke B.P. (1983). *Effects of hemodialysis on the cognitive and sensory-motor functioning of the adult chronic hemodialysis patient*. Journal of Behavioral Medicine 6, 291-311.
- Rozeman C.A., Jonkman E.J., Poortvliet D.C., Emmen H.H., de Weerd A.W., van der Maas A.P., Tjandra Y.I., Beermann E.M. (1992). *Encephalopathy in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and patients on chronic hemodialysis*. Nephrology, Dialysis, Transplantation 7, 1213-1218.

- Russell J.D., Beecroft M.L., Ludwin D., Churchill D.N. (1992). *The quality of life in renal transplantation – a prospective study*. *Transplantation* 54, 656-660.
- Ryan J.J., Souheaver G.T., DeWolfe A.S. (1981). *Halstead-Reitan Test results in chronic hemodialysis*. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 169, 311-314.
- Sand P., Livingston G., Wright R.G. (1966). *Psychological assessment of candidates for a hemodialysis program*. *Annals of Internal Medicine* 64, 602-610.
- Schneider S.M., Malecki A.K., Müller K., Schönfeld R., Girndt M., Mohr P., Hiss M., Kielstein H., Jäger K., Kielstein J.T. (2015). *Effect of a single dialysis session on cognitive function in CKD5D patients: a prospective clinical study*. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2015 Jun 11. pii: gfv213. [Epub ahead of print]
- Selnes O.A., Gottesman R.F., Grega M.A., Baumgartner W.A., Zeger S.L., McKhann G.M. (2012). *Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery*. *New England Journal of Medicine* 366, 250-257
- Souheaver G.T., Ryan J.J., DeWolfe A.S. (1982). *Neuropsychological patterns in uremia*. *Journal of Clinical Psychology* 38, 490-496.
- Stivelman J.C. (2000). *Benefits of anaemia treatment on cognitive function*. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 3, 29-35.
- Tarter R.E., Butters, M., Beers S.R. (red.) (2001). *Medical neuropsychology – second edition*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Teschan P.E., Ginn H.E., Bourne J.R., Ward J.W. (1976). *Neurobehavioral responses to „middle molecule” dialysis and transplantation*. *Transactions – American Society of Artificial Internal Organs* 22, 190-194.
- Teschan P.E., Ginn H.E., Bourne J.R., Ward J.W., Hamel B., Nunnally J.C., Musso M., Vaughn, W.K. (1979). *Quantitative indices of clinical uremia*. *Kidney International* 15, 676-697.
- Thornton W.L., Shapiro R.J., Deria S., Gelb S., Hill A. (2007). *Differential impact of age on verbal memory and executive functioning in chronic kidney disease*. *Journal of the International Neuropsychological Society* 13, 344-353.
- Tiffin-Richards F.E., Costa A.S., Holschbach B., Frank R.D., Vassiliadou A., Krüger T. et al. Reetz K. (2014). *The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) – a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients*. *PLoS One*. 9, e106700.
- Umans J.G., Pliskin N.H. (1998). *Attention and mental processing speed in hemodialysis patients*. *American Journal of Kidney Disease* 32, 749-751.
- Vos P.F., Zilch O., Jennekens-Schinkel A., Salden M., Nuyen J., Kooistra M.M.P., van Huffelen A.C., Sitskoorn M.M. (2006). *Effect of short daily home haemodialysis on quality of life, cognitive functioning and the electroencephalogram*. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 21, 2529-2535.
- Watanabe K., Watanabe T., Nakayama M. (2014). *Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function*. *Neurotoxicology* 44, 184-193.
- Williams M.A., Sklar A.H., Burright R.G., Donovan P.J. (2004). *Temporal effects of dialysis on cognitive functioning in patients with ESRD*. *American Journal of Kidney Diseases* 43, 705-711.
- Wolcott D.L., Wellisch D.K., Marsh J.T., Schaeffer J., Landsverk J., Nissenon A.R. (1988). *Relationship of dialysis modality and other factors to cognitive function in chronic dialysis patients*. *American Journal of Kidney Diseases*, 12, 275-284.

**Contemporary challenges in neuropsychology: evidence from studies on cognitive function of individuals with chronic kidney disease**

The development made in medicine and neuropsychology over the recent years has provided much evidence for the notion that the functioning of the central nervous system as well as the state of the human's mind depends on the proper functioning of the whole organism, including the functioning of such organs as heart, liver and kidneys. This has created new challenges for neuroscientists who aim not only at indentifying reciprocal relationships between the central nervous system and the functioning of specific systems/internal organs but also (or maybe predominantly) at optimizing the treatment of patients suffering from somatic diseases, such as chronic kidney disease. In the present article, it has been delineated how a dysfunction of an organ outside the central nervous system may contribute to the development of neuropsychological deficits. In particular, the results from research on cognitive function in patients with chronic kidney disease have been described, including those examining the impact of specific kidney replacement therapy (dialysis vs. transplantation) on cognitive testing.

**Key words:** chronic kidney disease, dialysis, transplantation, neuropsychological impairment