

Maria Łukasik

Received: 22.12.2009

Accepted: 08.01.2010

Published: 31.03.2010

Powikłania neurologiczne współistniejące z niewydolnością nerek

Neurological complications coexisting with renal failure

Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski
Adres do korespondencji: Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49,
60-355 Poznań, tel.: 61 869 14 56

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Powikłania neurologiczne w przebiegu niewydolności nerek, zarówno te spowodowane mocznicą, jak i wynikające z jej leczenia, dotyczą ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego, jak również tkanki mięśniowej i stanowią przyczynę zwiększonej śmiertelności u chorych z niewydolnością nerek. Pacjenci z niewydolnością nerek są szczególnie narażeni na rozwój encefalopatii mocznicowej, encefalopatii nadciśnieniowej, chorób naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego bądź zespołów otępiennych. W tej grupie chorych częściej niż w populacji ogólnej rozwijają się mono- i polineuropatie, a choroby nerek należą do częstszych przyczyn zespołu niespokojnych nóg. Pomimo ciągłego postępu terapeutycznego wciąż nie ma skutecznego leczenia wielu tych powikłań, m.in. encefalopatii mocznicowej, miażdżycy, neuropatii czy miopatii. Co więcej, wprowadzenie dializoterapii rozszerzyło spektrum komplikacji o otępienie dializacyjne, krwawienia śródczaszkowe, zespół nierównowagi dializacyjnej, encefalopatię Wernickego i osmotyczną mielinolizę. Leczenie immunosupresyjne stosowane zarówno w chorobach nerek, jak i u chorych po przeszczepie nerki przyczyniło się do rozwoju oportunistycznych infekcji i nowotworzenia w ośrodkowym układzie nerwowym, ponadto niekiedy powikłane jest rozwojem odwracalnej tylnej leukoencefalopatii. Znajomość tych powikłań oraz ścisła współpraca między nefrologami i neurologami mogą przyczynić się do zmniejszenia śmiertelności i poprawy jakości życia chorych z niewydolnością nerek. Należy przy tym pamiętać, że także patologie, które prowadzą do niewydolności nerek (szczególnie choroby układu tkanki łącznej czy cukrzyca), powodują uszkodzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, a określenie rzeczywistej przyczyny bywa niemożliwe.

Słowa kluczowe: niewydolność nerek, encefalopatia mocznicowa, polineuropatia mocznicowa, otępienie dializacyjne, zespół nierównowagi dializacyjnej, zespół niespokojnych nóg

Summary

Neurological complications both due to uraemia or its management are related to the central and peripheral nervous system and muscle tissue and are the reason for increased mortality in patients with renal failure. There is the high risk of the uraemic encephalopathy, hypertensive encephalopathy, cerebrovascular diseases, and dementia in the subjects with renal failure. In the group of uraemic patients the mononeuropathies and polyneuropathies are rather common and the pathology of kidney may result in the restless legs syndrome. Despite continuous therapeutic advances many complications like uraemic encephalopathy, atherosclerosis, neuropathies and myopathy fail to fully respond to the routine treatment. Moreover, the dialytic therapy even induce new complications like dialysis dementia, intracranial haemorrhages, dialytic disequilibrium syndrome, Wernicke's encephalopathy and osmotic myelinolysis. The use of immunosuppressive drugs in renal disease and after renal transplantation can cause opportunistic infections, the proliferative disorders within central nervous system or posterior reversible encephalopathy syndrome. In order to decrease the mortality and

improve the quality of life in patients with renal failure, both nephrologists and neurologists should be familiar with neurological complications of uraemia and should collaborate. The disorders resulting in renal failure (connective tissue diseases, diabetes) may be directly related to the neurological complications.

Key words: renal failure, uraemic encephalopathy, uraemic polyneuropathy, dialytic dementia, dialytic disequilibrium syndrome, restless legs syndrome

W grupie chorych z zaburzeniami funkcji nerek istotnym problemem oprócz schorzenia podstawowego są komplikacje ze strony układu nerwowego, które istotnie wpływają na rokowanie. Nie można zapominać, że patologie, które prowadzą do niewydolności nerek (szczególnie choroby układowe tkanki łącznej i cukrzyca), również powodują uszkodzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, a określenie rzeczywistej przyczyny w niektórych przypadkach jest niemożliwe. Ponadto wprowadzenie w ostatnich latach nowych metod terapii – dializy otrzewnowej, hemodializy i transplantacji narządowej, zniżyło śmiertelność, ograniczyło powikłania wynikające z dysfunkcji nerek, ale jednocześnie zaowocowało innymi, również ciężkimi i niekorzystnie rokującymi komplikacjami. Powikłania neurologiczne, zarówno te związane z niewydolnością nerek, jak i z terapią, obejmują ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy oraz tkankę mięśniową i według takiego schematu zostaną przedstawione poniżej.

DYSFUNKCJE UKŁADU NERWOWEGO I TKANKI MIĘŚNIOWEJ WYWOŁANE NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK

ZABURZENIA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Encefalopatie

Patofizjologia **encefalopatii mocznicowej** jest złożona i nie zbyt dobrze poznana. Wyniki jednych z pierwszych neuropatologicznych badań nad encefalopatią mocznicową, prowadzonych przez Olsena w latach 60. ubiegłego wieku, sugerowały, że zmiany zachodzące w mózgu w mocznicy nie są dla niej specyficzne i nie muszą mieć związku bezpośrednio z tym stanem. Obejmują one zwyrodnienie neuronalne oraz martwicę komórek warstwy ziarnistej kory mózdzku, co najprawdopodobniej jest rezultatem skrajnego niedotlenienia, a nie bezpośrednio mocznicy. Współistniejące nadciśnienie tętnicze i spowodowane nim uszkodzenie naczyń mózgowych może prowadzić do powstania drobnych zawałów, a w ich konsekwencji ogniskowej martwicy i demielinizacji⁽¹⁾. Encefalopatia mocznicowa jest jedyną encefalopatią, w której dochodzi do znacznego zmniejszenia zużycia tlenu przez tkankę nerwową. Ograniczone są procesy glikolizy, zmniejsza się zużycie energii mimo podwyższonego poziomu związków wysokoenergetycznych (ATP, fosforanu kreatyniny i glukozy) i obniżonej zawartości ADP, monofosforanów i kwasu mlekowego⁽²⁾. Za podstawowe przyczyny encefalopatii mocznicowej uważa się zaburzenie równowagi między pobudzającym i hamującym działaniem

neurotransmitterów na receptory NMDA oraz hamujący wpływ na receptory GABA-ergiczne szeregu metabolitów, m.in. mocznika, kwasu moczowego, kwasu hipurynowego, aminokwasów, polipeptydów i poliamin, związków fenolowych, kwasu indolowego, acetonu, kwasu glukuronowego, karnityny, mioinozytolu, siarczanów i fosforanów oraz pochodnych guanidyny⁽³⁻⁵⁾. Szczególnie wysokie stężenie tych ostatnich wykazano zarówno w surowicy, płynie mózgowo-rdzeniowym, jak i tkance nerwowej chorych z mocznicą. Nie jest wykluczone, że to właśnie powyższe metabolity są odpowiedzialne za generowanie czynności napadowej i zaburzenia dementyjne. Mimo że każdy z nich potencjalnie działa neurotoksycznie, nie udało się dotąd udowodnić wiodącej roli jednego związku⁽⁶⁾. Kolejną przyczynę encefalopatii mogą stanowić zaburzenia hormonalne, a zwłaszcza podwyższone w surowicy chorych z mocznicą poziomy parathormonu, insuliny, hormonu wzrostu, glukagonu, tyreotropiny, prolaktyny, hormonu luteinizującego oraz gastryny. Niejednokrotnie szczególną uwagę zwracano na funkcję parathormonu, którego zwiększona aktywność wynika ze współistniejącej z mocznicą wtórnej nadczynności przytarczyc. W efekcie zwiększony dokomórkowy napływ jonów wapnia prowadzi do narządowej, również śródmózgowej akumulacji tego pierwiastka⁽²⁾. W roku 2005 po raz pierwszy badacze japońscy opisali nowy rodzaj encefalopatii mocznicowej, bezpośrednio spowodowanej spożyciem przez chorych w różnym stadium niewydolności nerek grzybów z gatunku *Pleurocybella porrigens*⁽⁷⁾. Objawy encefalopatii mocznicowej pojawiły się najprawdopodobniej z powodu akumulacji i neurotoksycznego działania znikomych ilości cyjanków sodu i potasu oraz tiocyjanianów, jakie zawierają grzyby tego gatunku⁽⁸⁾. Grzyb ten, znany pod nazwą Sugihiratake, jest składnikiem popularnych japońskich potraw, jednak warto o nim wspomnieć, gdyż występuje także w Polsce (jako „bokówka biała”) i mimo że jest grzybem uznawanym za niejadalny, ze względu na duże podobieństwo może być mylony z jadalnym bocznikiem.

Najczęściej występującymi w encefalopatii mocznicowej objawami neurologicznymi są: zaburzenia świadomości, wielogniskowe mioklonie, dyzartria, ataksja, drżenie zamiarowe oraz napady padaczkowe. Oczywiście, nie wszystkie te objawy muszą wystąpić jednocześnie, niekiedy dominujący jest jeden z nich. Typowy jednak dla encefalopatii metabolicznych pozostaje fluktuujący charakter objawów. Niestety, nieznanne są biochemiczne wykładniki encefalopatii, co więcej – poziom azotemii bardzo słabo koreluje z nasileniem zaburzeń neurologicznych⁽²⁾. Można jednak wykazać pozytywny związek między szybkością narastania niewydolności a nasileniem deficytów neurologicznych. Stąd cięższy przebieg encefalopatii

obserwujemy w ostrej niewydolności nerek i stosunkowo łagodny w przewlekłej. Do pierwszych objawów należą zaburzenia koncentracji, nadmierna męczliwość, apatia. Dłuższe okresy gorszej kondycji występują naprzemiennie z krótkotrwałymi stanami dobrego samopoczucia. Z czasem obserwuje się deficyty uwagi, zaburzenia percepcji w postaci iluzji wzrokowych, które mogą przechodzić w halucynacje. W okresie tym chory często jest pobudzony ruchowo, ale jednocześnie krytyczny w stosunku do objawów psychiatrycznych. Dalsza progresja polega na pogłębianiu się zaburzeń świadomości i prowadzi do śpiączki⁽⁹⁾.

Towarzyszące zaawansowanej encefalopatii asymetryczne i nierytmiczne mioklonie, początkowo obejmujące mięśnie twarzy lub proksymalne mięśnie kończyn, z czasem stają się wielogniskowe. Nierzadko mioklonie te, świadczące o rozlanym uszkodzeniu korowym, trudno odróżnić od ogniskowych napadów padaczkowych. Czynnikiem różnicującym może być zapis EEG, w którym w przypadku mioklonii pochodzenia niepadaczkowego nie występuje synchronizacja między napadowymi wyładowaniami a zrywaniem mięśniowymi. Oprócz mioklonii encefalopatii mocznicowej mogą towarzyszyć asteriksje oraz drżenie pozycyjne, nieobecne w spoczynku, a nasilone przy wyciągniętych na wprost kończynach górnych, zachowanym przeobrażeniu w stawie łokciowym i nadgarstkowym oraz przy rozstawionych palcach. Mniej więcej po 30 sekundach pojawiają się mimowolne ruchy zgięcia i wyprostu w stawach śródrečno-paliczkowych oraz nadgarstkowym. U chorych nieprzytomnych asteriksje najłatwiej wywołać w kończynach dolnych, chwytając za złęczone piętami stopy chorego i zginając kończyny dolne w stawach kolanowych i odwiedzionych biodrowych. Manewr ten skutkuje wywołaniem gwałtownych, nieregularnych ruchów przywodzenia i odwodzenia w stawach biodrowych. Asteriksje niemal zawsze współwystępują z zaburzeniami świadomości⁽¹⁰⁾. Towarzyszące encefalopatii asteriksje nie znajdują odzwierciedlenia w zapisie czynności bioelektrycznej mózgu, ale można je zidentyfikować w zapisie elektromiograficznym. W trakcie ruchu ręki ku dołowi obserwuje się ciszę elektryczną zarówno w zginaczach, jak i prostownikach nadgarstka, po której następuje zapis odpowiadający kompensacyjnemu skurczowi mięśni prostowników⁽¹¹⁾. Wydaje się, że asteriksje nie są ruchami mimowolnymi, że raczej wynikają z niemożności utrzymania kończyn w określonej pozycji. U niektórych chorych asteriksje można zaobserwować również przy wyprostowanych kończynach górnych i odwróconych rękach. W takiej sytuacji jest to ruch wbrew sile grawitacji, co przemawiałoby za tezę, że asteriksje prawdopodobnie są efektem uszkodzenia ośrodkowego mechanizmu odpowiedzialnego za podtrzymanie skurczu mięśniowego⁽¹⁰⁾. Niekiedy mioklonie i asteriksje są tak nasilone, że powodują uogólnione drżenie mięśniowe, które określa się mianem „kurczów mocznicowych”. Poza powyższe opisane objawy neurologiczne w początkowych stadiach encefalopatii mocznicowej występuje obniżenie napięcia mięśniowego, które narasta z czasem. Odruchy początkowo osłabione stają się wygórowane, może im towarzyszyć objaw Babińskiego. W skrajnych przypadkach wzmożone napięcie mięśniowe może prowadzić do odgięciowego ułożenia

głowy (*opisthotonus*). Ze względu na dysfunkcję płatów czołowych mogą wystąpić objawy deliberacyjne. Niekiedy myląca jest – sugerując uszkodzenie ogniskowe – asymetria objawów neurologicznych⁽⁹⁾.

Jedną z manifestacji encefalopatii mocznicowej są napady padaczkowe. Pojawiają się one u około 40% chorych z ostrą niewydolnością nerek, najczęściej w drugim tygodniu choroby. Zazwyczaj napady mają charakter uogólniony, toniczno-kloniczny, mogą również wystąpić napady częściowe proste ruchowe oraz napady niedrgawkowe (częściowe złożone i nieświadomości)⁽¹²⁾. Nierzadko mają one charakter gromadny, a poprzedzone są splątaniem. Napady padaczkowe w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek dotyczą około 10% chorych⁽⁸⁾. W końcowym stadium niewydolności nerek może rozwinąć się stan padaczkowy napadów niedrgawkowych, który nietrudno pomylić ze splątaniem bądź śpiączką. Z tego powodu wydaje się, że diagnostyka elektroencefalograficzna (EEG) jest w takich sytuacjach niezbędna⁽¹³⁾. Warto zwrócić uwagę, że przyczyną napadów padaczkowych może być współistniejąca z mocnicą hiponatremia, której powolne wyrównanie może normalizować czynność bioelektryczną mózgu, bez konieczności wdrażania leczenia przeciwpadaczkowego.

Lekiem, który może być bezpiecznie stosowany w napadach padaczkowych współwystępujących z niewydolnością nerek, jest karbamazepina – jej farmakokinetyki nie zmieniają zarówno upośledzona filtracja kłębkowa, jak i hemodializoterapia. Innymi lekami, eliminowanymi w niewielkim procencie przez nerki, są okskarbamazepina oraz sole kwasu walproinowego. Jednak w przypadku tej pierwszej nieznanym pozostaje wpływ hemodializoterapii na stężenie leku, czego efektem jest utrudniony dobór skutecznej dawki, zaś przy stosowaniu walproinianu konieczne jest dodatkowe podanie leku po każdej sesji dializacyjnej, gdyż w trakcie zabiegu około 20% substancji ulega eliminacji. Ponadto walproinian mogą powodować martwicę cewkową, czego skutkiem jest konieczność monitorowania osadu moczu. Leki takie jak gabapentyna i lewetiracetam, eliminowane z organizmu głównie przez nerki, powinny być dawkowane ściśle według klirensu kreatyniny⁽¹⁴⁾.

Jak wspomniano powyżej, nie istnieje biochemiczny marker encefalopatii mocznicowej. Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego oraz badań dodatkowych, w tym elektroencefalografii (EEG), a w przypadku mioklonii – również elektromiografii. Zmiany w zapisie EEG korelują ze stopniem zaawansowania encefalopatii. W jej początkowych stadiach w zapisie obserwuje się zwolnienie czynności podstawowej w postaci serii uogólnionych fal delta i theta oraz obustronne zespoły iglica-fala. Wraz z postępem choroby czynność bioelektryczna staje się coraz wolniejsza. Badania neuroobrazowe nie są kluczowe dla samego rozpoznania, należy je jednak przeprowadzić w celu wykluczenia innych przyczyn zaburzeń świadomości. W badaniu rezonansu magnetycznego można zaobserwować przejściowe zmiany w postaci hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych ognisk, zlokalizowanych okołołokomorowo, w okolicy jąder podkorowych i w torebce wewnętrznej. Należy pamiętać, że w encefalopatii mocznicowej mogą wystąpić objawy oponowe, a w płynie mózgowo-rdzeniowym

pleocytoza (nawet do 600 komórek/mm³) ze zwiększonym poziomem białka, co jest konsekwencją m.in. zwiększonej przepuszczalności bariery krew-mózg⁽⁷⁾.

Ze względu na towarzyszące chorobom nerek nadciśnienie tętnicze chorzy z mocznicą są szczególnie narażeni na rozwój **encefalopatii nadciśnieniowej**. Gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego istotnie zaburza mechanizmy autoregulacji, czego efektem jest rozszerzenie tętniczek mózgowych, zaburzona funkcja śródbłonna i przerwanie bariery krew-mózg. Przemieszczone do przestrzeni zewnątrzkomórkowej (głównie istoty białej płatów potylicznych) osocze oraz elementy morfotyczne krwi powodują naczyniopochodny obrzęk mózgu⁽¹⁵⁾. Wczesnymi objawami encefalopatii nadciśnieniowej są ból głowy, nudności i wymioty. Zaburzenia świadomości mogą przybierać różną formę – od pobudzenia do nadmiernej senności i śpiączki. Częstym objawem są zaburzenia widzenia w postaci widzenia za mgłą, niedowidzenia połowicznego lub ślepoty korowej. Mogą pojawić się także inne objawy ogniskowe, takie jak afazja, zespół zaniedbywania czy niedowład, a także ogniskowe lub uogólnione napady padaczkowe. Diagnostyka opiera się na obrazie klinicznym i wynikach badań dodatkowych. W trakcie badania oftalmoskopowego widoczne są obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz krwawe, dosiatkówkowe wybroczyny, a także cechy retinopatii nadciśnieniowej. Przeprowadzenie badań neuroobrazowych jest obligatoryjne w celu wykluczenia krwawienia śródczaszkowego lub innych zmian organicznych. Tomografia komputerowa wykazuje mnogie, zlokalizowane podkorowo ogniska hipodensyjne, co typowe – przeważnie ograniczone do płatów potylicznych. W badaniu rezonansu magnetycznego w powyżej opisanych okolicach widoczne są rozlane zmiany, hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i FLAIR⁽¹⁶⁾. Przyczyną zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego o charakterze encefalopatii są również towarzyszące niewydolności nerek **zaburzenia gospodarki elektrolitowej**, zwłaszcza hiperkalcemia, hipermagnezemia, hiper- i hiponatremia oraz zaburzenia osmolalności surowicy⁽⁹⁾.

Otępienie

Zespoły otępienne występują w przewlekłej niewydolności nerek siedmiokrotnie częściej niż w populacji ogólnej. U podłoża zmian demencyjnych leży przede wszystkim wiolooogniskowe naczyniopochodne uszkodzenie mózgu. W związku z tym przebieg choroby ma charakter fluktuujący – można wyróżnić w nim okresy poprawy pojawiające się naprzemiennie z pogorszeniem funkcji poznawczych oraz wykonawczych. Otępienie rozwija się u 4,2% chorych poddawanych dializoterapii, przy czym aż 3,7% tych chorych jest dotkniętych otępieniem naczyniopochodnym. Pozostała grupa chorych to osoby z demencją o niejasnej etiologii. Współcześnie demencja spowodowana toksycznym działaniem glinu występuje niezwykle rzadko, co potwierdziły badania Kurelli i wsp., którzy ponadto wykazali, że otępienie u chorych dializowanych wiąże się z większym ryzykiem hospitalizacji, a nawet zgonu. Czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia demencji jest zachowana resztkowa funkcja nerek⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego

Przewlekła niewydolność nerek jest stanem, który sprzyja rozwojowi miażdżycy, powikłań zakrzepowo-zatorowych, niedociśnienia tętniczego oraz dysfunkcji płytek krwi, w efekcie do najczęstszych powikłań chronicznej dysfunkcji nerek należą udary niedokrwienne mózgu. Epizody naczyniowe (w tym zawały mięśnia sercowego i udary) spowodowane miażdżycą występują w tej grupie chorych trzykrotnie częściej niż w populacji ogólnej⁽²⁰⁾. Zmiany miażdżycowe u chorych z mocznicą są znacznie bardziej zaawansowane niż w równoletniej populacji ogólnej. Wpływa na to wiele czynników, m.in. fakt, że chorzy ci cierpią również z powodu cukrzycy, nadciśnienia tętniczego⁽²¹⁾, hiperfibrinogenemii⁽²²⁾ oraz dyslipidemii⁽²³⁾. Ponadto zmiany miażdżycowe w tym stanie rozwijają się szybciej ze względu na niekorzystne oddziaływanie ze ścianą naczyniową kumulowanych w mocznicy pochodnych guanidynowych, w tym asymetrycznej formy dimetyloargininy oraz monometylo-L-argininy – analogów L-argininy, które w sposób kompetycyjny hamują aktywność enzymów biorących udział w syntezie tlenu azotu (NO), jednego z ważniejszych czynników rozkurczających naczynia i hamujących agregację i adhezję płytek krwi^(24,25). Brunini i wsp. wykazali, że zmniejszony poziom L-argininy oraz NO w osoczu chorych z mocznicą przy zwiększonym poziomie czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), fibrynogenu i białka C-reaktywnego (CRP) może powodować zwiększoną agregację płytek. Fakt ten może stanowić wyjaśnienie zwiększonej, w odniesieniu do populacji ogólnej, śmiertelności z powodu chorób naczyniowych wśród chorych ze skrajną niewydolnością nerek⁽²⁶⁾. Spowodowana mocznicą dysfunkcja płytek krwi może skutkować również stanem zmniejszonej krzepliwości i stanowić przyczynę udarów krwotocznych. Ustalono bowiem, że chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek leczeni farmakologicznie lub hemodializowani w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną charakteryzują się wydłużonym czasem krwawienia oraz zmniejszoną ekspresją płytkowych powierzchniowych glikoprotein GPIa i GPIIb/IIIa, odpowiedzialnych za homoi heterotypowe interakcje⁽²⁷⁾. Aterogenne działanie wykazują również utlenione formy lipoprotein o niskiej gęstości oraz produkty końcowe glikacji, których poziom w przebiegu mocznic jest znacznie podwyższony. Wynika to zarówno ze zwiększonej syntezy, jak i ograniczenia eliminacji tych związków⁽²⁸⁾. Hiperhomocysteinemia stanowi jeden z czynników patogenetycznych miażdżycy. Okazuje się, że wysoki poziom homocysteiny w surowicy występuje aż u 85-100% chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Za proces ten najprawdopodobniej odpowiedzialna jest niedostateczna metylacja DNA, która zaburza regulację ekspresji genów oraz acylacja – kolejna strukturalna modyfikacja białek, której efektem jest toksyczne działanie homocysteiny⁽²⁹⁾. Czynnikiem przyspieszającym postęp miażdżycy jest kalcyfikacja śródnaczyniowych blaszek miażdżycowych, będąca konsekwencją wtórnej nadczynności przytarczyc, do której dochodzi ze względu na niedobór syntetyzowanej w nerkach aktywnej formy witaminy D. Należy również pamiętać, że jednym z czynników ryzyka udaru, zwłaszcza u osób w średnim wieku, jest niedokrwistość spowodowana

niedoborem syntetyzowanej w nerkach erytropoetyny⁽³⁰⁾. Powikłania zakrzepowo-zatorowe towarzyszące przewlekłej niewydolności nerek mają związek głównie z kardiomiopatią rozstrzeniową, zaburzeniami rytmu oraz zatorowością tętniczo-tętniczą⁽³¹⁾.

Chorzy z niewydolnością nerek spowodowaną rodzinną wielotorbielowością nerek są dodatkowo zagrożeni krwawieniem śródczaszkowym ze względu na współwystępowanie z tym schorzeniem wad naczyniowych – najczęściej mnogich tętniaków workowatych naczyń mózgowych. Szacuje się, że u chorych z autosomalną dominującą postacią wielotorbielowości nerek, obciążonych mutacją genów *PKD-1* i *PKD-2*, ryzyko wystąpienia wady naczyniowej jest 10-krotnie większe niż w populacji ogólnej. Co więcej, w tej grupie chorych częściej i w młodszym wieku niż w populacji ogólnej dochodzi do pęknięcia tętniaka⁽³²⁾.

ZABURZENIA OBWODOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Mononeuropatie

Do najczęstszych powikłań mocznicy w zakresie układu nerwowego należą mononeuropatie nerwów obwodowych: pośrodkowego, łokciowego i udowego. U podłoża tych dolegliwości leżą odcinkowe zaburzenia krążenia, których skutkiem jest miejscowe niedokrwienie nerwu. Innym mechanizmem jest towarzysząca mocznicy akumulacja wapnia w różnych tkankach, w tym również na przebiegu nerwów, m.in. w kanale nadgarstka (kompresja nerwu pośrodkowego) lub w kanale Guyona (ucisk nerwu łokciowego)^(33,34). Najczęstsze zaburzenie neurologiczne wśród chorych z niewydolnością nerek stanowi zespół cieśni nadgarstka. Niestety, wydaje się, że skuteczność leczenia operacyjnego w tej grupie jest dużo mniejsza niż wśród osób cierpiących z powodu zespołu idiopatycznego. W przypadku nasilonych zmian proponuje się ostryżnięcie kortykosteroidami⁽³⁵⁾. Chorzy dializowani są dodatkowo narażeni na powstanie tego zespołu ze względu na towarzyszącą dializoterapii amyloidozę oraz uszkodzenie nerwu bezpośrednio przez wytworzenie przetoki tętniczo-żylną bądź w mechanizmie kompresji nerwu przez zwiększone, wskutek przetoki, ciśnienie żyłne w dystalnym odcinku kończyny^(36,37). Ostra mononeuropatia nerwu udowego ma charakter zarówno ruchowy, jak i czuciowy. Jej najczęstszą przyczyną jest śródoperacyjna kompresja nerwu w trakcie transplantacji. Problem ten dotyczy około 2% chorych poddawanych przeszczepowi nerki, a rokowanie co do pełnego powrotu funkcji nerwu i ustąpienia dolegliwości jest bardzo dobre⁽³⁸⁾.

Polineuropatia

Polineuropatia mocznicowa jest schorzeniem dotykającym blisko 60% chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Obejmuje włókna czuciowe, ruchowe oraz autonomiczne i choć uszkodzenie dotyczy przede wszystkim aksonów, to niemal zawsze dochodzi również do wtórnych zmian demielinizacyjnych. Objawem klinicznym jest przede wszystkim symetryczne, obejmujące dystalne odcinki zwłaszcza kończyn dolnych, osłabienie

wszystkich rodzajów czucia. Subiektywne skargi dotyczą początkowo upośledzenia czucia temperatury i czucia głębokiego. W późniejszym okresie głównymi objawami są bóle kaulgiczne oraz parestezje, zaburzenia ruchowe, zniesienie odruchów ścięgniastych, niedowłady oraz zaniki i kurcze mięśniowe. W przypadku zajęcia włókien autonomicznych pierwszymi objawami polineuropatii mocznicowej mogą być hipotonia ortostatyczna lub śróddializacyjna, biegunki, nietrzymanie moczu, impotencja i nadmierna potliwość⁽³⁹⁾. Sporadycznie opisywano również neuropatię nerwów czaszkowych: wzrokowego⁽⁴⁰⁾, trójdzielnego, twarzowego⁽⁴¹⁾ i przedsionkowo-ślizkowego⁽⁴²⁾. Choroba ma charakter przewlekły, bardzo rzadko przebiega w postaci ostrej lub podostrej. Jak wykazały badania elektrofizjologiczne, nasilenie zaburzeń koreluje z wydolnością filtracji kłębkowej. Obiektywna dysfunkcja nerwu pojawia się przy filtracji poniżej 12 ml/min, natomiast subiektywne objawy kliniczne występują, gdy filtracja spada poniżej 6 ml/min⁽⁹⁾. U większości chorych wprowadzenie systematycznej dializoterapii może zahamować lub spowolnić postęp choroby. Objawem, który ustępuje najwcześniej, są parestezje, niestety pozostałe dolegliwości utrzymują się. Skuteczność dializoterapii w tym przypadku jest najmniejsza wśród osób starszych oraz w sytuacji, gdy polineuropatia mocznicowa współlistnieje z innym typem neuropatii (np. w przebiegu cukrzycy lub chorób tkanki łącznej)^(43,44). Korzyści, jakie można odnieść po przeszczepie nerki, zależą od czasu, jaki upłynął od pierwszych objawów polineuropatii do chwili zabiegu. Jeżeli zmiany degeneracyjne aksonów są zaawansowane, sam proces remielinizacji, który obserwowano po przeszczepie, nie spowoduje poprawy funkcji nerwu⁽⁴⁵⁾. Pewną przejściową poprawę odnotowano po zastosowaniu leczenia zachowawczego preparatami witamin grupy B oraz po leczeniu erytropoetyną^(46,47). W leczeniu objawowym najlepsze efekty uzyskiwano, stosując leki przeciwpadaczkowe i przeciwdepresyjne. Należy pamiętać, że u chorych z chorobami nerek polineuropatia może rozwijać się także wskutek układowego zapalenia naczyń lub jako powikłanie cukrzycy, a u chorych po transplantacji także w wyniku reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi.

Co najmniej 20% chorych z przewlekłą niewydolnością nerek cierpi z powodu **zespołu niespokojnych nóg**. Patofizjologia tego schorzenia w kontekście dysfunkcji nerek nie jest znana, jednak niektórzy autorzy wiążą je z rozwijającą się polineuropatią mocznicową⁽⁴⁸⁾. Objawy zespołu niekiedy ustępują po wprowadzeniu terapii lewodopą, agonistami dopaminy, benzodiazepinami lub gabapentyną^(49,50). Opisywano także skuteczność terapeutyczną płynu dializacyjnego o obniżonej temperaturze (36,5°C), natomiast klasyczna dializoterapia nie jest efektywna⁽⁵¹⁾. Ponadto udokumentowano, że zespół niespokojnych nóg występuje częściej u chorych ze współlistniejącą cukrzycą oraz u chorych leczonych antagonistami jonów wapnia, a jego nasilenie pozytywnie koreluje z czasem trwania dializoterapii⁽⁵²⁾.

MIOPATIE

Mocznicowe uszkodzenie mięśni rozwija się u niemal połowy dializowanych i częściej dotyczy kobiet powyżej 60. roku

życia^(53,54). Istnieje pozytywna korelacja między nasileniem objawów miopatii a ograniczeniem filtracji kłębkowej. Pierwsze objawy występują przy filtracji poniżej 25 ml/min i manifestują się osłabieniem siły i męczliwością mięśni proksymalnych. Co ciekawe, wyniki badań pracownianych, takich jak elektromiografia czy poziomy enzymów mięśniowych, nie odbiegają od normy. Zmiany można niekiedy zaobserwować w biopsjach zajętych mięśni, które wykazują zaniki włókien mięśniowych, przede wszystkim typu IIb (tzw. włókien szybkich, kurczących się przede wszystkim w warunkach beztlenowych), internalizację jąder komórkowych oraz zaburzone proporcje między różnymi typami włókien. W mikroskopie elektronowym obserwowano z kolei strukturalne uszkodzenia mitochondriów oraz nieprawidłowe miofilamenty⁽⁵⁵⁾. Prawdopodobny patomechanizm miopatii wiąże się z upośledzonym wydalaniem toksycznych również dla tkanki mięśniowej związków, zaburzeniami metabolizmu witaminy D, niedoborem karnityny oraz niedoborami żywieniowymi, w tym hipoproteinemią. Przyczyną miopatii są najprawdopodobniej procesy patologiczne toczące się na poziomie mitochondriów. Potwierdzono zwiększoną produkcję kwasu mlekowego, który obniżając pH wewnątrz komórek mięśniowych, ogranicza syntezę ATP⁽⁵⁶⁾. Wykazano także związek pomiędzy miopatią a częstą w mocznicy opornością na insulinę, która powoduje, że wykorzystanie glukozy przez tkanki jest mniejsze. Stwierdzono ponadto, że u dializowanych chorych z cukrzycą nie tylko miopatia mocznicowa występuje częściej, ale i cięższy jest jej przebieg⁽⁵⁷⁾.

DYSFUNKCJE UKŁADU NERWOWEGO WYWOŁANE TERAPIĄ NIEWYDOLNOŚCI NEREK

Patofizjologia **encefalopatii podializacyjnej (glinowej)** ma związek z nadmierną zawartością związków glinu w środkach wiążących fosforany, stosowanych w objawowym leczeniu hiperfosfatemii. Okazuje się jednak, że akumulacja glinu w ośrodkowym układzie nerwowym występuje również u osób niedializowanych. Nie można wykluczyć tu roli wtórnej nadczynności przytarczyc i niekorzystnego działania parathormonu, który zwiększa wchłanianie glinu z przewodu pokarmowego⁽⁵⁸⁾. Glin jest pierwiastkiem, który bardzo ściśle wiąże się z białkami osocza, co utrudnia jego eliminację w trakcie dializy. Jego neurotoksyczne działanie prawdopodobnie wynika z hamowania enzymu reduktazy dihydropterydiny, która odpowiada za utrzymanie prawidłowego poziomu tetrahydrobiopteryny, koniecznej do syntezy wielu neurotransmiterów⁽⁵⁹⁾. Schorzenie to ma charakter podostry, często prowadzi do zgonu w ciągu 6 miesięcy, a objawia się dyzartrią, afazją, apraksją, miokloniami, napadami padaczkowymi, zaburzeniami osobowości, psychozą i otepieniem. Akumulacja glinu powoduje również niedokrwiistość mikrocytarną oraz osteomalację. Leczeniem z wyboru jest stosowanie środka chelatującego – deferoxaminy⁽⁶⁰⁾.

Encefalopatia polekowa rozwija się wskutek toksycznego działania leków, które w warunkach prawidłowych są metabolizowane i wydalane przez nerki. Powikłanie to opisywano głównie w wyniku stosowania takich leków, jak izoniazyd, wigabatryna,

metronidazol, pseudoefedryna, cefazolina oraz acyklowir, a także po środkach kontrastujących⁽⁶¹⁾. W niewydolności nerek zmieniają się własności farmakokinetyczne substancji leczniczych, zwłaszcza fenytoiny, teofiliny, benzodiazepin, prazosyny, imipraminy, propranololu, cymetydyny, klonidyny i metotreksatu. Aby uniknąć ich neurotoksycznego działania, należy odpowiednio do klirensu kreatyniny dobrać dawkę leku. Neurotoksyczne działanie opisano również w odniesieniu do leków immunosupresyjnych. Co więcej, ich niekorzystny efekt nie zawsze pozytywnie koreluje z zastosowaną dawką i potencjalną możliwością akumulacji leku. Objawy neurologiczne będące efektem stosowania immunosupresji to najczęściej drżenie, bóle głowy, którym towarzyszą objawy mózdkowe i pozapiramidowe. Najpoważniejszym powikłaniem opisywanym po stosowaniu cyklosporyny i takrolimu jest tzw. **odwracalna tylna leukoencefalopatia** (ang. *reversible posterior leukoencephalopathy*), która obrazem klinicznym oraz wynikami badań obrazowych przypomina encefalopatię nadciśnieniową. Rozpoznanie encefalopatii wywołanej lekami immunosupresyjnymi jest bardzo istotne ze względu na dalsze postępowanie terapeutyczne wymagające zmniejszenia dawki lub zmiany leku. Skutkiem takiego działania jest najczęściej ustąpienie objawów neurologicznych i nieprawidłowości w badaniach neuroobrazowych. Prawdopodobną przyczyną tego typu encefalopatii stanowi uszkodzenie bariery krew-mózg, które ułatwia pasaż substancji toksycznej do ośrodkowego układu nerwowego, a w konsekwencji prowadzi do pozakomórkowego obrzęku i zmian demielinizacyjnych. Mechanizm tych zaburzeń nie został dostatecznie poznany – brane są także pod uwagę inne przyczyny, takie jak spowodowane lekiem lub jego metabolitami upośledzenie naczyniowej autoregulacji, w którego rezultacie rozwijają się procesy niedokrwienne i zapalne oraz zachodzi niekorzystne oddziaływanie z śródbłonkiem wazoaktywnych peptydów⁽⁶²⁻⁶⁵⁾.

Encefalopatia związana z odrzuceniem przeszczepu objawia się zaburzeniami świadomości, bólami głowy oraz napadami padaczkowymi, którym towarzyszą kliniczne objawy odrzucenia przeszczepu. Większość tego typu zaburzeń pojawia się w ciągu 2 miesięcy do 2 lat od transplantacji. Przyczyna zaburzeń nie została dotąd określona, przypuszcza się, że rolę w patofizjologii schorzenia odgrywają cytokiny produkowane w związku z reakcją odrzucenia. Rokowanie jest dobre – objawy ustępują całkowicie po korzystnym rozwiązaniu terapeutycznym epizodu odrzucenia przeszczepu⁽⁶⁶⁾.

Chorzy dializowani narażeni są również na niedobory witaminowe, zwłaszcza rozpuszczalnej w wodzie tiaminy, co może doprowadzić do **encefalopatii Wernickego**. W tej grupie chorych rzadko obserwuje się typową triadę objawów: oftalmoplegię z ataksją i zaburzeniami świadomości, co następcza wiele trudności diagnostycznych i może prowadzić do fatalnego w skutkach nierozpoznania schorzenia. Bardzo dobre efekty terapeutyczne uzyskuje się poprzez suplementację tiaminy. Przyczyna utraty witaminy nie została dokładnie poznana. Przeprowadzone badania nie potwierdzają, by u wszystkich chorych zachodziła nadmierna eliminacja witaminy w trakcie dializy. Jest to problem występujący rzadko, a kryteria określające

grupę najbardziej narażoną na tego typu powikłanie pozostają nieznane^(67,68).

Pacjenci dializowani stanowią grupę, w której może wystąpić powikłanie nazywane **zespołem nierównowagi dializacyjnej**. Jego objawy to bóle głowy, nudności, kurcze mięśni, spłątanie oraz napady padaczkowe. Proponowaną przyczyną tego stanu jest wolniejsza w trakcie dializy eliminacja mocznika z ośrodkowego układu nerwowego niż z krwi, co powoduje powstanie gradientu osmotycznego, którego efektem jest obrzęk mózgu. Nie wszystkie badania potwierdzają tę tezę. Hipoteza alternatywna zakłada, że niekorzystny gradient osmotyczny między krwią i tkanką nerwową jest efektem produkcji w obrębie OUN osmotycznie czynnych molekuł: aminokwasów i trimetyloamin⁽⁶⁹⁾. Nie można wykluczyć, że do obrzęku dochodzi wskutek wewnątrzkomórkowej kwasicy w komórkach warstwy korowej wywołanej zwiększoną produkcją kwasów organicznych. Według Burna i wsp. skuteczna terapia w tym zaburzeniu polega na powolnym prowadzeniu dializy oraz dodaniu do płynu dializacyjnego roztworów osmotycznie czynnych⁽²⁾.

Powikłaniem będącym najczęściej konsekwencją działań terapeutycznych jest **osmotyczna mielinoliza**. Chorzy z niewydolnością nerek są na nią narażeni przede wszystkim ze względu na towarzyszące chorobom nerek dyselektrolitemie. Przyczynę mielinolizy stanowi zbyt szybka korekcja hiponatremii. Jak wykazały badania retrospektywne, grupą szczególnie na nią podatną byli chorzy, u których niedobory sodu wyrównywano z szybkością większą niż 12 mmol/l na dobę. Mielinoliza osmotyczna obejmuje przede wszystkim powierzchnię brzusznej mostu, jednak może pojawić się także w obrębie jąder podstawy oraz mózdzku. Patofizjologia tego schorzenia jest nieznana, choć jak sugerują niektóre publikacje, przyczyną procesu niezapalnej demielinizacji jest spowodowany przesunięciami jonowymi obrzęk i dysfunkcja zlokalizowanych w otoczeniu istoty białej komórek oligodendroglu, przy czym neurocyty i aksony pozostają nieuszkodzone. Objawami klinicznymi tego stanu są zaburzenia świadomości, szybko postępujący niedowład czterokończynowy oraz porażenie gałkoruchowe. Jeżeli ogniska mielinolizy lokalizują się pozapnieowo, mogą wystąpić objawy atakcyjne i parkinsonowskie^(70,71). Do częstszych powikłań zabiegu hemodializoterapii należy **krwawienie śródczaszkowe** pod postacią udaru krwotocznego, krwawienia podpajęczynówkowego lub krwiaka podtwardówkowego. Częstość udarów krwotocznych wśród chorych hemodializowanych szacuje się na około 10 na 1000 chorych, przy dziesięciokrotnie większym ryzyku względnym w porównaniu z populacją ogólną. Krwotoki podpajęczynówkowe wiążą zabiegi hemodializy w 0,8 przypadku na 1000 chorych, przy czterokrotnie większym niż w populacji ogólnej ryzyku względnym⁽⁷²⁾. Przewlekłe stosowanie środków przeciwrzepliwych oraz częsta, związana z dializami heparynizacja, jak również zbyt szybko przeprowadzona ultrafiltracja mogą prowadzić do powstawania krwawików podtwardówkowych, niejednokrotnie niezauważanych, głównie z powodu skąpych objawów klinicznych lub nakładania się objawów krwawienia z objawami otępienia lub encefalopatii.

Pacjenci z chorobami nerek oprócz powyższych powikłań narażeni są również na negatywne skutki leczenia immunosupresyjnego stosowanego zarówno w celu profilaktyki odrzucenia przeszczepu, jak i w terapii schorzenia podstawowego. Największym zagrożeniem jest możliwość rozwoju atypowych i oportunistycznych infekcji bakteryjnych (*Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia asteroides*, *Listeria monocytogenes*), wirusowych (wirusem cytomegalii, opryszczki lub wirusem JC) oraz grzybiczych (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida sp.*, *Mucor sp.*) również w ośrodkowym układzie nerwowym, stając się przyczyną ostrego, podostrego lub przewlekłego zapalenia opon, mózgu, rdzenia kręgowego lub ropni mózgu^(73,74). Zwiększona podatność na czynniki infekcyjne, zwłaszcza bakteryjne, wynika także z negatywnego wpływu samej mocznicy na działanie układu limfocytarnego, co upośledza przede wszystkim funkcję fagocytarną komórek wielojądrowych⁽⁷⁵⁾.

Kolejnym zagrożeniem dla chorych z dysfunkcją nerek poddanych przewlekłej immunosupresji jest jatrogenne nowotworzenie, również w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Przed wprowadzeniem terapii cyklosporyną najczęściej opisywaną patologią były złośliwe oponiaki i pierwotne chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego⁽⁷⁶⁾. Obecnie procesy nowotworowe rozwijające się wskutek stosowania cyklosporyny zazwyczaj lokalizują się w jamie brzusznej i klatce piersiowej⁽⁷⁷⁾.

PODSUMOWANIE

Powikłania neurologiczne, do których dochodzi czy to wskutek niewydolności nerek, czy z powodu schorzeń podstawowych do tej niewydolności prowadzących, czy wreszcie w efekcie terapii powyższych zaburzeń, w istotny sposób wpływają na rokowanie, zwiększając śmiertelność. Niestety, jak dotąd nie znamy skutecznych metod leczenia większości komplikacji. Najczęściej stosowane jest leczenie objawowe, w niektórych wypadkach skuteczna może być dializoterapia lub transplantacja nerki, niemniej jednak należy pamiętać, że procedury te stanowią przyczynę wielu, nierzadko zagrażających życiu powikłań. Wydaje się, że w celu zapewnienia możliwie jak największego bezpieczeństwa chorym z niewydolnością nerek bezwzględnie konieczna jest ścisła współpraca pomiędzy nefrologami i neurologami, a znajomość możliwych skutków tej patologii może uchronić przed ich przeoczeniem lub zbyt późnym wykryciem.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Olsen S.: The brain in uremia. A patho-anatomical study of brains from 104 patients dying in renal insufficiency, with reference to the influence of complicating factors, especially ischaemia of the brain. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 1961; 36: 1-128.
2. Burn D.J., Bates D.: Neurology and the kidney. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1998; 65: 810-821.
3. Vanholder R., De Smet R., Glorieux G. i wsp.; European Uremic Toxin Work Group (EUTox): Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. Kidney Int. 2003; 63: 1934-1943.

4. Enomoto A., Takeda M., Taki K. i wsp.: Interactions of human organic anion as well as cation transporters with indoxyl sulfate. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 466: 13-20.
5. Topczewska-Bruns J., Pawlak D., Chabielska E. i wsp.: Increased levels of 3-hydroxykynurenine in different brain regions of rats with chronic renal insufficiency. *Brain Res. Bull.* 2002; 58: 423-428.
6. Pan J.C., Pei Y.Q., An L. i wsp.: Epileptiform activity and hippocampal damage produced by intrahippocampal injection of guanidinosuccinic acid in rat. *Neurosci. Lett.* 1996; 209: 121-124.
7. Gejyo F., Homma N., Higuchi N. i wsp.: Japanese Society of Nephrology: A novel type of encephalopathy associated with mushroom *Sughiratake* ingestion in patients with chronic kidney diseases. *Kidney Int.* 2005; 68: 188-192.
8. Akiyama H., Toida T., Sakai S. i wsp.: Determination of cyanide and thiocyanate in *Sughiratake* mushroom using HPLC method with fluorometric detection. *J. Health Sci.* 2006; 52: 73-77.
9. Brouns R., De Deyn P.P.: Neurological complications in renal failure: a review. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2004; 107: 1-16.
10. Raskin N.H.: Neurological complications of renal failure. W: Aminoff M.J. (red.): *Neurology and General Medicine*. Wyd. 3, Churchill Livingstone, New York 2001: 293-306.
11. Ugawa Y., Genba K., Shimpo T., Mannen T.: Onset and offset of electromyographic (EMG) silence in asterixis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990; 53: 260-262.
12. Palmer C.A.: Neurologic manifestations of renal disease. *Neurol. Clin.* 2002; 20: 23-34.
13. Chow K.M., Wang A.Y.M., Hui A.C.F. i wsp.: Nonconvulsive status epilepticus in peritoneal dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38: 400-405.
14. Lacerda G., Krummel T., Sabourdy C. i wsp.: Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. *Neurology* 2006; 67 (supl. 4): S28-S33.
15. Vaughan C.J., Delanty N.: Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000; 356: 411-417.
16. Tsou T.P., Yen Z.S., Fang C.C. i wsp.: Hypertensive encephalopathy. *J. Emerg. Med.* 2004; 27: 85-86.
17. Fukunishi I., Kitaoka T., Shirai T. i wsp.: Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. *Nephron* 2002; 91: 344-347.
18. Lass P., Buscombe J.R., Harber M. i wsp.: Cognitive impairment in patients with renal failure is associated with multiple-infarct dementia. *Clin. Nucl. Med.* 1999; 24: 561-565.
19. Kurella M., Mapes D.L., Port F.K., Chertow G.M.: Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 2543-2548.
20. Jungers P., Nguyen Khoa T., Massy Z.A. i wsp.: Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 898-902.
21. Ritz E., Koch M.: Morbidity and mortality due to hypertension in patients with renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1993; 21 (supl. 2): 113-118.
22. Thekkedath U.R., Chiranthavath T., Leypoldt J.K. i wsp.: Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb-IIIa. *Am. J. Hematol.* 2006; 81: 915-926.
23. Attman P.O., Samuelsson O., Alaupovic P.: Lipoprotein metabolism and renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1993; 21: 573-592.
24. De Deyn P.P., Vanholder R., D'Hooge R.: Nitric oxide in uremia: effects of several potentially toxic guanidino compounds. *Kidney Int. Suppl.* 2003; (84): S25-S28.
25. Fliser D.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA): the silent transition from an 'uraemic toxin' to a global cardiovascular risk molecule. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35: 71-79.
26. Brunini T.M.C., Mendes-Ribeiro A.C., Ellory J.C., Mann G.E.: Platelet nitric oxide synthesis in uremia and malnutrition: a role for L-arginine supplementation in vascular protection? *Cardiovasc. Res.* 2007; 73: 359-367.
27. Moal V., Brunet P., Dou L. i wsp.: Impaired expression of glycoproteins on resting and stimulated platelets in uraemic patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1834-1841.
28. Uribarri J., Peppas M., Cai W. i wsp.: Dietary glycotoxins correlate with circulating advanced glycation end product levels in renal failure patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 532-538.
29. Perna A.F., Acanfora F., Satta E. i wsp.: Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease in uremia: the newest evidence in epidemiology and mechanisms of action. *Semin. Nephrol.* 2004; 24: 426-430.
30. Abramson J.L., Jurkovic T.C.T., Vaccarino V. i wsp.: Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC study. *Kidney Int.* 2003; 64: 610-615.
31. Parfrey P.S.: Cardiac and cerebrovascular disease in chronic uremia. *Am. J. Kidney Dis.* 1993; 21: 77-80.
32. Graf S., Schischma A., Eberhardt K.E. i wsp.: Intracranial aneurysms and dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 819-823.
33. García S., Cofán F., Combalia A. i wsp.: Compression of the ulnar nerve in Guyon's canal by uremic tumoral calcinosis. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2000; 120: 228-230.
34. Cofan F., Garcia S., Combalia A. i wsp.: Carpal tunnel syndrome secondary to uraemic tumoral calcinosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 701-703.
35. Hirasawa Y., Ogura T.: Carpal tunnel syndrome in patients on long-term haemodialysis. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.* 2000; 34: 373-381.
36. Chary-Valckenaere I., Kessler M., Mainard D. i wsp.: Amyloid and non-amyloid carpal tunnel syndrome in patients receiving chronic renal dialysis. *J. Rheumatol.* 1998; 25: 1164-1170.
37. Kumar S., Trivedi H.L., Smith E.K.: Carpal tunnel syndrome: a complication of arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *Can. Med. Assoc. J.* 1975; 113: 1070-1072.
38. Sharma K.R., Cross J., Santiago F. i wsp.: Incidence of acute femoral neuropathy following renal transplantation. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 541-545.
39. Galassi G., Ferrari S., Cobelli M., Rizzuto N.: Neuromuscular complications of kidney diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13 supl. 7: 41-47.
40. Winkelmayer W.C., Eigner M., Berger O. i wsp.: Optic neuropathy in uremia: an interdisciplinary emergency. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: E23.
41. Mitz M., Prakash A.S., Melvin J., Piering W.: Motor nerve conduction indicators in uremic neuropathy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1980; 61: 45-48.
42. Charachon R., Moreno-Ribes V., Cordonnier D.: Deafness due to renal failure. Clinicopathological study. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.* 1978; 95: 179-203.
43. Laaksonen S., Voipio-Pulkki L., Erkinjuntti M. i wsp.: Does dialysis therapy improve autonomic and peripheral nervous system abnormalities in chronic uraemia? *J. Intern. Med.* 2000; 248: 21-26.
44. Ogura T., Makinodan A., Kubo T. i wsp.: Electrophysiological course of uraemic neuropathy in haemodialysis patients. *Postgrad. Med. J.* 2001; 77: 451-454.
45. Bolton C.F.: Electrophysiologic changes in uremic neuropathy after successful renal transplantation. *Neurology* 1976; 26: 152-161.
46. Okada H., Moriwaki K., Kanno Y. i wsp.: Vitamin B6 supplementation can improve peripheral polyneuropathy in patients with chronic renal failure on high-flux haemodialysis.

- sis and human recombinant erythropoietin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 1410-1413.
47. Hassan K., Simri W., Rubenchik I. i wsp.: Effect of erythropoietin therapy on polyneuropathy in predialytic patients. *J. Nephrol.* 2003; 16: 121-125.
 48. Collado-Seidel V., Kohnen R., Samtleben W. i wsp.: Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31: 324-328.
 49. Janzen L., Rich J.A., Vercaigne L.M.: An overview of levodopa in the management of restless legs syndrome in a dialysis population: pharmacokinetics, clinical trials, and complications of therapy. *Ann. Pharmacother.* 1999; 33: 86-92.
 50. Winkelmann J., Stautner A., Samtleben W., Trenkwalder C.: Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov. Disord.* 2002; 17: 1072-1076.
 51. Kerr P.G., van Bakel C., Dawborn J.K.: Assessment of the symptomatic benefit of cool dialysate. *Nephron* 1989; 52: 166-169.
 52. Telarović S., Relja M., Trkulja V.: Restless legs syndrome in hemodialysis patients: association with calcium antagonists. A preliminary report. *Eur. Neurol.* 2007; 58: 166-169.
 53. Clyne N.: Physical working capacity in uremic patients. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1996; 30: 247-252.
 54. Campistol J.M.: Uremic myopathy. *Kidney Int.* 2002; 62: 1901-1913.
 55. Diesel W., Emms M., Knight B.K. i wsp.: Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1993; 22: 677-684.
 56. Moore G.E., Parsons D.B., Stray-Gundersen J. i wsp.: Uremic myopathy limits aerobic capacity in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1993; 22: 277-287.
 57. Mak R.H., DeFronzo R.A.: Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992; 61: 377-382.
 58. Slatopolsky E.: The interaction of parathyroid hormone and aluminum in renal osteodystrophy. *Kidney Int.* 1987; 31: 842-854.
 59. Altmann P., Al-Salihi F., Butter K. i wsp.: Serum aluminum levels and erythrocyte dihydropteridine reductase activity in patients on hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 80-84.
 60. Hernandez P., Johnson C.A.: Deferoxamine for aluminum toxicity in dialysis patients. *ANNA J.* 1990; 17: 224-228.
 61. Vanholder R., Van Landschoot N., De Smet R. i wsp.: Drug protein binding in chronic renal failure: evaluation of nine drugs. *Kidney Int.* 1988; 33: 996-1004.
 62. Chang S.H., Lim C.S., Low T.S. i wsp.: Cyclosporine-associated encephalopathy: a case report and literature review. *Transplant. Proc.* 2001; 33: 3700-3701.
 63. Scheel A.K., Blaschke S., Schettler V. i wsp.: Severe neurotoxicity of tacrolimus (FK506) after renal transplantation: two case reports. *Transplant. Proc.* 2001; 33: 3693-3694.
 64. Inoha S., Inamura T., Nakamizo A. i wsp.: Magnetic resonance imaging in cases with encephalopathy secondary to immunosuppressive agents. *J. Clin. Neurosci.* 2002; 9: 305-307.
 65. Bartynski W.S., Zeigler Z., Spearman M.P. i wsp.: Etiology of cortical and white matter lesions in cyclosporin-A and FK-506 neurotoxicity. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22: 1901-1914.
 66. Gross M.L., Pearson R., Sweny P. i wsp.: Rejection encephalopathy. *Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc.* 1981; 18: 461-464.
 67. Hung S.C., Hung S.H., Targ D.C. i wsp.: Thiamine deficiency and unexplained encephalopathy in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38: 941-947.
 68. Ihara M., Ito T., Yanagihara C., Nishimura Y.: Wernicke's encephalopathy associated with hemodialysis: report of two cases and review of the literature. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1999; 101: 118-121.
 69. Silver S.M., Sterns R.H., Halperin M.L.: Brain swelling after dialysis: old urea or new osmoles? *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28: 1-13.
 70. Riggs J.E., Schochet S.S. Jr: Osmotic stress, osmotic myelinolysis, and oligodendrocyte topography. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1989; 113: 1386-1388.
 71. Pradhan S., Jha R., Singh M.N. i wsp.: Central pontine myelinolysis following 'slow' correction of hyponatremia. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1995; 97: 340-343.
 72. Kawamura M., Fijimoto S., Hisanaga S. i wsp.: Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31: 991-996.
 73. Mrowka C., Heintz B., Weis J. i wsp.: Isolated cerebral aspergilloma – long-term survival of a renal transplant recipient. *Clin. Nephrol.* 1997; 47: 394-396.
 74. Irie T., Kasai M., Abe N. i wsp.: Cerebellar form of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with chronic renal failure. *Intern. Med.* 1992; 31: 218-223.
 75. Vanholder R., Ringoir S.: Infectious morbidity and defects of phagocytic function in end-stage renal disease: a review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993; 3: 1541-1554.
 76. Cengiz K.: Increased incidence of neoplasia in chronic renal failure (20-year experience). *Int. Urol. Nephrol.* 2002; 33: 121-126.
 77. Miller W.T. Jr, Siegel S.G., Montone K.T.: Posttransplantation lymphoproliferative disorder: changing manifestations of disease in a renal transplant population. *Crit. Rev. Diagn. Imaging* 1997; 38: 569-585.