

**Alterações cognitivas na doença renal crônica: uma atualização**

Cognitive alterations in chronic kidney disease: an update

**Autores**

Sílvia Mendonça da Matta<sup>1</sup>  
 Janaina Matos Moreira<sup>1</sup>  
 Arthur Melo e Kummer<sup>1</sup>  
 Izabela Guimarães  
 Barbosa<sup>1</sup>  
 Antônio Lúcio Teixeira<sup>1</sup>  
 Ana Cristina Simões e Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Data de submissão: 15/07/2013.

Data de aprovação: 24/10/2013.

**Correspondência para:**

Ana Cristina Simões e Silva.  
 Faculdade de Medicina - UFMG.  
 Av. Alfredo Balena, nº 190,  
 2º andar, sala 281, Centro.  
 Belo Horizonte, MG, Brasil.  
 CEP: 30130-100.  
 E-mail: acssilva@hotmail.com  
 Tel: (31) 3409-8073.

DOI: 10.5935/0101-2800.20140035

**RESUMO**

Prejuízos das funções cognitivas ocorrem com frequência na doença renal crônica (DRC). As condições mais associadas a esses prejuízos são depressão, *delirium*, comprometimento cognitivo leve e demência. Os mecanismos envolvidos ainda não estão estabelecidos, mas alguns fatores, como dano neuronal induzido pelas toxinas urêmicas, lesões cerebrovasculares isquêmicas, estresse oxidativo, inflamação crônica, anemia, hiper-homocisteinemia e disfunção endotelial, podem ser importantes. O desempenho neuropsicológico tende a melhorar com o início da diálise, apesar de algumas disfunções cognitivas permanecerem alteradas mesmo após a instituição do tratamento, principalmente nos domínios de atenção, flexibilidade cognitiva, memória e aprendizagem. O transplante renal pode melhorar e, inclusive, reverter alguns *déficits* cognitivos, apesar de prejuízos na memória verbal e nas funções executivas poderem permanecer. O diagnóstico do declínio cognitivo nos pacientes renais crônicos pode ter impacto no manejo e no prognóstico. Este artigo apresenta uma atualização sobre declínio das funções cognitivas nos pacientes com DRC.

**Palavras-chave:** cognição; diálise; insuficiência renal crônica; transplante de rim.

**ABSTRACT**

Impairment of cognitive functions occurs frequently in chronic kidney disease (CKD). The conditions most associated with this decline are depression, *delirium*, mild cognitive impairment and dementia. The mechanisms involved have not been established yet, but some factors, as neuronal damage by uremic toxins, cerebrovascular ischemic lesions, oxidative stress, chronic inflammation, anemia, hyperhomocysteinemia, the endothelial dysfunction may play a critical role. The neuropsychological performance improves with the initiation of dialysis, although some cognitive dysfunctions remain even after treatment, especially in the areas of attention, cognitive flexibility, memory and learning. Kidney transplantation may improve and even reverse some cognitive deficits detected in the dialysis period, despite some compromise in verbal memory and executive functions remain after transplantation. The diagnosis of cognitive decline in patients with CKD may have an important impact on the management and prognosis. This paper presents an update on the decline of cognitive function in patients with CKD.

**Keywords:** cognition disorders; dialysis; kidney failure, chronic; kidney transplantation.

**INTRODUÇÃO**

O termo “cognição” abrange aspectos da função cerebral referentes a vários domínios como atenção, linguagem, memória, aprendizagem, raciocínio, tomada de decisões e resolução de problemas. Prejuízo cognitivo pode ser entendido como um declínio das funções basais do paciente,

o que pode ser grave o suficiente para interferir nas atividades habituais do indivíduo. Comprometimento cognitivo e demência ocorrem comumente em portadores de doença renal crônica (DRC), principalmente em fase avançada, mas são pouco reconhecidos pelos nefrologistas.<sup>1</sup> Indivíduos em qualquer fase da doença,

no entanto, são suscetíveis à disfunção cognitiva,<sup>2</sup> associada a maior risco de morte, pior aderência aos tratamentos propostos, maior progressão da doença cerebrovascular e hospitalizações mais prolongadas.<sup>1,3,4</sup>

A identificação dos *déficits* cognitivos pode ter um impacto positivo na evolução do paciente, principalmente se esses forem secundários a condições potencialmente tratáveis, como depressão e *delirium*.<sup>1</sup> Os sintomas depressivos em pacientes com doença renal crônica em fase terminal têm prevalência maior que 20% a 25%,<sup>5</sup> sendo, inclusive, a segunda comorbidade mais frequente em indivíduos com doença renal em fase terminal, atrás apenas da hipertensão arterial.<sup>5,6</sup>

O *delirium*, por sua vez, é uma síndrome caracterizada por alteração da consciência e de funções cognitivas, com início rápido e curso flutuante, causada por disfunções fisiológicas de uma doença médica geral.<sup>7</sup> São comuns nesse quadro alterações psicomotoras e distúrbios da arquitetura do sono.<sup>3</sup> Os fatores predisponentes para o *delirium* em pacientes com DRC incluem perda sensorial, doença cerebrovascular, distúrbios metabólicos subclínicos e polifarmácia. As internações hospitalares também favorecem o *delirium*, assim como as alterações do metabolismo de certas medicações (como analgésicos opioides, psicofármacos, antibióticos e antivirais) e seus metabólitos tóxicos.<sup>3,8</sup>

Além dessas condições com maior potencial de reversibilidade, o comprometimento cognitivo leve e a demência também se associam ao declínio das funções mentais. A DRC está fortemente associada à incidência de demência, principalmente do tipo vascular,<sup>9,10</sup> e, em comparação com a população geral, a prevalência de comprometimento cognitivo é maior em indivíduos com falência renal, em especial os dialíticos.<sup>11</sup> O comprometimento cognitivo leve é qualitativamente similar à síndrome demencial, mas não acarreta tanto impacto nas atividades cotidianas do indivíduo quanto a demência.

O quadro demencial parece complicar o manejo de pacientes com doença renal em fase terminal e piorar seu prognóstico.<sup>1</sup> Na demência, os pacientes apresentam *déficits* em pelo menos duas áreas do funcionamento cognitivo, como memória, função executiva, atenção, habilidade visuoespacial, velocidade de processamento ou linguagem. Observa-se um declínio a partir de um nível anterior de funcionamento, com comprometimento nas diferentes esferas da vida do indivíduo, como ocupação e relações interpessoais.<sup>7</sup> No estudo de Murray *et al.*,<sup>12</sup> que avaliou o desempenho

neuropsicológico em testes de memória, linguagem e função executiva, mais de um terço dos 338 pacientes em hemodiálise foram classificados com uma estimativa de aumento de três vezes na prevalência de demência em comparação com a população geral.

A demência, porém, não se restringe aos casos de doença renal avançada. Em uma população de portadores de insuficiência renal moderada sem demência no início do estudo houve também maior incidência de demência vascular ao longo de 6 anos de seguimento,<sup>10</sup> associada a maiores níveis de creatinina sérica.

Nesse contexto, este artigo tem como objetivo fazer uma atualização sobre as alterações cognitivas mais frequentes na DRC no sentido de ressaltar a importância do tema para o nefrologista.

#### QUAIS OS MECANISMOS ENVOLVIDOS NA DISFUNÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES COM DRC?

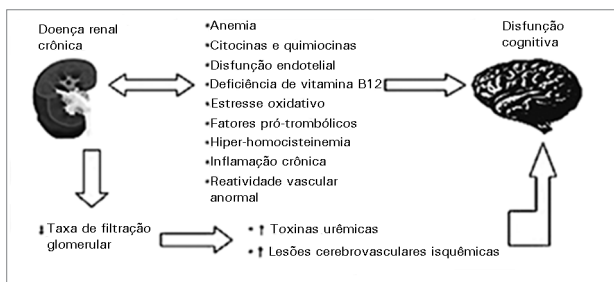
A maioria dos estudos sugere que, quanto maior a gravidade da doença renal crônica, maior a progressão do declínio cognitivo.<sup>13</sup> No estudo feito por Feng *et al.*,<sup>14</sup> por exemplo, a queda da taxa de filtração glomerular estimada e a presença de DRC em pacientes com mais de 55 anos foram associadas a maior declínio funcional e cognitivo global em quatro anos de seguimento.

Na pesquisa conduzida por Helmer *et al.*,<sup>8</sup> uma *coorte* incluindo 7.839 pacientes com mais de 65 anos, não foi demonstrado aumento do risco de comprometimento cognitivo ou demência associado à baixa taxa de filtração glomerular estimada. O declínio mais rápido dessa taxa, entretanto, associou-se a prejuízo cognitivo global e maior incidência de demência vascular em sete anos de seguimento. De toda a forma, outros estudos recentes comparando pacientes renais crônicos com pacientes sem doença renal confirmam maior risco de prejuízo nas funções cerebrais em todas as fases da DRC.<sup>2,15,16</sup>

Os mecanismos envolvidos nesse processo ainda não foram completamente elucidados, mas pesquisas sugerem que, além das lesões neuronais induzidas pelas toxinas urêmicas, o risco de comprometimento cognitivo e demência nesses pacientes se deve à alta prevalência de lesões cerebrovasculares isquêmicas, sintomáticas ou não.<sup>2</sup> Esse mecanismo vascular pode explicar a associação entre os fatores de risco que afetam tanto o cérebro quanto os rins e sua potencial exacerbação na doença renal.<sup>8</sup>

Além disso, estresse oxidativo,<sup>17,18</sup> processos imunoinflamatórios,<sup>18</sup> anemia,<sup>19,20</sup> hiper-homocisteinemia<sup>21</sup> e deficiência de vitamina B12<sup>21</sup> podem estar envolvidos com esse declínio do desempenho neurocognitivo. Pacientes renais crônicos e em hemodiálise apresentam mais fatores pró-trombóticos,<sup>22,23</sup> disfunção endotelial,<sup>18,22-24</sup> reatividade vascular anormal,<sup>24</sup> aterosclerose<sup>25</sup> e eventos cardiovasculares.<sup>25</sup> Os transplantados renais, por sua vez, apresentam elevação de quimiocinas e citocinas, principalmente urinárias, que podem, inclusive, sinalizar o prognóstico do enxerto.<sup>26</sup> Um esquema dos mecanismos fisiopatológicos relacionados à disfunção cognitiva em doentes renais crônicos é apresentado na Figura 1.

**Figura 1.** Mecanismos envolvidos na disfunção cognitiva nos portadores de doença renal crônica (DRC).



## DIÁLISE E COGNIÇÃO

A prevalência de disfunção cognitiva é alta em indivíduos com DRC em tratamento dialítico, apesar dessa condição ser pouco diagnosticada.<sup>16</sup> Em estudo recente, pacientes em diálise, em comparação com a população geral, apresentaram pior desempenho nas tarefas que avaliam função executiva, o que esteve associado a doença vascular e fatores de risco vasculares.<sup>27</sup> Ressalta-se que resultados normais no Mini Exame do Estado Mental, o principal teste de rastreio cognitivo na prática clínica,<sup>28</sup> não excluem a possibilidade de ocorrência de *déficits* cognitivos, visto que indivíduos com altas pontuações no teste podem apresentar baixo desempenho cognitivo em baterias mais extensas de avaliação neuropsicológica.<sup>27</sup>

Nessa avaliação, indivíduos em hemodiálise apresentam pior desempenho nos testes que avaliam raciocínio lógico, aprendizagem verbal, habilidade motora, fluência verbal e memória visuo-espacial.<sup>29</sup> Além disso, idosos em hemodiálise parecem ter um risco de demência multi-infarto cerca de 7 vezes maior que a população geral, o que pode estar associado à maior prevalência de comorbidades como *diabetes mellitus*, aterosclerose e hipertensão arterial nessa população.<sup>30</sup>

De forma semelhante aos pacientes em hemodiálise, grande parte dos pacientes em diálise peritoneal também apresenta queda da função cognitiva em grau moderado a grave, principalmente nos domínios referentes à função executiva, tomada de decisões e capacidade de abstração. Esse declínio pode ser suficiente para interferir na autoadministração da diálise e na aderência a regimes de medicação complexos.<sup>31</sup> Pacientes em hemodiálise bem dialisados, em bom estado nutricional e estáveis clinicamente não parecem apresentar diferenças nas funções cognitivas quando comparados com pacientes em diálise peritoneal nas mesmas condições.<sup>16,32</sup>

Os processos de diálise contribuem diretamente para o declínio cognitivo pela indução de isquemia cerebral. A redução aguda do volume intravascular e as trocas de fluidos que ocorrem durante as sessões podem ocasionar edema e reduzir a perfusão cerebral.<sup>16</sup> Destaca-se que pacientes com injúria renal aguda são mais suscetíveis à hipoperfusão cerebral durante hemodiálise intermitente do que aqueles com DRC em fase terminal.<sup>33</sup>

O desempenho neuropsicológico tende a melhorar após a instituição da hemodiálise, sendo que os pacientes dialíticos apresentam menor *déficit* cognitivo quando comparados àqueles com uremia e os não tratados. Há melhora da memória de curto prazo após o início de sessões de hemodiálise de manutenção,<sup>34</sup> apesar da eventual persistência de outras disfunções cognitivas nos domínios de atenção, flexibilidade cognitiva, memória e aprendizagem.<sup>34</sup>

## FUNÇÃO COGNITIVA E TRANSPLANTE RENAL

Estudos demonstram melhora da memória após o transplante renal e possível reversibilidade de alguns *déficits* neuropsicológicos detectados no período de diálise, principalmente de memória.<sup>35</sup> Apesar do antigo estudo de Fennel *et al.*,<sup>36</sup> de 1984, sugerir que a melhora no desempenho nos parâmetros cognitivos não se mantinha em crianças e adolescentes, os benefícios não parecem ser transitórios nem restritos às fases iniciais do período pós-transplante, podendo se manter por pelo menos um ano após o transplante renal.<sup>37,38</sup>

Essa melhora cognitiva pode ser observada nos testes de inteligência após o transplante renal, tanto em adultos quanto em crianças.<sup>35,39</sup> Mesmo assim, os pacientes após o transplante podem permanecer com *déficits* em memória verbal e funções executivas.<sup>40</sup> Isso pode ser explicado porque, apesar do transplante

renal habitualmente melhorar os fatores metabólicos associados à DRC, comorbidades clínicas persistem e podem acarretar declínio cognitivo.<sup>40</sup>

Apesar das evidências de que o transplante renal e a diálise possam influenciar positivamente o desempenho cognitivo nos pacientes renais crônicos, não existem dados na literatura que suportem a indicação de início de diálise com base exclusivamente nos *déficits* cognitivos. É possível que os pacientes com doença renal crônica se beneficiem de tratamentos focalizados no desempenho cognitivo, como a reabilitação cognitiva, mas não há estudos específicos nessa área. Da mesma forma, são escassas as pesquisas sobre eficácia e segurança da farmacoterapia para demência e comprometimento cognitivo leve no contexto da doença renal e seu manejo, portanto, deve ser individualizado.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Depressão, *delirium* e demência são condições frequentes em qualquer fase da DRC e, de uma forma geral, complicam a evolução do quadro, conduzindo a um prognóstico mais reservado.<sup>12</sup> A DRC parece, inclusive, configurar um fator de risco para o declínio cognitivo e a demência e quanto maior a gravidade da doença renal, maior o prejuízo das funções neurocognitivas.<sup>9</sup>

Apesar das evidências de que o início da hemodiálise melhore as habilidades cognitivas em pacientes com DRC,<sup>4</sup> grande parte dos pacientes em hemodiálise apresenta prejuízo cognitivo moderado a grave, ainda que pouco diagnosticado. Não parece haver diferença entre as disfunções cognitivas encontradas em pacientes com DRC tratados com hemodiálise ou com diálise peritoneal.<sup>16</sup>

A identificação dos pacientes com alterações cognitivas é importante para melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbidade associada a essa condição. O momento ideal para a avaliação da função cognitiva e os instrumentos a serem utilizados para o rastreio diagnóstico dependem da situação clínica do paciente.<sup>1</sup> É interessante que o tempo de avaliação seja breve, como no Mini Exame do Estado Mental,<sup>28</sup> o mais conhecido e estudado exame de rastreio para quadros demenciais. Entretanto, avaliações neuropsicológicas, que exigem maior tempo de aplicação, podem ser necessárias para investigar os diferentes domínios cognitivos de forma mais minuciosa.

As razões que levam ao declínio cognitivo em pacientes renais crônicos não estão claras, mas há evidências de alguns fatores envolvidos, como processo inflamatório, disfunção endotelial, aterosclerose, estresse oxidativo, anemia, hiper-homocisteinemia e toxinas urêmicas.<sup>18,21,23</sup> Pesquisas são necessárias, enfim, para elaborar e avaliar estratégias preventivas para tais fatores em doentes renais crônicos, a fim de postergar ou evitar o *déficit* cognitivo nesses pacientes.

### REFERÊNCIAS

1. Kurella Tamura M, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int* 2011;79:14-22. PMID: 20861818 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.336>
2. Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, Choukroun G, Massy ZA. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:353-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012050536>
3. McQuillan R, Jassal SV. Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:471-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2010.83>
4. Nasser Mel T, Shawki S, El Shahawy Y, Sany D. Assessment of cognitive dysfunction in kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23:1208-14.
5. Cukor D, Coplan J, Brown C, Friedman S, Cromwell-Smith A, Peterson RA, et al. Depression and anxiety in urban hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:484-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00040107>
6. Cukor D, Peterson RA, Cohen SD, Kimmel PL. Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:678-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncp-neph0359>
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
8. Helmer C, Stengel B, Metzger M, Froissart M, Massy ZA, Tzourio C, et al. Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: the 3C Study. *Neurology* 2011;77:2043-51. PMID: 22116945 DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823b4765>
9. Cheng KC, Chen YL, Lai SW, Mou CH, Tsai PY, Sung FC. Patients with chronic kidney disease are at an elevated risk of dementia: a population-based cohort study in Taiwan. *BMC Nephrol* 2012;13:129. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-13-129>
10. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, Gillen DL, Fitzpatrick A, Bleyer A, Kuller LH. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1904-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000131529.60019.FA>
11. Gaxatte C, Daroux M, Bloch J, Puisieux F, Deramecourt V, Boulanger E. Cognitive impairment and chronic kidney disease: which links? *Nephrol Ther* 2011;7:10-7.
12. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 2006;67:216-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000225182.15532.40>
13. Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1863-9. PMID: 15507063 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52508.x>

14. Feng L, Yap KB, Yeoh LY, Ng TP. Kidney function and cognitive and functional decline in elderly adults: findings from the Singapore longitudinal aging study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1208-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04043.x>
15. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis* 2008;52:227-34. PMID: 18585836 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2008.05.004>
16. Radić J, Ljutić D, Radić M, Kovačić V, Sain M, Curković KD. The possible impact of dialysis modality on cognitive function in chronic dialysis patients. *Neth J Med* 2010;68:153-7. PMID: 20421655
17. Small DM, Coombes JS, Bennett N, Johnson DW, Gobe GC. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2012;17:311-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2012.01572.x>
18. Vianna HR, Soares CM, Tavares MS, Teixeira MM, Silva AC. Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines. *J Bras Nefrol* 2011;33:351-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000300012>
19. Murray AM, Li SL, Collins AJ. Anemia as a risk factor for incident dementia in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:628a
20. Singh NP, Sahni V, Wadhwa A, Garg S, Bajaj SK, Kohli R, et al. Effect of improvement in anemia on electroneurophysiological markers (P300) of cognitive dysfunction in chronic kidney disease. *Hemodial Int* 2006;10:267-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1542-4758.2006.00107.x>
21. Troen AM, Scott TM, D'Anci KE, Moorthy D, Dobson B, Rogers G, et al.; FACT Study Investigators. Cognitive dysfunction and depression in adult kidney transplant recipients: baseline findings from the FAVORIT Ancillary Cognitive Trial (FACT). *J Ren Nutr* 2012;22:268-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2011.07.009>
22. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streater C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease—a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis* 2011;216:446-51. PMID: 21414625 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.017>
23. Rios DR, Carvalho Md, Lwaleed BA, Simões e Silva AC, Borges KB, Dusse LM. Hemostatic changes in patients with end stage renal disease undergoing hemodialysis. *Clin Chim Acta* 2010;411:135-9. PMID: 19945449 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2009.11.022>
24. Hogas SM, Voroneanu L, Serban DN, Segall L, Hogas MM, Serban IL, et al. Methods and potential biomarkers for the evaluation of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: a critical approach. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:116-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2010.03.008>
25. Lin CY, Lin LY, Kuo HK, Lin JW. Chronic kidney disease, atherosclerosis, and cognitive and physical function in the geriatric group of the National Health and Nutrition Survey 1999-2002. *Atherosclerosis* 2009;202:312-9. PMID: 18533156 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.020>
26. Pereira AB, Rezende NA, Teixeira Junior AL, Teixeira MM, Simões e Silva, AC. Citocinas e quimiocinas no transplante renal. *J Bras Nefrol* 2009;31:286-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002009000400007>
27. Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, Lou KV, Sorensen EP, Giang LM, et al. Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology* 2013;80:471-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0f7f>
28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98. PMID: 1202204 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
29. Lux S, Mirzazade S, Kuzmanovic B, Plewan T, Eickhoff SB, Shah NJ, et al. Differential activation of memory-relevant brain regions during a dialysis cycle. *Kidney Int* 2010;78:794-802. PMID: 20668428 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.253>
30. Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, Kino K, Kanematsu E, Sato Y. Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. *Nephron* 2002;91:344-7. PMID: 12053079 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000058418>
31. Kalirao P, Pederson S, Foley RN, Kolste A, Tupper D, Zaun D, et al. Cognitive impairment in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011;57:612-20. PMID: 21295896 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.11.026>
32. Radić J, Ljutić D, Radić M, Kovačić V, Sain M, Dodig-Ćurković K. Is there differences in cognitive and motor functioning between hemodialysis and peritoneal dialysis patients? *Ren Fail* 2011;33:641-9.
33. Regolisti G, Maggiore U, Cademartiri C, Cabassi A, Caiazza A, Tedeschi S, et al. Cerebral blood flow decreases during intermittent hemodialysis in patients with acute kidney injury, but not in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:79-85. PMID: 22711517 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs182>
34. Pliskin NH, Yurk HM, Ho LT, Umans JG. Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996;49:1435-40. PMID: 8731111 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1996.202>
35. Griva K, Thompson D, Jayasena D, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Cognitive functioning pre- to post-kidney transplantation—a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3275-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl385>
36. Fennell RS 3<sup>rd</sup>, Rasbury WC, Fennell EB, Morris MK. Effects of kidney transplantation on cognitive performance in a pediatric population. *Pediatrics* 1984;74:273-8.
37. Harciarek M, Biedunkiewicz B, Lichodziejewska-Niemierko M, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Continuous cognitive improvement 1 year following successful kidney transplant. *Kidney Int* 2011;79:1353-60. PMID: 21389973 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.40>
38. Radić J, Ljutić D, Radić M, Kovačić V, Dodig-Ćurković K, Šain M. Kidney transplantation improves cognitive and psychomotor functions in adult hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2011;34:399-406. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000330849>
39. Icard P, Hooper SR, Gipson DS, Ferris ME. Cognitive improvement in children with CKD after transplant. *Pediatr Transplant* 2010;14:887-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2010.01359.x>
40. Gelb S, Shapiro RJ, Hill A, Thornton WL. Cognitive outcome following kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1032-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm659>