

末期腎臟病與慢性認知障礙之文獻回顧

凌采絮 張育誌

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部腎臟科

摘 要

極高比例的末期腎病變患者具有不等程度的認知功能障礙，卻時常未被診斷。研究發現認知功能障礙與日後發生死亡與住院等不良預後高度相關。可能的致病機轉和腦血管疾病、尿毒素累積、透析中低血壓以致反覆腦部缺血性傷害、睡眠障礙及憂鬱等等相關。一線醫護人員應保持高度警覺，留意透析病人是否出現認知障礙的症候，排除其他影響意識的原因後，進行簡易認知功能篩檢，需要時轉介神經專科醫師進一步確診，並調整病患照護模式，考慮降低透析液溫度以減少透析中低血壓發生。希望藉由早期診斷、早期介入，改善病人的生活品質，並且減少認知功能障礙對於照顧者及加諸於社會經濟的龐大負擔。

關鍵詞： 認知功能障礙 (Cognitive impairment)
失智症 (Dementia)
末期腎臟病 (End-stage renal disease)
透析 (Dialysis)
慢性腎臟病 (Chronic kidney disease)

前 言

2013年更新的第五版 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) 以認知功能障礙的有無將神經認知障礙症 (neurocognitive disorder) 分為輕度 (minor) 及重度 (major)，其中重度神經認知障礙症即等同過去慣用的「失智 (dementia)」。定義上，若病患具有一個或一個以上的認知領域受損，就認定具有神經認知障礙症，DSM-5 定義的六個領域包括注意力 (complex attention)、執行功能 (executive function)、學習與記憶 (learning and memory)、語言 (language)、感覺與運動功能 (perceptual-motor function) 以及社會認知 (social

cognition)¹。據世界衛生組織統計資料指出，目前全球有五千萬失智患者，每年花費約美金八千一百八十億，並且是全世界第五大造成死亡的原因²，全球罹患失智的人口正在快速增加，於照顧者、醫療系統及社會經濟造成龐大的負擔。末期腎臟病患者的認知功能障礙是常見但並不廣為人知的問題，本篇文獻回顧探討於透析病人認知功能障礙的流行病學、預後、可能機轉、評估方式以及可行的治療方式。

流行病學

透析病人的認知功能障礙非常常見但往往被低估³。Murray 等人為 374 個 55 歲以上的血液透析患者施行認知測驗，發現僅有 12.7% 病

人正常，而高達 73.4% 病人有中度到重度的認知功能障礙，在全部的受測者中只有 2.9% 病人過去有被記載認知功能障礙的病史，而透析病人發生重度認知功能障礙風險的校正後勝算比 (adjusted odds ratio) 是同年紀匹配族群的 3.54 倍⁴。2018 年發表的 COGNITIVE-HD 是橫跨 20 個中心的大型橫斷面研究 (cross-sectional study)，受測者的平均年齡是 70.9 歲，同樣也發現血液透析病人認知障礙的盛行率很高，僅 28.9% 受試者沒有任何一個認知領域受損，且病人時常同時具有多個領域的損傷 (45.2% 病人有大於一個領域測驗異常)，其組合的型態也變化多端⁵。多篇研究認為執行功能 (executive function) 是透析病患最主要被影響的認知領域^{6,7}。

不只血液透析病人，腹膜透析患者的認知功能障礙亦不少見。一個多中心前瞻性世代研究收錄 458 名腹膜透析患者 (平均年齡 51.3 歲) 並追蹤兩年，發現認知功能障礙盛行率從 19.8% 增加到 23.9%⁸。一篇統合分析 (meta-analysis) 匯合自 1980 至 2019 年一共八個研究 1736 個腹膜透析病人，發現認知功能障礙的盛行率為 28.7% (95% 信賴區間 15.9-46.0%)⁹。然而要注意的是，透析患者認知功能障礙的盛行率於上述不同研究有相當大的差異，有可能是因為界定認知功能障礙的定義 (比如利用單一或統合多個神經心理學測驗之結果判斷) 及研究對象臨床特性的不同 (比如年紀、共病症、教育程度等) 所導致，故解讀上要小心。至於血液與腹膜兩種透析模式是否會對日後認知功能下降甚至失智症的風險有不同的影響，則是個多年來持續辯論的議題。有些研究指出腹膜透析相較血液透析有較低的失智發生率或風險¹⁰，但有些研究則認為校正其他干擾因子後血液與腹膜透析患者罹患失智的風險相當¹¹，因此還需要更多大型的臨床研究來驗證這個議題。

預後

認知功能障礙和各種不良預後相關，包括高住院率、高死亡率、較容易停止透析 (withdrawal from dialysis)¹²、較多腹膜透析腹膜炎⁹、較不能維持腹膜透析⁸ 等等。一篇刊

登於 *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 的系統性回顧¹³，探討針對進入透析的老年病人，其功能和認知功能障礙、虛弱 (frailty) 和不良健康結果彼此之間的關聯性，發現五篇當中的四篇研究都指出在透析開始之前診斷失智與不良健康結果有顯著相關，其中一個收錄 272,024 個新透析病人 (incident dialysis) 的大型研究，發現有無失智病人的兩年存活率分別是 24% 和 66% ($P < 0.001$)¹⁴，另一篇研究則指出相較於無失智者，失智病患透析後 12 個月較無法維持原先功能狀態 (functional status) (校正後勝算比 0.6；95% 信賴區間 0.4 to 0.9)¹⁵。一個研究以 Montreal Cognitive Assessment 作為簡短的篩選工具，將小於等於 24 分的血液透析個案定義為有認知功能障礙，發現認知功能障礙的確與全因死亡率 (all-cause mortality) 相關，校正後風險比 (adjusted hazard ratio) 為 1.75，95% 信賴區間 1.01-3.04， p 值 0.047¹⁶。

致病機轉

慢性腎臟病的認知功能障礙是由許多不同面向的因素造成的，可大致分為四大類：一、腦血管疾病 (cerebrovascular disease) 與傳統心血管風險因子，二、慢性腎病變相關的風險因子 (nephrogenic risk factors)，三、治療相關的風險因子 (treatment-associated risk factors)，及四、其他風險因子^{3,12,17}。

一、腦血管疾病與傳統心血管風險因子

慢性腎臟病患者罹患阿茲海默症 (Alzheimer disease) 的機率和沒有腎臟疾病的族群並無不同，但罹患腦血管疾病的機率卻明顯較高^{18,19}，慢性腎臟病病人的腦部影像時常顯現大小血管的中風、白質病變²⁰ 以及微小出血 (microbleeds)²¹，其發生中風和認知功能減退有顯著關聯^{4,6,19,22}，顯示腦血管疾病可能是造成末期腎臟病病人認知功能障礙的一個重要原因。由於腦和腎臟的血管有類似的解剖構造和血液動力學，認知功能障礙和慢性腎臟病被推論是同樣的血管傷害在不同器官的表現。慢性腎臟病病人有較高比例伴隨著微小血管病變

(microvascular disease) 的傳統心血管風險因子，比如年老、高血壓、糖尿病等等。但這些傳統血管風險因子並不能完全解釋腎臟病病人的認知功能下降，因為在校正這些因子之後，慢性腎臟病還是與失智的發生和認知功能減退有關連性²³⁻²⁵。

二、慢性腎病變相關的風險因子

隨著腎功能衰退，認知功能有同步減退的現象²⁴，且一些病患在腎移植後可觀察到認知功能的改善²⁶，暗示一些腎臟疾病相關的因子可能影響認知，比如尿毒素累積、白蛋白尿、貧血、血管鈣化、慢性發炎、氧化壓力、維他命 D 缺乏、營養不良 (malnutrition)、高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia) 等。其中許多因子和認知功能障礙的關係已在一般族群被建立，但在慢性腎臟病的病人身上還需要更多研究證實。

一些尿毒分子 (比如 methylamines、monomethylamine、D-amino acid、indoles、aromatic amino acid metabolites) 潛在具有神經毒性¹²。Tamura 的團隊為有認知功能損傷之透析患者進行代謝體分析 (metabolic profile)，發現 4-hydroxyphenylacetate、phenylacetylglutamine、hippurate 和 prolyl-hydroxyproline 四個分子與執行功能障礙有顯著關聯²⁷。

貧血與認知障礙的關聯性於一般族群、慢性腎臟病與末期腎病變的病人都曾被報導。The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study 發現血色素 (hemoglobin) 每下降 1g/dl 伴隨 9% 認知功能障礙風險的增加 (勝算比 1.09，95% 信賴區間：1.01-1.18)²²。但貧血與認知障礙的因果關係難以確定，推論也許慢性貧血直接導致無臨床症狀的 (subclinical) 腦部缺血傷害認知功能，或間接透過為維持腦部氧氣運送引發的代償生理作用影響認知，包括紅血球生成素 (erythropoietin) 促進血栓形成 (thrombosis)、一氧化氮合成酵素 (Nitric oxide synthase) 增加活性氧物質 (reactive oxygen species)、血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor) 破壞血腦障蔽 (blood-brain barrier)²⁸，但也有可能貧血僅

是反映其他狀況 (如發炎或營養不良) 的指標。

三、治療相關的風險因子

過去鋁在腦部沉積是主要造成長期透析患者失智的原因之一，在透析水質改善以及限制含鋁口服磷結合劑的使用之後已大幅減少。血液透析造成血壓波動、影響腦部血液灌流，可能進一步引發腦部缺血性傷害。以近紅外光譜技術 (near-infrared spectroscopy)²⁹、正子電腦斷層造影 (positron emission tomography-computed tomography)³⁰ 或穿顱杜卜勒超音波 (transcranial Doppler)³¹ 即時監測，證實病人進行血液透析時出現腦部血流下降或缺血的現象，並且腦部血流的下降與認知功能變差和白質病變進展有顯著的關連性。透析當中常使用肝素防止人工腎臟和管路凝血，這是否可部分解釋透析病人腦部常有微小出血的現象尚存疑。紅血球生成刺激劑 (erythropoiesis stimulating agents) 的使用亦可能透過增加缺血性中風損害認知功能。在無對照研究 (uncontrolled studies) 中，以紅血球生成刺激劑緩解血液透析病人的嚴重貧血確可改善認知功能^{32,33}，但另一方面在兩篇利用病例對照設計的臨床研究 (case-controlled study) 中卻發現，即使校正包括血色素數值等相關中風危險因子後，紅血球生成刺激劑仍會增加尚未接受透析治療之慢性腎臟病患者中風的風險^{34,35}，至於已透析的族群使用紅血球生成刺激劑是否增加中風風險的研究為數不多且結果分歧^{36,37}，尚需更多的臨床研究來證明。

四、其他危險因子

腎臟病患者時常伴隨憂鬱 (depression)、睡眠疾病 (sleep disorder)、多重用藥 (polypharmacy) 等問題，均可能與認知功能障礙有所關連。血液透析病人憂鬱的盛行率 (20~30%) 比一般大眾 (3~6%) 高，一研究發現憂鬱的透析患者於處理速度 (processing speed)、注意力和執行功能的測驗中表現得顯著較差³⁸，且睡眠干擾 (sleep disturbance) 被發現與憂鬱症狀有相關³⁹。一個於腹膜透析患者的多中心前瞻性世代研究發現高達 65.3% 的病人有至少一種睡眠的疾

病，疑似猝睡症 (possible narcolepsy) 在基礎期顯著與較差的認知有關，而在經過兩年追蹤期後，夢遊 (sleepwalking) 和夢魘 (nightmares) 與延遲記憶 (delayed memory) 的衰退有關⁴⁰。

評估

如前述，末期腎臟病患常見認知功能障礙但時常未被診斷，一線接觸的腎臟科醫師以及透析室人員應抱持高度警覺心，及早發現、及早介入處理。發覺病患具有認知功能異常的症狀時，首先應排除可逆的因素，若已矯正可逆的因素或找不到可合理解釋認知功能異常的原因時，應進行認知功能篩檢測驗，若異常則考慮轉介神經專科醫師、進行完整的失智評估⁴¹。可逆的因素包括譫妄 (delirium)、憂鬱、新陳代謝或電解質異常、藥物、感染、酒精或藥物戒斷、維他命 B12 缺乏與透析不足量 (dialysis inadequacy) 等等。

目前並沒有專門針對慢性腎臟病或末期腎病變病患設計的神經心理學測驗 (neuropsychological test)，且有在這些族群驗證的測驗並不多。一篇文獻回顧發現最常使用於血液透析病人的認知功能篩檢工具依序為 Mini-Mental State Examination (MMSE)、Modified Mini-Mental State test (3MS) 以及 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)⁴²。MMSE 受限於對於較輕微的認知障礙敏感度低，MoCA 相較 MMSE 可以更早期偵測疾病的發生，且能夠偵測出執行功能障礙 (即透析患者最主要受到影響的認知領域)，只需大約 10-15 分鐘即可完成施測，將臨界值 (cut-off value) 定在 24 分對於辨認出有認知功能障礙之血液透析病人的靈敏度 (sensitivity) 為 76.7%，特異性 (specificity) 為 78.6%，對於透析患者也許是個合適的篩檢工具⁴³。

病人照護與治療

照顧有認知功能障礙的末期腎臟病患者，應量身訂製適合的溝通與衛教模式，評估病患自我照護的能力、做醫療決策的能力，是否需旁人協助，以及日常生活中認知功能障礙帶來的風險。若出現行為症狀 (behavioral

symptoms)，比如激動 (agitation) 或幻覺 (hallucination)，應先移除加重因子，比如疼痛或噪音，第二步是心理社會介入 (psychosocial intervention)，最後才考慮藥物治療，因為藥物通常效果有限且副作用大。由於認知功能障礙與不良預後相關，診斷認知功能障礙可能影響病情解釋、腎臟替代療法的模式選擇，也有助於即時開始預立醫療自主計畫 (advance care planning)、醫療代理人之委任以及臨終照護 (end-of-life care)^{3,5}。另外，已知失智患者的照顧者有較高罹患憂鬱症的風險，應注意照顧者的經濟及身心靈負擔，提供適當的支持。

由於尿毒素累積被懷疑是影響認知功能的原因之一，Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trial Group 探討密集的血液透析治療 (一週六次) 是否有益於認知功能，結過不管是日間於醫療院所或是夜間於家中每週六次透析的個案，其追蹤到 12 個月的認知功能都無異於常規一週透析三次的病人⁴⁴。透析中低血壓造成反覆性的腦缺血傷害也是認知功能減退的可能原因之一，一個臨床試驗將病人隨機分成兩組，一組使用 37 度 C 的透析液，另一組的透析液溫度則設定低於核心體溫 0.5 度 C，經過一年的追蹤期後，發現低溫透析確實有較穩定的血液動力，且可保護病人免於發生腦白質病變⁴⁵。

腎臟移植是末期腎臟病患者首選的治療，多篇研究都發現腎臟移植可以顯著改善認知功能障礙^{26,46-48}，但研究也發現換完腎臟依然存在認知功能障礙⁴⁸⁻⁵⁰，一篇研究以 Montreal Cognitive Assessment 評估 226 位腎移植患者的認知功能，受測者平均年齡 54 歲、移植術後平均 3.4 年，發現認知障礙的盛行率竟高達 58%⁵¹。虛弱 (frailty) 的病人腎移植後獲得的認知功能改善效果會比無虛弱者更快減弱⁵²，顯示也許可由換腎之前的整體健康狀態來預估腎臟移植對認知功能層面帶來上的益處。

藉由補充維他命 B 降低同半胱胺酸 (homocysteine) 並無助於腎臟病患者減少認知功能減退⁵³。治療一般失智症患者的兩大類藥物 cholinesterase inhibitors 以及 N-methyl-D-aspartate receptors antagonists，其安全性以及療

效在腎功能嚴重受損的族群資料非常有限，故需依照個案情況斟酌是否使用。

結 論

末期腎臟病患者的認知功能障礙是普遍但時常被忽略的問題，雖然目前尚無可痊癒的治療方法，不代表辨認出這個疾病是不重要的，因為認知功能障礙會嚴重影響病人的自身安全、影響末期腎臟病的治療（比如配合透析時程或技術、服藥），並確實與死亡率、住院率等不良預後相關。若能早期診斷，透過腎臟科、神經科、老人科、護理人員、社工等多專業（multi-disciplinary）合作可給予病患及其照顧者莫大的幫助。針對透析患者的介入目前較有希望的是腎移植或透過減少透析中低血壓以期減緩認知功能衰退的速度。

贊助與利益衝突

作者聲明本著作無接受任何贊助，亦無任何利益衝突。

參考文獻

1. Diagnostic criteria for dementia - Dementia Australia. 2018. https://www.dementia.org.au/sites/default/files/helpsheets/Helpsheet-DementiaQandA11-DiagnosticCriteriaForDementia_english.pdf
2. World Health Organization- health topics- dementia. https://www.who.int/health-topics/dementia#tab=tab_1
3. Kurella Tamura M, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int* 2011;79(1): 14-22.
4. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 2006;67(2): 216-23.
5. van Zwieten A, Wong G, Ruospo M, et al. Prevalence and patterns of cognitive impairment in adult hemodialysis patients: the COGNITIVE-HD study. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(7): 1197-206.
6. Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, et al. Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology* 2013;80(5): 471-80.
7. Weiner DE, Scott TM, Giang LM, et al. Cardiovascular disease and cognitive function in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011;58(5): 773-81.
8. Zhang YH, Yang ZK, Wang JW, et al. Cognitive Changes in Peritoneal Dialysis Patients: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2018;72(5): 691-700.
9. Shea YF, Lee MC, Mok MM, Chan FH, Chan TM. Prevalence of cognitive impairment among peritoneal dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol* 2019;23(10): 1221-34.
10. Wolfgram DF, Szabo A, Murray AM, Whittle J. Risk of dementia in peritoneal dialysis patients compared with hemodialysis patients. *Perit Dial Int* 2015;35(2): 189-98.
11. Lin YT, Wu PH, Kuo MC, et al. Comparison of dementia risk between end stage renal disease patients with hemodialysis and peritoneal dialysis--a population based study. *Sci Rep* 2015;5: 8224.
12. Alan S.L. Yu GMC, Valérie A. Luyckx. Brenner & Rector's The Kidney, Eleventh Edition. 2020.
13. Kallenberg MH, Kleinveld HA, Dekker FW, et al. Functional and Cognitive Impairment, Frailty, and Adverse Health Outcomes in Older Patients Reaching ESRD-A Systematic Review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(9): 1624-39.
14. Rakowski DA, Caillard S, Agodoa LY, Abbott KC. Dementia as a predictor of mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(5): 1000-5.
15. Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld CS, McCulloch CE. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2009;361(16): 1539-47.
16. Angermann S, Schier J, Baumann M, et al. Cognitive Impairment is Associated with Mortality in Hemodialysis Patients. *J Alzheimers Dis* 2018;66(4): 1529-37.
17. Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. *Am J Kidney Dis* 2019;74(6): 782-90.
18. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT, Jr., Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;64(2): 603-9.
19. Kurella Tamura M, Meyer JB, Saxena AB, Huh JW, Wadley VG, Schiller B. Prevalence and significance of stroke symptoms among patients receiving maintenance dialysis. *Neurology* 2012;79(10): 981-7.
20. Drew DA, Bhadelia R, Tighiouart H, et al. Anatomic brain disease in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2013;61(2): 271-8.
21. Watanabe A. Cerebral microbleeds and intracerebral hemorrhages in patients on maintenance hemodialysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007;16(1): 30-3.
22. Kurella Tamura M, Xie D, Yaffe K, et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(2): 248-56.
23. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(7): 1904-11.
24. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7): 2127-33.
25. Kuo YT, Li CY, Sung JM, et al. Risk of dementia in patients with end-stage renal disease under maintenance dialysis--a nationwide population-based study with consideration

- of competing risk of mortality. *Alzheimers Res Ther* 2019;11(1): 31.
26. 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(11): 3275-82.
 27. Kurella Tamura M, Chertow GM, Depner TA, et al. Metabolic Profiling of Impaired Cognitive Function in Patients Receiving Dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(12): 3780-7.
 28. Hare GM, Tsui AK, McLaren AT, Ragoonanan TE, Yu J, Mazer CD. Anemia and cerebral outcomes: many questions, fewer answers. *Anesth Analg* 2008;107(4): 1356-70.
 29. MacEwen C, Sutherland S, Daly J, Pugh C, Tarassenko L. Relationship between Hypotension and Cerebral Ischemia during Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(8): 2511-20.
 30. Polinder-Bos HA, Garcia DV, Kuipers J, et al. Hemodialysis Induces an Acute Decline in Cerebral Blood Flow in Elderly Patients. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(4): 1317-25.
 31. Findlay MD, Dawson J, Dickie DA, et al. Investigating the Relationship between Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(1): 147-58.
 32. Grimm G, Stockenhuber F, Schneeweiss B, Madl C, Zeithofer J, Schneider B. Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1990;38(3): 480-6.
 33. Marsh JT, Brown WS, Wolcott D, et al. rHuEPO treatment improves brain and cognitive function of anemic dialysis patients. *Kidney Int* 1991;39(1): 155-63.
 34. Seliger SL, Zhang AD, Weir MR, et al. Erythropoiesis-stimulating agents increase the risk of acute stroke in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;80(3): 288-94.
 35. Skali H, Parving HH, Parfrey PS, et al. Stroke in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia treated with Darbepoetin Alfa: the trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) experience. *Circulation* 2011;124(25): 2903-8.
 36. Suttorp MM, Hoekstra T, Ocaik G, et al. Erythropoiesis-stimulating agents and thrombotic events in dialysis patients. *Thromb Res* 2014;134(5): 1081-6.
 37. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am J Kidney Dis* 2013;61(1): 44-56.
 38. Agganis BT, Weiner DE, Giang LM, et al. Depression and cognitive function in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010;56(4): 704-12.
 39. Rodriguez L, Tighiouart H, Scott T, et al. Association of sleep disturbances with cognitive impairment and depression in maintenance hemodialysis patients. *J Nephrol* 2013;26(1): 101-10.
 40. Zhao Y, Zhang Y, Yang Z, et al. Sleep Disorders and Cognitive Impairment in Peritoneal Dialysis: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Kidney Blood Press Res* 2019; 44(5): 1115-27.
 41. Luis Augusto Juncos KC, Luis Isaiás Juncos, et al. *Psychiatry and Neuroscience Update Volume II.*; Springer; 2017.
 42. San A, Hiremagalur B, Muircroft W, Grealish L. Screening of Cognitive Impairment in the Dialysis Population: A Scoping Review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2017;44(3-4): 182-95.
 43. Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PLoS One* 2014;9(10): e106700.
 44. Kurella Tamura M, Unruh ML, Nissenson AR, et al. Effect of more frequent hemodialysis on cognitive function in the frequent hemodialysis network trials. *Am J Kidney Dis* 2013;61(2): 228-37.
 45. Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(4): 957-65.
 46. Gupta A, Lepping RJ, Yu AS, et al. Cognitive Function and White Matter Changes Associated with Renal Transplantation. *Am J Nephrol* 2016;43(1): 50-7.
 47. Harciarek M, Biedunkiewicz B, Lichodziejewska-Niemierko M, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Cognitive performance before and after kidney transplantation: a prospective controlled study of adequately dialyzed patients with end-stage renal disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15(5): 684-94.
 48. Joshee P, Wood AG, Wood ER, Grunfeld EA. Meta-analysis of cognitive functioning in patients following kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(7): 1268-77.
 49. Gelb S, Shapiro RJ, Hill A, Thornton WL. Cognitive outcome following kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(3): 1032-8.
 50. Nohre M, Bauer-Hohmann M, Klewitz F, et al. Prevalence and Correlates of Cognitive Impairment in Kidney Transplant Patients Using the DemTect-Results of a KTx360 Substudy. *Front Psychiatry* 2019;10: 791.
 51. Gupta A, Mahnken JD, Johnson DK, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in kidney transplant recipients. *BMC Nephrol* 2017;18(1): 158.
 52. Chu NM, Gross AL, Shaffer AA, et al. Frailty and Changes in Cognitive Function after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(2): 336-45.
 53. Brady CB, Gaziano JM, Cxypoliski RA, et al. Homocysteine lowering and cognition in CKD: the Veterans Affairs homocysteine study. *Am J Kidney Dis* 2009;54(3): 440-9.

End Stage Renal Disease and Chronic Cognitive Impairment – A Literature Review

Tsai-Chieh Ling, and Yu-Tzu Chang

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
National Cheng Kung University Hospital,
College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan*

Cognitive impairment is prevalent in patients with end-stage renal disease but it is usually underdiagnosed. Previous studies revealed that cognitive impairment is significantly associated with adverse health outcomes, including all-cause mortality and hospitalization. The possible etiologies include the high incidence of cerebrovascular diseases, accumulation of uremic toxins, repeating brain ischemic injury caused by intradialytic hypotension, sleep disorders and depression. Medical staff should be alert to signs and symptoms of cognitive impairment, conduct screening neurocognitive testing after treatable factors corrected, and refer patients to neurologists for further assessment and diagnosis whenever necessary. Health care planning should be individualized for patients with cognitive impairment, and lowering dialysate temperature may be considered to prevent intradialytic hypotension. By performing the integration of early diagnosis and intervention, we can improve life quality of the patients and ameliorate enormous burden on care givers, healthcare systems and society. (J Intern Med Taiwan 2021; 32: 20-26)