

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ

Εγκέφαλος
και Νεφρός



10-11 Νοεμβρίου 2023 Pantelidis Hotel, Πτολεμαΐδα

ΟΡΓΑΝΩΣΗ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ "Χ. ΚΑΤΣΙΝΑΣ"
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΤΟΛΕΜΑΪΔΑΣ "ΜΠΟΔΟΣΑΚΕΙΟ"

ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ



ΕΤΕΡΟΣΥΝΤΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΣ ΔΥΣΚΙΩΣΕΩΝ

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

Μυσερλής Ε. Γρηγόριος
Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ
Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων ΑΠΘ
Ιπποκράτειο ΓΝ Θεσσαλονίκης

Central NS

- Seizures
- PRES
- Infections
- Psychiatric disorders
- PTLD
- Stroke

Eye and Ear

- Optic neuropathy
- Hearing loss

Muscle

- Toxic Myopathy

Peripheral NS

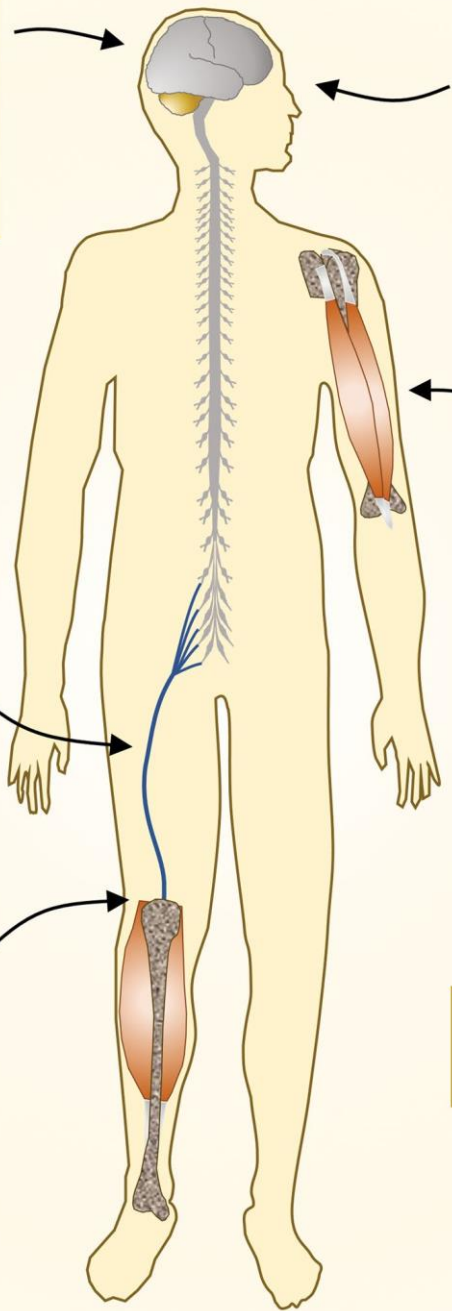
- Guillain-Barré syndrome
- Toxic neuropathy

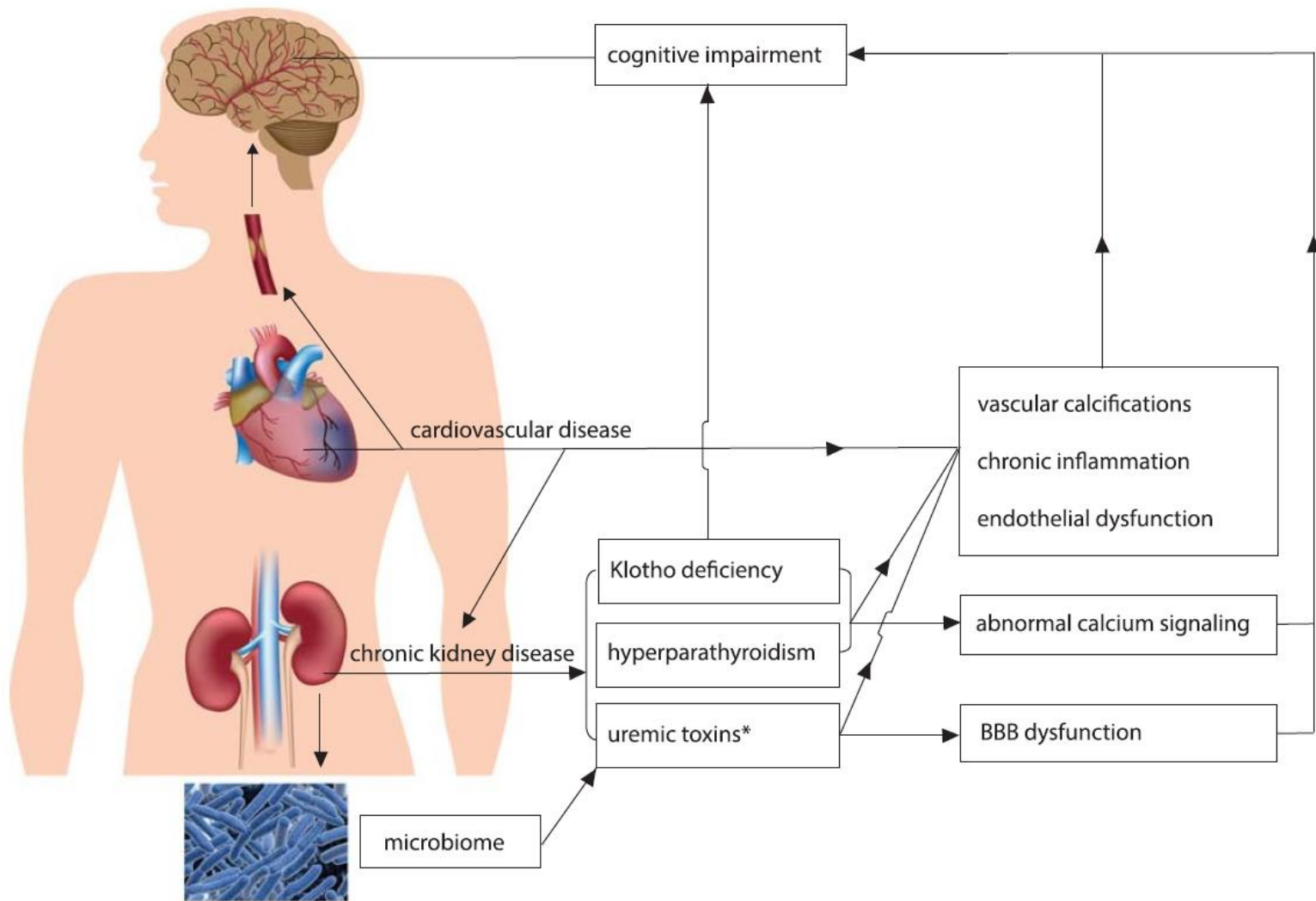
Neuromuscular Junction

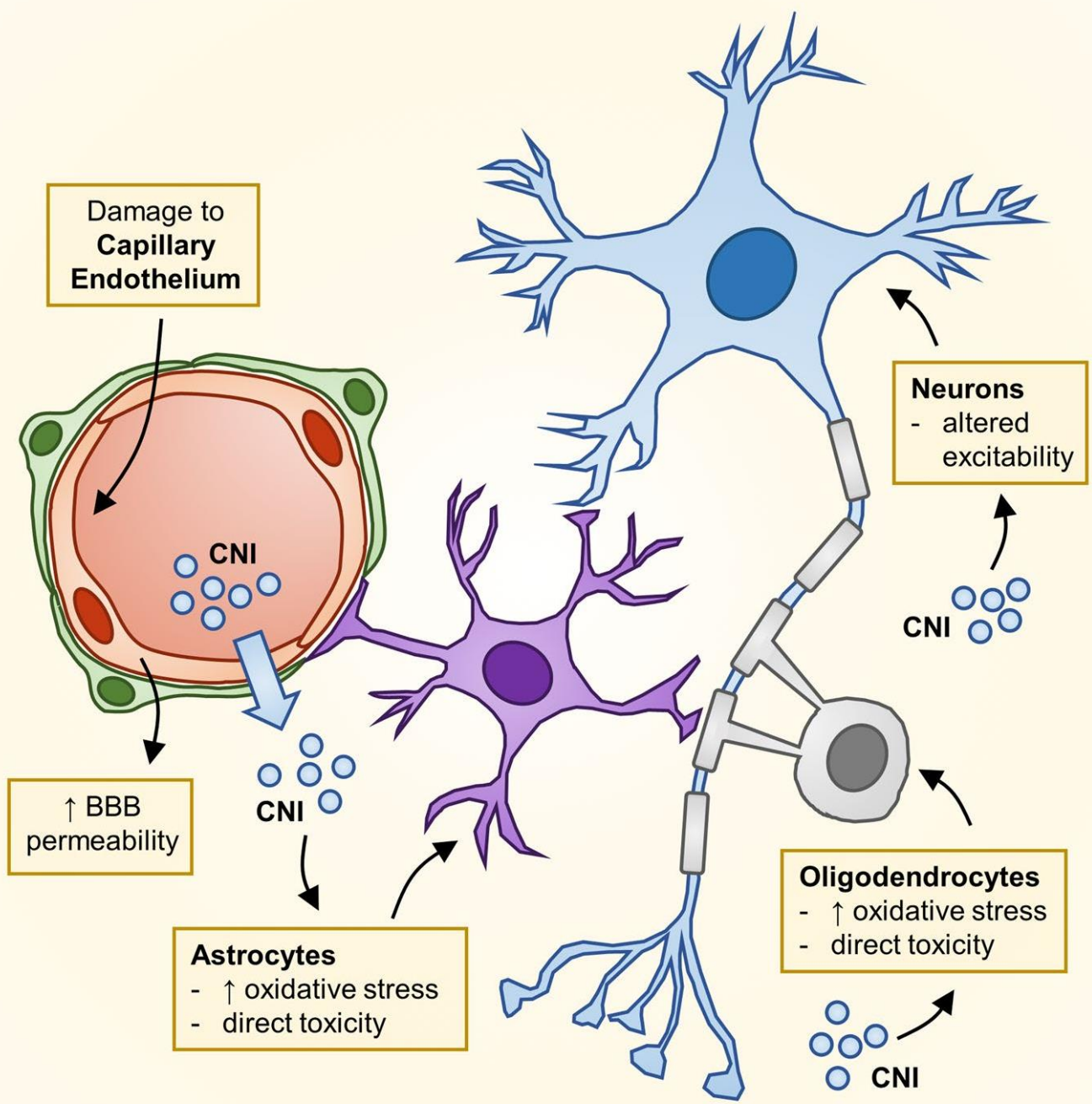
- Myasthenia Gravis

Upper Extremities

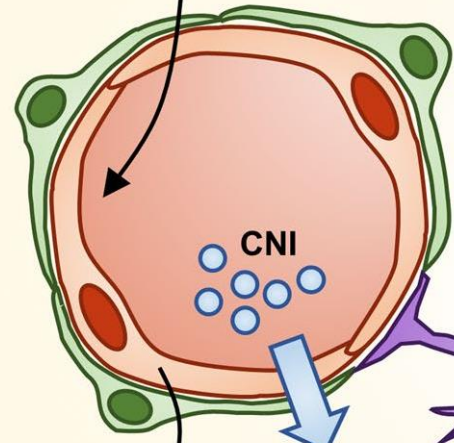
- Tremor







**Damage to
Capillary
Endothelium**

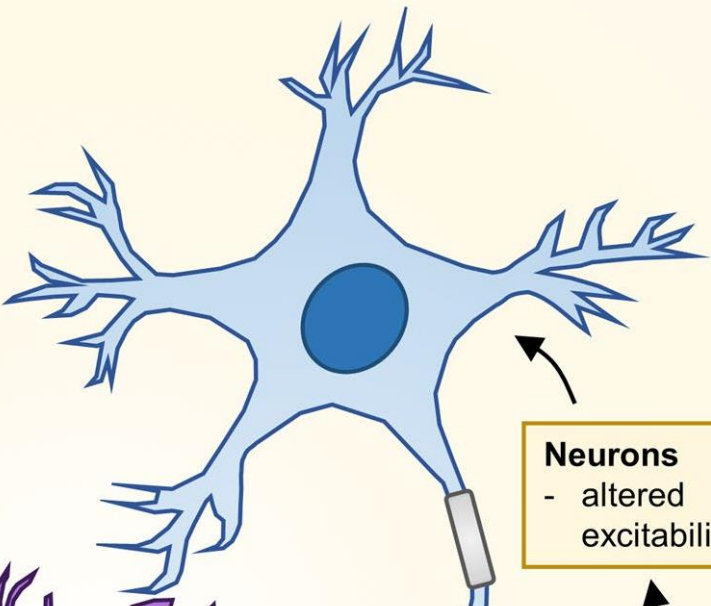


**↑ BBB
permeability**

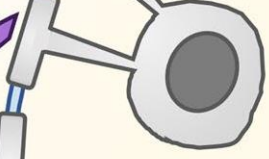
Astrocytes
- ↑ oxidative stress
- direct toxicity



Neurons
- altered
excitability



Oligodendrocytes
- ↑ oxidative stress
- direct toxicity



CNI

CNI



Neurologic Side Effects Associated With Common Drugs Used After Kidney Transplantation

Table 2. Neurologic Side Effects Associated With Common Drugs Used After Kidney Transplantation

Drug	Side Effect
Calcineurin inhibitors	Mild (usually related to drug levels): tremor, headache, insomnia, vivid dream imagery, photophobia Severe: seizure, PRES, calcineurin inhibitor pain syndrome Rare: sensorimotor polyneuropathy, optic neuropathy, mononeuropathy, cortical blindness
Mammalian target of rapamycin inhibitors	Reflex sympathetic dystrophy, possible potentiation of calcineurin-inhibitor toxicity
Bortezomib	Distal peripheral neuropathy
Belatacept	CNS post-transplant lymphoproliferative disorder
Steroids	Insomnia, anxiety, psychosis, myopathy



Direct effects of immunosuppressive drugs

Αναστολείς καλσινευρίνης (Calcineurin inhibitors) CNIs

- Υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν διαπερνούν τον BBB
- Οι CNIs μπορεί να προκαλέσουν **απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων του εγκεφάλου**
- **Αναστέλλουν την λειτουργία της P-glycoprotein (P-gp)** και μεταβάλλουν την διαπερατότητα του BBB
- Δρουν τοξικά στα **γλοιακά κύτταρα** και στους **ολιγοδενδρίτες (υψηλή περιεκτικότητα σε καλσινευρίνη)**
- **Αυξάνουν το οξειδωτικό stress**
- Ρυθμίζουν τη δραστηριότητα των διεγερτικών και ανασταλτικών υποδοχέων των νευροδιαβιβαστών (**membrane depolarization, CNI neurotoxicity**)
- Τα CNIs μπορεί να οδηγήσουν σε ενεργοποίηση των κύριων/τοπικών συστημάτων αγγειοσύσπασης, δηλαδή των συστημάτων ρενίνης-αγγειοτενσίνης και ενδοθηλίνης
- Βλάβη λόγω **συστηματικής υπέρτασης, τοπικής ισχαιμίας και εγκεφαλικού οιδήματος.**

Direct effects of immunosuppressive drugs

Αναστολείς σύνθεσης πουρινών (Purine synthesis inhibitors)

- ✓ **Αζαθειοπρίνη** : Η θειοινοσίνη εμποδίζει την de novo σύνθεση των πουρινών
- ✓ Εξάντληση των κυτταρικών αποθεμάτων των πουρινών και αναστολή της σύνθεσης DNA/RNA
- ✓ **MPAs ανάλογα** : αναστέλλουν δραστηριότητα της IMPDH (inosine monophosphate dehydrogenase) και έτσι μειώνεται δραστικά η GTP (guanosine triphosphate) απαραίτητη για την σύνθεση του DNA
- ✓ **Κατάθλιψη και κεφαλαλγίες**
- ✓ Περιπτώσεις **progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), caused by John Cunningham Virus (JCV)** infection (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ή ασθενείς με ΣΕΛ που αντιμετωπίζονται με MPAs



Direct effects of immunosuppressive drugs

Κορτικοστεροειδή (Glucocorticoids)

- **Εισέρχονται στον πυρήνα** και καταστέλλουν φλεγμονώδεις μεταγραφικούς παράγοντες (π.χ. **NF-kB** ή **activator protein-1**)
- Τα εγκεφαλικά κύτταρα εκφράζουν δύο τύπους υποδοχέων κορτικοστεροειδών, δηλαδή υποδοχείς **αλατοκορτικοειδών** και **γλυκοκορτικοειδών**, οι οποίοι **διαφέρουν ως προς την κατανομή και τη συγγένεια**
- Τα γλυκοκορτικοειδή **περνούν εύκολα το BBB** και επηρεάζουν όλα τα εγκεφαλικά κύτταρα
- Σε παιδιατρικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος η έκθεση σε υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών στην πρώιμη ζωή μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τον άξονα **υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων** και να αυξήσει την ευαισθησία για ανάπτυξη μεταβολικών, νευροψυχιατρικών και νευροεκφυλιστικών διαταραχών
- Προκαλούν δομική αναδιαμόρφωση νευρώνων με απώλεια των συνάψεών τους και διαταραχή στις νευρογλοιακές λειτουργίες



Direct effects of immunosuppressive drugs mTOR αναστολείς (mTOR inhibitors)

Αναστέλλουν το mTORC1 complex (οδός mTOR)

- **ΥΠΕΡ** : Ρυθμίζει την αναγέννηση και τη μυελίνωση των νευραξόνων, και την ανάπτυξη του άξονα των δενδριτικών κυττάρων
- **ΚΑΤΑ** : Η χρόνια ενεργοποίηση της σηματοδότησης mTOR επιδεινώνει την αγγειακή γήρανση και συμβάλλει στη **νευροφλεγμονή** και τη **δυσλειτουργία της αυτοφαγίας** σε εκφυλιστικές νευρολογικές παθήσεις

Η οδός mTOR εμπλέκεται στην υπερρύθμιση του μεταφορέα γλουταμικού 1 που συνδέεται με διάφορες νευρωνικές διαταραχές όπως το **εγκεφαλικό επεισόδιο**, η νόσος του **Alzheimer** και η **πλάγια μυοτροφική σκλήρυνση**

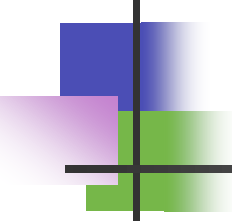
Ενισχύουν τον επαγόμενο από την CsA σχηματισμό ριζών οξυγόνου με αρνητικά μεταβολικά τους αποτελέσματα στα εγκεφαλικά κύτταρα, ενώ το everolimus φαίνεται να ανταγωνίζεται τα αποτελέσματα της CsA



Direct effects of immunosuppressive drugs

Other immunosuppressive agents

- **Rituximab** : Αναφορές περιπτώσεων **progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)**
- **Alemtuzumab** : Προδιαθέτει σε **λοιμώξεις**
- **Bortezomib** : Αναστολέας πρωτεασώματος με νευροτοξικές επιδράσεις μέσω **απορρύθμισης των νευροτροφινών και αναστολής της νευρωνικής επιβίωσης** που προκαλείται από τον αυξητικό παράγοντα νεύρων (μέσω αναστολής του NF-κB)
- **Belatacept** : Κίνδυνος **λεμφώματος του εγκεφάλου** μετά τη μεταμόσχευση σε ασθενείς αρνητικούς στον ιό Epstein Barr (EBV) που λαμβάνουν νεφρό από θετικούς για EBV δότες
- **Eculizumab** : Κίνδυνος **λοίμωξης του ΚΝΣ** από **βακτήρια** (π.χ. *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*) [εμβολιασμός]



Central nervous system

Acute clinical presentations

Σπασμοί (Seizures)

- ✓ **CsA** είναι επιληπτογόνος και υπεύθυνη για **σπασμούς** στο **2–6%** of pts, ενώ το **TAC** έχει συσχετισθεί με σπασμούς σε μεγαλύτερη συχνότητα (**5–11%**) [especially in pediatric patients with underlying metabolic abnormalities (hyponatremia, hypomagnesemia, hypoglycemia) and infections]
- ✓ Σπάνιες περιπτώσεις σπασμών έχουν αναφερθεί μετά από **iv χορήγηση στεροειδών** (θα πρέπει να χορηγούνται από περιφερική φλέβα σε **30–60 min**)



Acute clinical presentations

AEE (Stroke)

- **Επίπτωση** : 5% τον πρώτο χρόνο και 9,4% τον δεύτερο χρόνο μετά την μεταμόσχευση
 - **Προδιαθεσικά αίτια** : αγγειοπάθεια, επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση, υπέρταση και διαβήτης
1. Διαβήτης και ηλικία > 40 ετών
 2. Πολυκυτταραιμία μετά τη μεταμόσχευση με επακόλουθη υπερπηκτικότητα
 3. Οι αναστολείς mTOR (δυσλιπιδαιμία, κίνδυνος ισχαιμικού ΑΕΕ)
 4. Τα CNIs και τα στεροειδή [ανάπτυξη ή επιδείνωση της υπέρτασης (CsA περισσότερο από TAC) και του διαβήτη (TAC περισσότερο από CsA)].
 5. Κίνδυνος ρήξης ανευρύσματος και υπαραχνοειδής αιμορραγία (ΠΚΝ)

Acute clinical presentations

PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome)

PRES : σοβαρή νευρολογική επιπλοκή που προκαλείται από αγγειογενές οίδημα (μόνιμη βλάβη όταν δεν αντιμετωπίζεται έγκαιρα και σωστά)

Ναυτία, κεφαλαλγία , προβλήματα όρασης, επιληπτικές κρίσεις και αλλοίωση συνείδησης

PRES νωτιαίου μυελού, υποξεία διεγκεφαλική αγγειο-εγκεφαλοπάθεια, οίδημα οπίσθιου βόθρου.

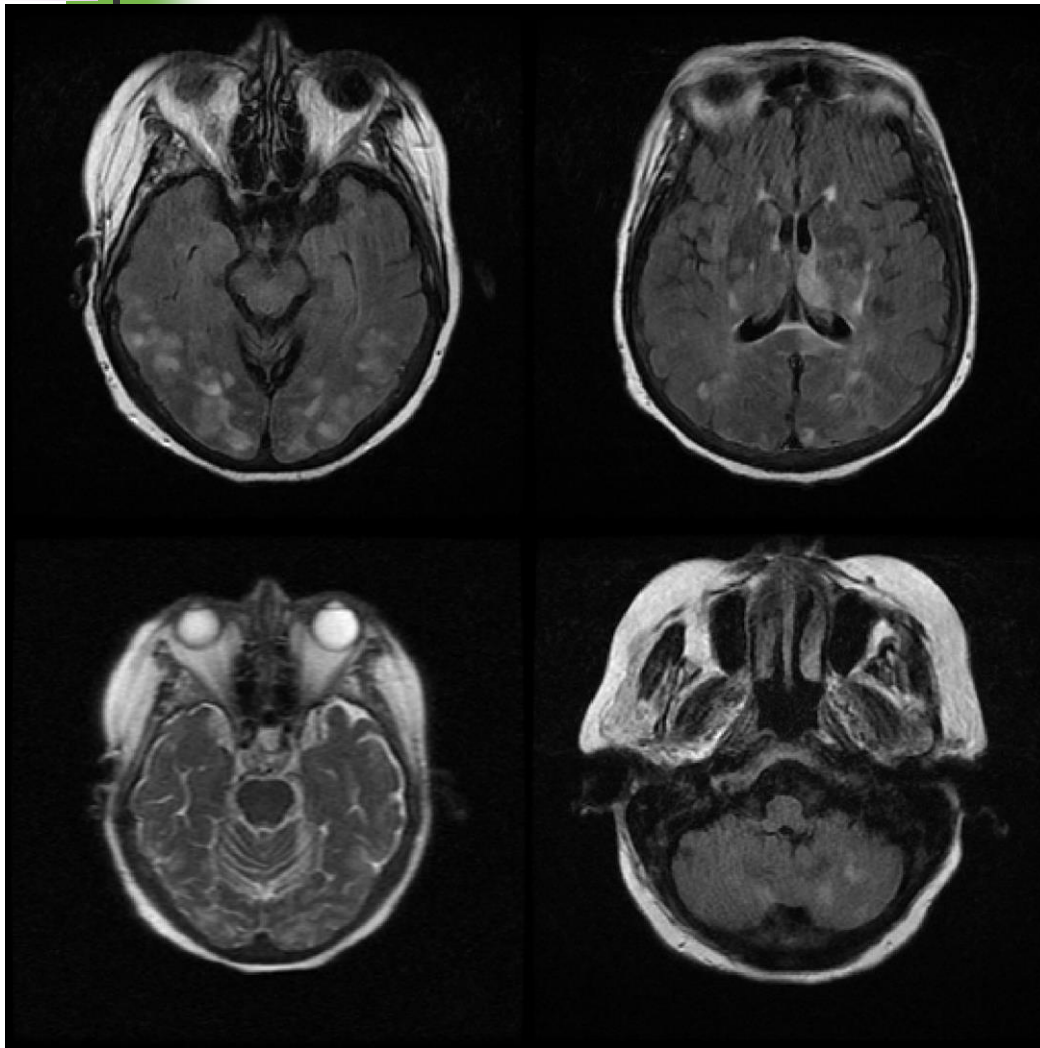
Επιφανειο-ινιακές ή οπίσθιες μετωπιαίες φλοιο-υποφλοιώδεις περιοχές συνήθως αναστρέψιμες

Έλεγχος αρτηριακής πίεσης, διόρθωση διαταραχών ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα του μαγνησίου

Antiepileptic drugs (CYP450) : Levetiracetam, Gabapentin, Pregabalin and Lacosamide

CNIs associated PRES development through brain endothelial and astrocyte damage (rituximab, mTORs)

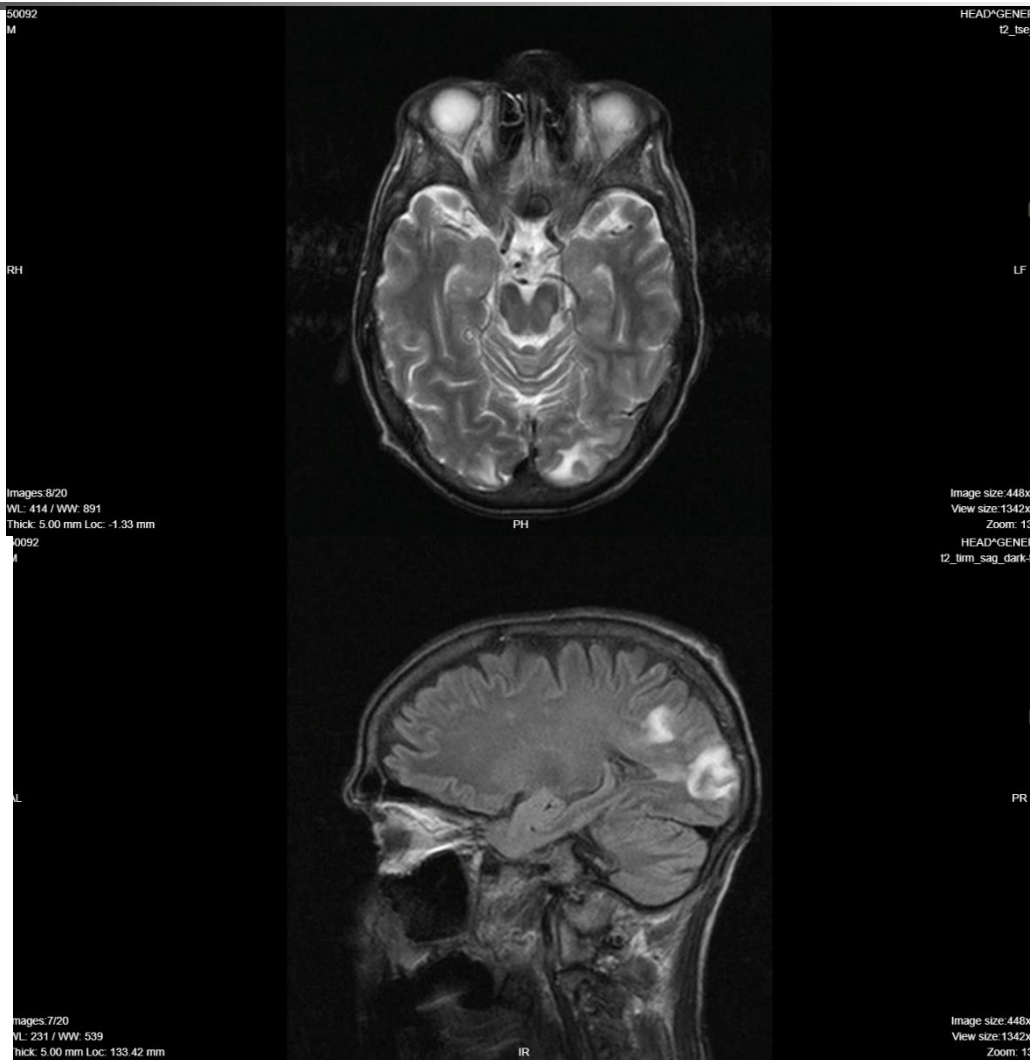
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome



MRI

There are multiple areas of **near-symmetric T2/fluid-attenuated inversion recovery hyperintensities** in the subcortical white matter more prominent in the posterior aspect of the brain.

Περίπτωση PRES syndrome σε ασθενή μετά από ηπατική μεταμόσχευση
ο οποίος ελάμβανε TAC και εμφάνισε διαρροϊκό σύνδρομο
(πρόσκαιρη αλλά σημαντική αύξηση των peak levels του TAC)





Acute and subacute clinical presentations

Λοιμώσεις I

9-10% όλων των νευρολογικών επιπλοκών

Αλλοίωση των μηνιγγικών σημείων και κλινικών χαρακτηριστικών (κεφαλαλγία, πυρετός και σύγχυση)

TIME TABLE OF INFECTIONS

- **The first month** : νοσοκομειακά ή προϋπάρχοντα παθογόνα (π.χ. ενεργοποίηση λανθάνουσας φυματίωσης) ή λοιμώσεις που προέρχονται από δότες (DDI)
- **One – six months** : Μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώσεις Ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV) είναι η πιο συχνή (έως και 8% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος) [Προφύλαξη από CMV με γκανσικλοβίρη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (D+/R- και/ή ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ATG).
- **Six months after transplantation** :EBV, Cryptococcus neoformans and JC virus, that can lead to PML (infusion of allogeneic BK virus-specific T cells)

Acute and subacute clinical presentations

Λοιμώσεις II (διάγνωση)

- ❑ **ENY (CSF)** : glucose and protein concentration, PCR for a panel of viral and mycobacterial nucleic acids, cryptococcal antigen, cytology and microbiological cultures
- ❑ **MRI** : leptomeningeal enhancement, parenchymal inflammation and potential abscesses
- ❑ **Δ.Δ** : Από το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (Rituximab, Alemtuzumab και ATG) [η προκαταρκτική θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη, παρακεταμόλη και αντιισταμινικά μπορεί να μειώσει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών]
- ❑ **Empiric antimicrobial therapy** based on **ceftriaxone, ampicillin and acyclovir** until the causal pathogen has been identified
- ❑ **Cidofovir and acyclovir** : σωληναριακή τοξικότητα, εναπόθεση κρυστάλλων και ONA. Ενυδάτωση, αργή ενδοφλέβια χορήγηση και μείωση της δόσης σε περίπτωση μειωμένου GFR
- ❑ **Azole antifungals** : μεταβολίζονται μέσω CYP3A4



Acute and subacute clinical presentations

Psychiatric disorders

- **Glucocorticoids** : διαταραχές συμπεριφοράς, (σύγχυση έως σοβαρές ψυχωσικές αντιδράσεις).
- Μείωση της δόσης
- Σε επιλεγμένες περιπτώσεις απαιτείται αντικαταθλιπτική ή νευροληπτική θεραπεία
- Σε περίπτωση ψύχωσης ή μανίας, προφύλαξη με λίθιο και ολανζαπίνη

- Risk increased by **older age, previous history of psychiatric disorders, steroid dose, and treatment duration**

- The BENEFIT and BENEFIT-EXT : **Belatacept vs CsA** :Οι ασθενείς στην ομάδα CsA εμφάνισαν υψηλότερη συχνότητα παρενεργειών που σχετίζονται με το συναίσθημα, όπως κατάθλιψη, άγχος ή ανησυχία



Chronic clinical presentations

Malignancy

- Μειωμένη ανοσοεπιτήρηση και αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις από ογκογόνους ιούς
- **Συστηματικό λέμφωμα**
- **Large diffuse B-cell lymphoma του ΚΝΣ**
- Οι ασθενείς EBV-αρνητικοί διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικού λεμφώματος εάν ο δότης είναι φορέας EBV (δραστική μείωση της ανοσοκαταστολής, και αποφυγή του Belatacept)
- **Κλινικές εκδηλώσεις** : Πάρεση του περιφερικού προσωπικού νεύρου που αντιπροσωπεύει ένα πρώιμο σημείο PTLD
- **Θεραπευτική αντιμετώπιση:** Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν **rituximab, χημειοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση** εάν η ασθένεια είναι εντοπισμένη.



Chronic clinical presentations

Οπτική νευροπάθεια (Optic neuropathy)

- Παρενέργεια της χορήγησης τακρόλιμους
- Επηρεάζει και τα δύο οπτικά νεύρα
- Μη αξιοσημείωτο οίδημα έως ωχρότητα της οπτικής θηλής
- Αλλαγή του τακρόλιμους με άλλο ανοσοκατασταλτικό παράγοντα (η διαταραχή της όρασης μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη σε πολλές περιπτώσεις)



Chronic clinical presentations

Τρόμος (Tremors)

- **CNIs** : Εξάντληση της σεροτονίνης στους νευρώνες
Το **TAC** έχει συσχετιστεί **πιο συχνά** με αυτή τη διαταραχή σε σύγκριση με την CsA

Η παρακολούθηση των trough levels TAC και CsA χρησιμοποιείται συχνά ως μέθοδος για την αξιολόγηση της έκθεσης στον CNI, αλλά τα επίπεδα στο αίμα δεν συσχετίζονται πάντα με τις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις και το φαρμακολογικό αποτέλεσμα

- **Θεραπευτική αντιμετώπιση:** Η μείωση της δόσης του CNI, β-αναστολείς, παρατεταμένης αποδέσμευσης τακρόλιμους



Chronic clinical presentations

Διαταραχές της ακοής (Hearing complications)

- **Απώλεια ακοής, εμβοές ή ωταλγία** μπορεί να αναπτυχθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν CNI
- Παιδια λήπτες νεφρού που υποβάλλονται σε θεραπεία με υψηλές δόσεις TAC ή CsA
- Η διόρθωση της δόσης μπορεί να οδηγήσει σε ανάκτηση της ακοής



Chronic clinical presentations

Toxic neuropathies

CNIs : Peripheral toxic neuropathy (2%)

Bortezomib (Chronic ABMR) : Painful sensory peripheral neuropathy

TAC : χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (CIDP)
[θεραπεία: IvIg, αλλαγή TAC σε σιρόλιμους]

Τα **CNIs** εξακολουθούν να διαδραματίζουν ασαφές ρόλο, καθώς έχει περιγραφεί ότι προκαλούν **απομυελινωτική νευροπάθεια** και ότι συνεισφέρουν στο **CIDP**

Bortezomib : Μελέτη σε 51 λήπτες νεφρών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για ABMR. Η μελέτη αποκάλυψε ότι το 26,4% των ασθενών παρουσίασε **de novo αισθητηριακού τύπου** ή επιδείνωση της περιφερικής νευροπάθειας ήπιου βαθμού (αναστρέψιμη στο 91%)
[pregabalin and gabapentin]

CNI-induced pain syndrome (0,8-5,8%)



Chronic clinical presentations

Νευροπάθεια του ΑΝΣ (Autonomic neuropathy)

Blood pressure disorders : orthostatic hypotension, increased peripheral vascular resistance and reductions in day-to-night blood pressure variations due to impaired baroreceptor function

Gastro- intestinal symptoms :gastroparesis and alternating constipation/diarrhea

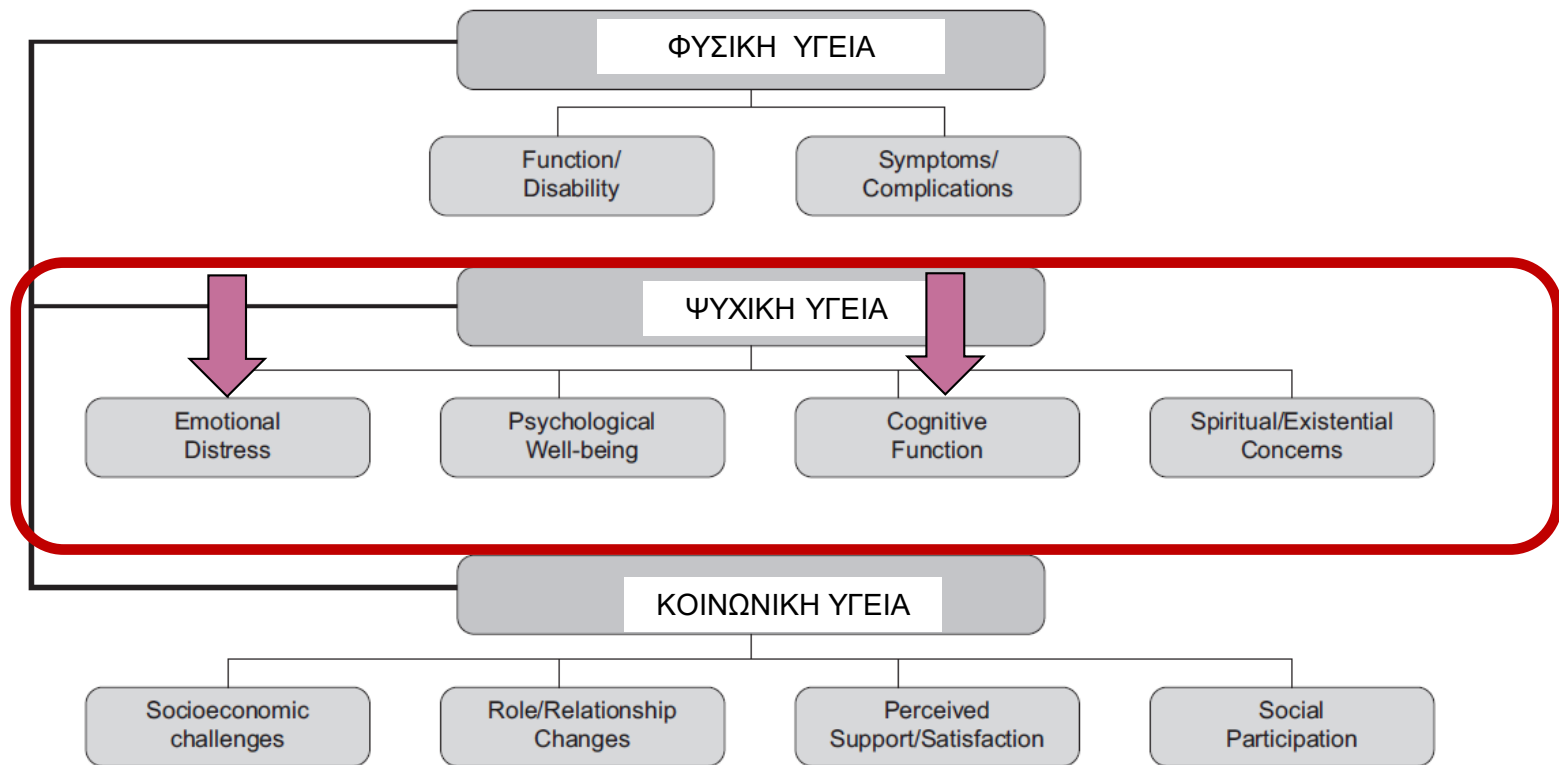
Genitourinary disorders : ακράτεια, στυτική δυσλειτουργία

Improvement in cardiovascular autonomic function ?

Myopathy

Steroid-induced myopathy

ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ





ΨΥΧΙΚΗ ΗΡQOL ΣΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

- Οι ασθενείς με ΧΝΑΤΣ έχουν **σημαντικό επιπολασμό κατάθλιψης και γνωστικής εξασθένησης** με ορισμένες μελέτες να δείχνουν ποσοστά έως και 25% και 60% αντίστοιχα
- Η μεταμόσχευση σχετίζεται με μείωση της συχνότητας κατάθλιψης και βελτιωμένη γνωσιακή λειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, αλλά δεν βελτιώνει εντελώς αυτές τις καταστάσεις
- Επίσης κατάθλιψη, **άγχος** και άλλες **διαταραχές της διάθεσης** μπορεί να βελτιωθούν αλλά εξακολουθούν να παραμένουν σε ασθενείς και μετά τη μεταμόσχευση
- Αυτή η βελτίωση μετά τη μεταμόσχευση στην ψυχική ΗΡQOL μπορεί να παρατηρηθεί στην πρώιμη μεταμοσχευτική περίοδο και συνδέεται ως ένα βαθμό με **βελτίωση της ουραιμικής κατάστασης** που οδηγεί σε **βελτίωση του ύπνου και της ενέργειας**

Pre-operative vs.
Post-operative transplant

Domain	Pre-operative vs. Post-operative transplant	Matched healthy controls and standardised norms.
Attention	0.522	0.303
Executive function	0.159	0.148
General cognitive status	0.526	0.107

0.522
0.159
0.526

0.303
0.148
0.107



Matched healthy controls and standardised norms.

Domain

Attention

0.046

0.210

Executive function

-0.283

0.130

General cognitive status

-0.157

0.148

Information and motor speed

-0.196

0.134

Language

-0.573

0.267

Spatial reasoning

0.066

0.170

Verbal ability

-0.657

0.217

Verbal memory

-0.237

0.200

Visual memory

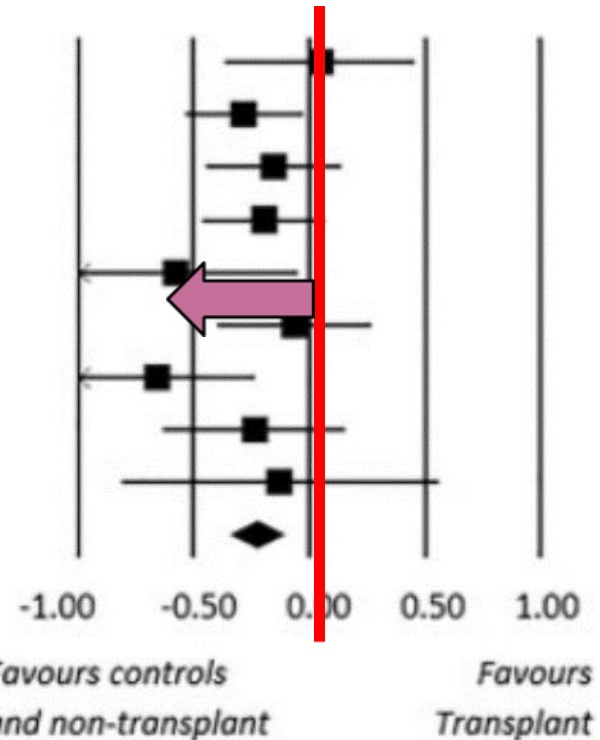
-0.128

0.349

Subtotal (95% CI)

0.229

0.063



Favours controls and non-transplant

Favours Transplant

Cognitive Function in Kidney Transplantation

Andrew Jurgensen, Abd Assalam Qannus, Aditi Gupta

Division of Nephrology, Kidney Institute and Center for Transplantation, Kansas City, KS

Alzheimer's Disease Center, University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS

Η άνοια : σοβαρή γνωσιακή διαταραχή

Η ήπια γνωσιακή διαταραχή (MCI) συχνά δεν είναι κλινικά εμφανής.

Η MCI είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για τη γνωσιακή έκπτωση που βρίσκεται στο φάσμα μεταξύ της φυσιολογικής γήρανσης και της πρόωμης άνοιας.

Η πλειοψηφία των ληπτών ΚΤ εμπίπτει στην κατηγορία των MCI όπου απαιτείται αντικειμενικός έλεγχος για διάγνωση και παρακολούθηση.



Τρόποι Διάγνωσης Γνωσιακής Διαταραχής

Σημειώνονται σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ της αντιλαμβανόμενης γνωσιακής ικανότητας (τόσο από νοσηλευτές όσο και από γιατρούς) και της μετρούμενης γνωσιακής ικανότητας

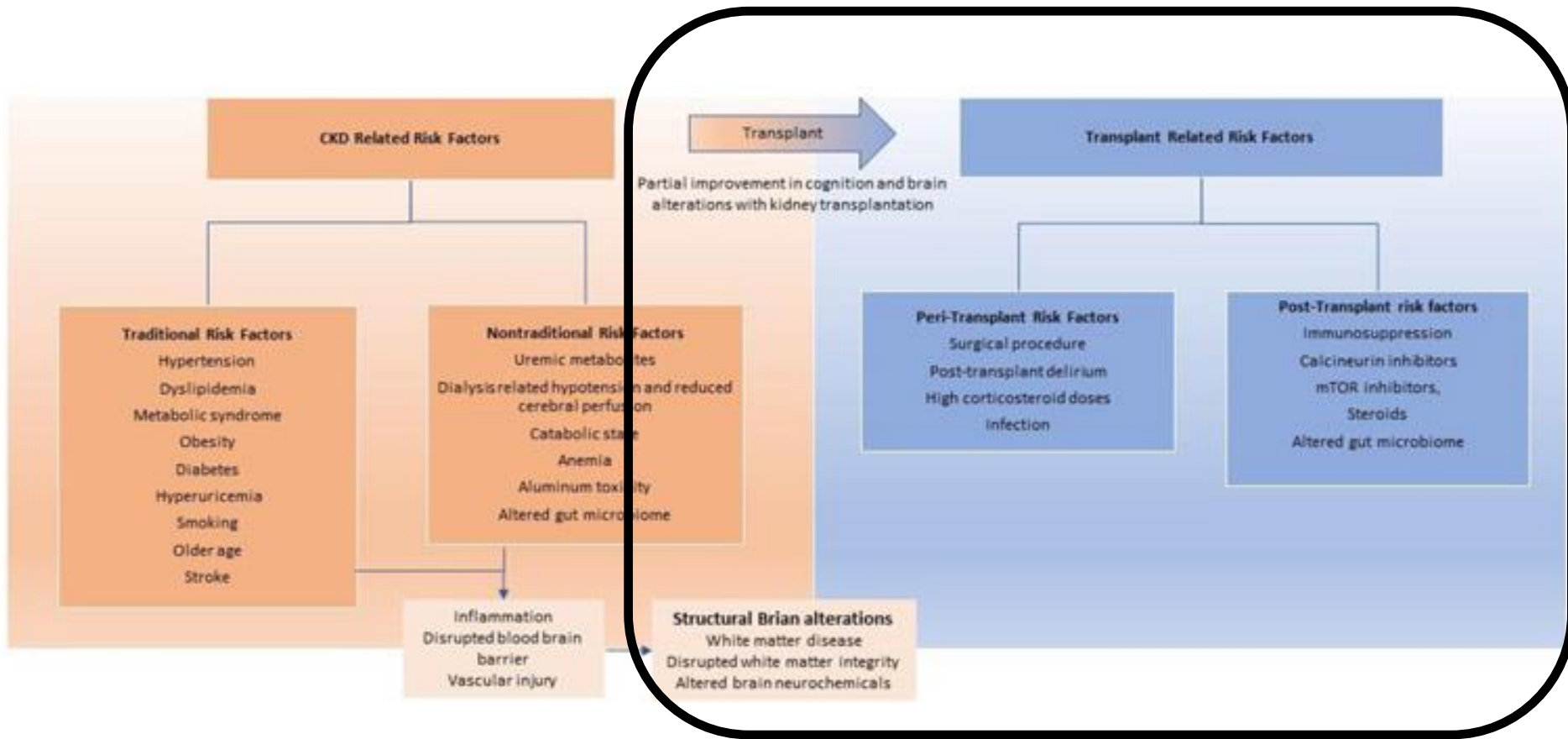
Screening tests:

Το **Mini Mental Scale Exam (MMSE)**: Αξιολογεί τομείς προσανατολισμού, προσοχής, υπολογισμού, ανάκλησης, γλωσσικών και κινητικών δεξιοτήτων

Το **Montreal Cognitive Assessment (MoCA)** : Αξιολογεί πολλαπλούς τομείς της γνώσης: οπτικοχωρική/εκτελεστική, ονομασία, μνήμη, προσοχή, γλώσσα, αφαίρεση, καθυστερημένη ανάκληση και προσανατολισμός

Ένα άλλο τεστ διαλογής που χρησιμοποιείται συνήθως στους ΚΤΡ είναι το **mini-cog**

Το **Modified Mini-Mental State (or 3 MS)** :δοκιμή μακροπρόθεσμης μνήμης, αφηρημένης σκέψης, καθυστερημένης ανάκλησης.



Παθοφυσιολογία της Γνωσιακής Διαταραχής στη ΧΝΝ

Vascular risk factors:

Ο εγκέφαλος και ο νεφρός έχουν κοινά αγγειακά χαρακτηριστικά :

1. Χαμηλή αγγειακή αντίσταση
2. Υψηλή ροή αίματος
3. Παρόμοια αγγειορυθμιστικά συστήματα

Η ΧΝΝ και η άνοια μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, διαβήτης, κάπνισμα, υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης

Παράγοντες κινδύνου για χρόνια φλεγμονή, οξειδωτικό στρες, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο και αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα που οδηγεί σε αγγειακό ενδοθηλιακό τραυματισμό και διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, επιδεινώνοντας τις επιπτώσεις στη γνωσιακή λειτουργία

Μεταβολίτες που συνδέονται με πρωτεΐνες και μεσαία μόρια όπως **θεικό ινδοξύλιο και θεικό κρεσύλιο / μικροβίωμα του εντέρου / ομοκυστεΐνη και ουρικό οξύ**



Δομικές αλλαγές του εγκεφάλου στη ΧΝΝ

Η ΧΝΝ σχετίζεται με αυξημένες εντάσεις της λευκής ουσίας, εγκεφαλική ατροφία, μικροαιμορραγίες, μικροεμφράγματα, αλλοιωμένους μεταβολίτες του εγκεφάλου, εγκεφαλική ροή αίματος και ακεραιότητα λευκής ουσίας

Μεταβολές λευκής ουσίας: κλινικά και υποκλινικά εγκεφαλικά επεισόδια και εγκεφαλική ατροφία. Το Diffusion tensor imaging (DTI) μπορεί να ανιχνεύσει λεπτές αλλά λειτουργικά σημαντικές δομικές ανωμαλίες που δεν είναι ορατές κατά την απεικόνιση

Αλλαγές στην εγκεφαλική ροή αίματος: Αύξηση της εγκεφαλικής ροής αίματος στην ΧΝΝ . Η φλεγμονή, η αγγειακή νόσος και η διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης παίζουν ρόλο. Η εγκεφαλική ροή αίματος διορθώνεται μερικώς μετά την μεταμόσχευση



Εγκέφαλος και Μεταβολίτες στην Νεφρική Μεταμόσχευση

Magnetic resonance spectroscopy (MRS): αξιολόγηση των εγκεφαλικών νευροχημικών ουσιών

Οι αναλογίες **χολίνης/κρεατίνης** και **μυο-ινοσιτόλης/κρεατίνης** είναι αυξημένες στην ESRD και ως κύριοι οσμολίτες του εγκεφάλου μπορεί να αντανακλούν αλλαγές στην οσμωτική πίεση. **Η μυο-ινοσιτόλη** είναι επίσης ένας νευρογλοιακός δείκτης και μπορεί να **αντανακλά αυξημένη γλοίωση**. **Τόσο οι αναλογίες χολίνης/κρεατίνης όσο και μυο-ινοσιτόλης/κρεατίνης μειώνονται μετά την νεφρική μεταμόσχευση.**

Οι ενδοεγκεφαλικές συγκεντρώσεις tacrolimus δεν συσχετίζονται καλά με τις συγκεντρώσεις στο αίμα. **Τα ενδοεγκεφαλικά επίπεδα ήταν χαμηλότερα με συνεχή in δοσολογία παρά την υψηλότερη AUC**

Αυτά τα δεδομένα μπορεί να ευνοούν τη χρήση παρασκευασμάτων τακρόλιμους παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Long-term cognitive impairments in kidney transplant recipients: impact on participation and quality of life

Nephrol
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfab001>
 Advance

Long
 reci

Aaltje
 Antor
 Stepha

Background



Cognitive impairments are often present in kidney transplant recipients (KTR)



It is unknown how cognitive impairments affect societal participation and quality of life

Methods



Cohort study:

- 131 KTR
- 306 healthy controls (HC)



11.2 years since transplantation (range = 1–41.7 years)



Neuropsychological tests



Questionnaires

Results



Mild cognitive impairment

KTR
16%

HC
2.6%

Poorer cognitive functioning was significantly* related to:

Societal participation

Quality of life

*all $p < 0.01$

Conclusion

This study shows a high prevalence of long-term cognitive impairments in KTR, which are strongly related to poor societal participation and quality of life.

Cognitive domain	Cognitive measure	KTR		HC		<i>t/z</i>	P	<i>d</i>
		<i>N</i>	Mean (SD)	<i>N</i>	Mean (SD)			
Memory	Digit Span FW	131	8.7(2.0)	55	9.2 (1.9)	<i>z</i> = -1.6	0.12	0.23
	15WT IR	131	40.6 (9.8)	175	43.2 (10.2)	<i>t</i> = -2.2	0.03	0.26
	15WT DR	131	8.8 (2.8)	175	9.0 (3.0)	<i>z</i> = -0.8	0.40	0.10
	Word Fluency	131	23.2 (5.9)	55	26.9 (4.7)	<i>z</i> = -4.5	<0.001	0.69
Mental speed	TMT-A	131	34.2 (12.7)	196	30.9 (10.4)	<i>z</i> = -2	0.04	0.23
Attention, executive functioning	TMT-B	131	76.4 (30.2)	196	66.7 (29.3)	<i>z</i> = -3.4	0.001	0.38
	Letter Fluency	131	33.5 (10.4)	164	41.1 (11.3)	<i>t</i> = -6	<0.001	0.70
	Digit Span BW	131	7.9 (2.0)	55	8.1 (1.8)	<i>z</i> = -0.7	0.44	0.06

Cognitive domain	Cognitive measure	USER-P			SF-36	
		Frequency (<i>n</i> = 128)	Restrictions (<i>n</i> = 120)	Satisfaction (<i>n</i> = 126)	PCS (<i>n</i> = 131)	MCS (<i>n</i> = 131)
Memory	Digit Span FW	0.13	0.19	0.13	0.03	-0.04
	15WT IR	0.32^a	0.13	0.17	0.05	0.05
	15WT DR	0.24^a	0.01	0.02	-0.02	0.01
	Word Fluency	0.33^a	0.26^a	0.29^a	0.21	0.27^a
Mental speed	TMT-A	-0.34^a	-0.31^a	-0.34^a	-0.32^a	-0.21
Attention, executive functioning	TMT-B	-0.40^a	-0.32^a	-0.24^a	-0.28^a	-0.25^a
	Letter Fluency	0.38^a	0.22	0.18	0.13	0.1
	Digit Span BW	0.19	0.22	0.18	0.07	0.05

Το ένα έκτο του πληθυσμού KTR, με μέση ηλικία 55 ετών, πληρούσε τα κριτήρια για MCI

Σε μια προηγούμενη μελέτη σε KTR, βρέθηκε μια μετατροπή με την πάροδο του χρόνου σε άνοια για το 17% αυτών των ασθενών

Οι γνωσιακές βλάβες κατά μέσο όρο 11 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση παραμένουν σταθερές (δεν επιδεινώνονται)

Τα ευρήματά υποδηλώνουν ότι η απουσία γνωσιακών βλαβών , που υποδεικνύει την υγεία του εγκεφάλου, μπορεί να είναι αποφασιστικός παράγοντας στην κοινωνική συμμετοχή και QoL

Όσον αφορά την ποιότητα ζωής, βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ μειωμένης ποιότητας ζωής και χαμηλότερων βαθμολογιών σε νευρογνωσιακές εργασίες, μέτρηση μνήμης, διανοητικής ταχύτητας, προσοχής και εκτελεστικής λειτουργίας.

TABLE 1.

Summary of advantages and disadvantages of various types of renal replacement therapy from a cognitive viewpoint

MRI και MRS σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

Conver
Nightly
HDF
PD

Σε μια μελέτη 100 ασθενείς με ESRD από σακχαρώδη διαβήτη τύπου I συγκρίθηκαν με ασθενείς που είχαν υποβληθεί είτε σε μεταμόσχευση νεφρού είτε σε μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος και με υγιείς μάρτυρες. Οι μαγνητικές τομογραφίες έδειξαν περισσότερη εγκεφαλική αγγειακή νόσο στην ομάδα ESRD/σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Επιπλέον, οι ασθενείς με συνδυασμένη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος είχαν λιγότερες ανωμαλίες στο MRS

articles

Kidney transplantation

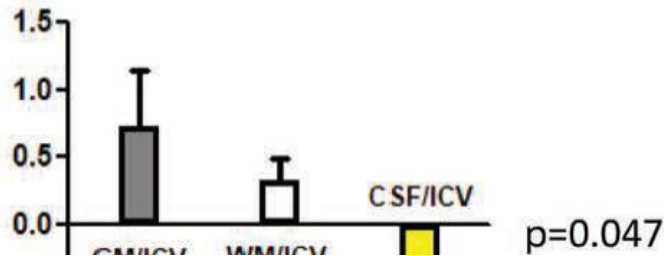
Disappearance of uremic toxins
Normalization of calcium-phosphate homeostasis
No rapid fluid or osmotic shifts

neurotoxic effects of immunosuppressive medication and infections

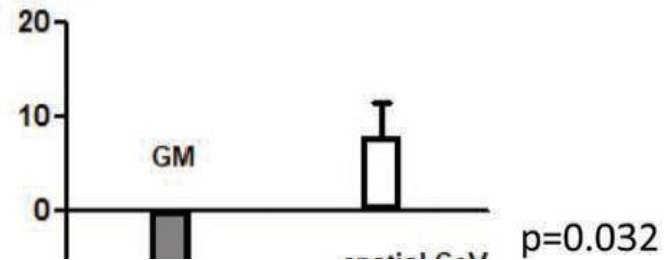
HDF indicates hemodiafiltration.

1. Η αξιολόγηση της γνωσιακής εξασθένησης είναι σημαντική για τον προσδιορισμό της καταλληλότητας ενός υποψηφίου λήπτη ΝΜ.
2. Η σωματική υγεία και η γνωσιακή υγεία συνδέονται στενά και μια αντικειμενική αξιολόγηση των γνωσιακών και φυσικών ικανοτήτων φαίνεται κρίσιμη πριν την ένταξη στη λίστα για ΜΝ
3. Η γνωσιακή εξασθένηση είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στους ηλικιωμένους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και ο επιπολασμός της γνωσιακής έκπτωσης στη νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) κυμαίνεται μεταξύ 16% και 38%
4. Η ουραιμία επηρεάζει τις γνωσιακές ικανότητες και τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια παραληρήματος συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης εγκεφαλοπάθειας ή άνοιας
5. **Αξίζει να σημειωθεί ότι η γνωσιακή αξιολόγηση δεν αποτελεί μέρος ρουτίνας της τυπικής αξιολόγησης για υποψηφίους λήπτες ΝΜ.**
6. Περίπου, το 10% έως 20% των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών έχουν ήπια γνωσιακή διαταραχή (MCI)
7. Μόνο μια τυπική ολοκληρωμένη γνωστική εξέταση με επικυρωμένες μεθόδους όπως το Minimal Mental State Examination ή πιο ευαίσθητες μέθοδοι όπως το Mental Status Assessment of Older Adults μπορεί να αναγνωρίσουν ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο γνωσιακής εξασθένησης που μπορεί να επηρεάσει τη συμμόρφωση τους και συνεπώς την έκβαση της μεταμόσχευσης

A Volumetric Changes

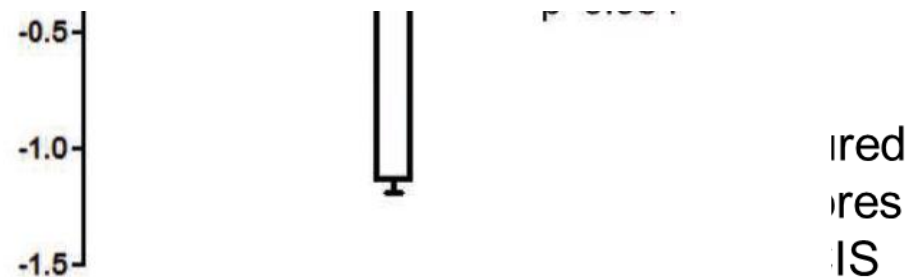
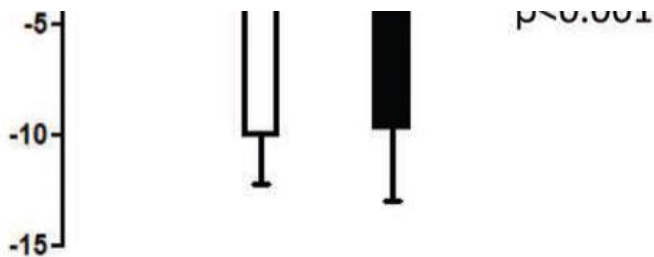


B Changes in Cerebral Blood Flow



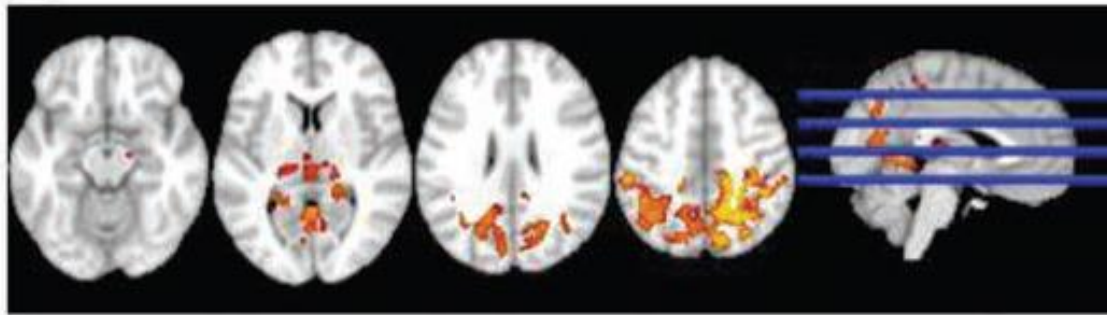
Αύξηση όγκου WM προκλήθηκε από μια μετατόπιση νερού από το εξωκυττάριο στο ενδοκυτταρικό διαμέρισμα

Η αύξηση NAA/Cr σχετίζεται με την ομαλοποίηση της οσμωτικής κατάστασης και του όγκου μετά τη μεταμόσχευση, καθώς το **NAA (N-acetylaspartate)** είναι ένας σημαντικός οσμολύτης του εγκεφάλου, που συνεισφέρει στο 7% της συνολικής οσμωτικότητας του εγκεφάλου. Επιπλέον, το NAA συμμετέχει σε πολλές άλλες λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της μυελίνωσης του κεντρικού νευρικού συστήματος (μεταγεννητική ανάπτυξη του εγκεφάλου) και προάγει τον ενεργειακό μεταβολισμό σε νευρωνικά μιτοχόνδρια

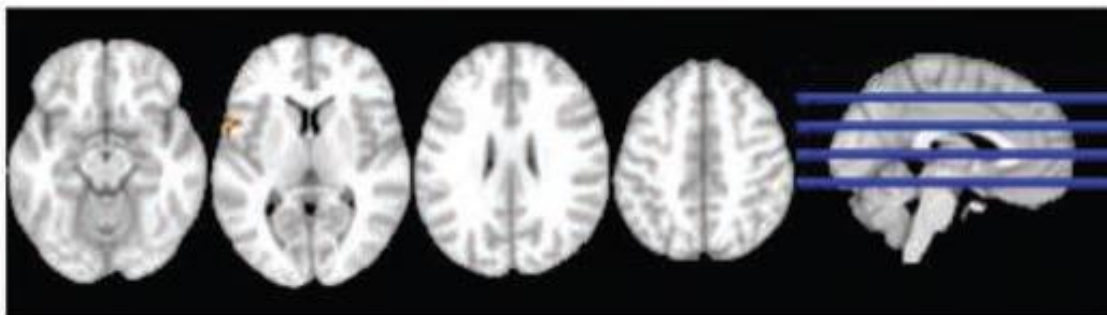


subjective fatigue score >35 indicates severe fatigue. A HADS score >6 indicates a probable depressive or anxiety disorder.

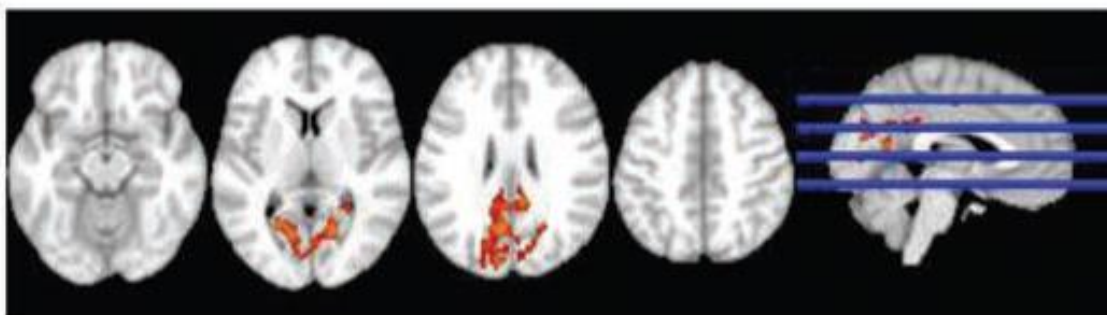
E



auditory



executive control



left frontal parietal

Αποτελέσματα

27 λήπτες και 24 δότες NM.

Οι βαθμολογίες των νευροψυχολογικών εξετάσεων βελτιώθηκαν 1 χρόνο μετάμεταμόσχευση (δωρεά).

Η βελτίωση του λήπτη υπερέβη σημαντικά τη βελτίωση του δότη σε εργασίες που μετρούν την προσοχή και τη μνήμη εργασίας.

Αυτές οι βελτιώσεις συσχετίστηκαν με αυξήσεις στον όγκο της λευκής ουσίας και στο N-ακετυλασπαρτικό/κρεατίνη (δείκτης για την ακεραιότητα των νευρώνων)

Η προσοχή και η μνήμη εργασίας βελτιώνονται σημαντικά 1 χρόνο μετά μεταμόσχευση νεφρού.

Η γνωσιακή βελτίωση του λήπτη σε αυτούς τους τομείς υπερβαίνει τη βελτίωση του δότη και συσχετίζεται με μια βελτίωση στην ακεραιότητα της λευκής ουσίας μετά τη μεταμόσχευση.

Η δωρεά νεφρού φαίνεται να είναι μια ασφαλής διαδικασία όσον αφορά τα γνωσιακά αποτελέσματα



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μεταμόσχευση νεφρού (NM) **βελτιώνει την γνωσιακή λειτουργία** και αυτή η βελτίωση σχετίζεται με αποκατάσταση της ακεραιότητας της λευκής ουσίας (improved WM integrity) λόγω επανόδου στο φυσιολογικό του όγκου και της ωσμωτικότητας του εγκεφάλου.

Επίσης με την NM **βελτιώνονται τα score του αισθήματος κούρασης και της κατάθλιψης.**

Όλες οι παραπάνω μεταβλητές συντελούν **στην βελτίωση της HRQoL** τόσο των ασθενών με νεφρική μεταμόσχευση όσο και των φροντιστών τους.