



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Piotr Olczyk

**Analiza czynników wpływających na zdolności
poznawcze u pacjentów przewlekle
hemodializowanych z uwzględnieniem utlenowania
płatów czołowych oraz sztywności naczyń
krwionośnych**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Cykl publikacji powiązanych tematycznie

PROMOTOR:

prof. dr hab. n. med. Mariusz Kusztal

Wrocław, 2023

*Pragnę złożyć najszczerze podziękowania mojemu promotorowi,
Panu prof. dr. hab. n. med. Mariuszowi Kusztalowi,
za nieustające wsparcie, nieograniczoną chęć dzielenia się wiedzą, ogromną
wrozumiałość oraz otwarcie drzwi do świata nauki.*

*Dziękuję Kierownikowi Katedry i Kliniki Nefrologii i Medycyny
Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we
Wrocławiu Pani prof. dr. hab. n. med. Magdalenie Krajewskiej za wsparcie w
realizowaniu zamierzonych projektów*

*Dziękuję moim Rodzicom i Dziadkom za wsparcie, zaangażowanie,
nieskończoną cierpliwość i chęć pomocy na każdym etapie mojego rozwoju
naukowego.*

*Dziękuję też mojej ukochanej Żonie za wyrozumiałość dla godzin poświęconych
na pracę naukową oraz wsparcie w chwilach zwątpienia.*

Spis treści

1. Cykl prac stanowiących rozprawę doktorską.....	4
2. Wykaz skrótów.....	5
3. Omówienie rozprawy doktorskiej.....	6
3.1. Wstęp.....	6
3.2 Cel badań i problemy badawcze.....	7
3.3 Cele szczegółowe.....	8
3.4 Materiał i metody.....	8
3.5 Podsumowanie wyników.....	11
3.5.a Przegląd systematyczny.....	11
3.5.b Wpływ nawyków prozdrowotnych na funkcje poznawcze w grupie pacjentów hemodializowanych.....	14
3.5.c Sztywność tętnic oceniana metodą oscylometryczną u pacjentów po przeszczepie nerki, pacjentów przed dializą i pacjentów dializowanych.....	16
3.6 Etyka.....	17
3.7 Wnioski.....	17
4. Artykuł pierwszy.....	18
5. Artykuł drugi.....	30
6. Artykuł trzeci.....	41
7. Streszczenie w języku polskim.....	45
8. Streszczenie w języku angielskim.....	47
9. Zgoda komisji bioetycznej.....	49
10. Curriculum Vitae.....	51
11. Dorobek naukowy.....	53
12. Oświadczenia współautorów.....	54

1. Cykl prac stanowiących rozprawę doktorską.

Olczyk P, Kuształ M, Gołębiowski T, Letachowicz K, Krajewska M. Cognitive Impairment in End Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis: Markers and Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 18;19(4):2389.

IF =4,614 ; Punkty MEiN = 140

Olczyk P, Małyszczak A, Gołębiowski T, Letachowicz K, Szymczak A, Mazanowska O, Krajewska M, Kuształ M. Arterial Stiffness Assessed by Oscillometric Method in Kidney Transplant, Predialysis, and Dialysis Patients. *Transplant Proc*. 2020 Oct;52(8):2337-2340.

IF =1.066 ; Punkty MEiN = 40

Olczyk P, Jerzak P, Letachowicz K, Gołębiowski T, Krajewska M, Kuształ M. The Influence of Healthy Habits on Cognitive Functions in a Group of Hemodialysis Patients. *J Clin Med*. 2023 Mar 4;12(5):2042.

IF =4,964 ; Punkty MEiN = 140

Sumaryczny IF: 10,644

Sumaryczna Punktacja Ministerialna: 320 punktów

2. Wykaz skrótów

CI (Cognitive impairment) – upośledzenie funkcji poznawczych

CompBased-CAT (Computer Based Cognitive Assessment Tool) – komputerowa ocena funkcji poznawczych

MOCA (Montreal Cognitive Assessment) – Montrealska skala oceny funkcji poznawczych

MMSE (Mini Mental State Examination) – skala oceny poznawczej

CKD (Chronic Kidney Disease) – przewlekła choroba nerek

HD – hemodializa

ESKD (End Stage Kidney Disease) – schyłkowa niewydolność nerek

MCI (Mild Cognitive Impairment) - łagodne upośledzenie funkcji poznawczych

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) – standard przygotowywania przeglądów systematycznych i metaanalizy

BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała

rSO₂ front—saturacja płatów czołowych; R - prawy; L - lewy.

RAPA (Rapid Assessment of Physical Activity) - kwestionariusz szybkiej oceny aktywności fizycznej

CCI (Charlson Comorbidity Index) – wskaźnik współchorobowości Charlson

PWV (Pulse Wave Velocity) - prędkość fali tętna

3. Omówienie rozprawy doktorskiej

3.1. Wstęp

Częstość występowania schyłkowej niewydolności nerek (ESKD) wzrasta na całym świecie. Przyczyną tego jest prawdopodobnie poprawa przeżywalności chorych, zmiany demograficzne populacji i rosnący dostęp do programów dializ w krajach o rozwijających się gospodarkach. Nieskorygowane 5-letnie przeżycie pacjentów z ESKD poddanych terapii nerkozastępczej wyniosło 41% w USA, 48% w Europie i 60% w Japonii. Hemodializa jest najczęstszą metodą leczenia nerkozastępczego.

Łagodne upośledzenie funkcji poznawczych (MCI) występuje u 30–60% ogólnej populacji pacjentów dializowanych i obejmuje uporczywe zaburzenia pamięci, koordynacji wzrokowo ruchowej, funkcji wykonawczych oraz zaburzenia zachowania. Jedną z hipotez dotyczących wpływu przewlekłej choroby nerek (CKD) na upośledzenie funkcji poznawczych jest uszkodzenie naczyń w połączeniu z niedożywieniem lub stanem zapalnym. Co więcej, przekonujące dowody wskazują na spadek średniej prędkości przepływu mózgowego i hiperintensywności istoty białej podczas hemodializy.

W związku z powyższą hipotezą czynnikami, które mogą potencjalnie wpływać na zdolności poznawcze pacjentów hemodializowanych, są stan ich naczyń krwionośnych, a także ukrwienie i utlenienie tkanki mózgowej. Z badań wynika, że pacjenci hemodializowani wykazują zwiększoną sztywność naczyń w porównaniu z pacjentami z CKD w stadium 4 i pacjentami po przeszczepieniu nerki. Istnieje wiele przyczyn sztywności naczyń (np. miażdżyca tętnic, cukrzyca i przewlekła choroba nerek). Do najlepiej opisywanych w piśmiennictwie zmian należy zmniejszenie właściwości sprężystych (usztynienie) i powiększenie światła z pogrubieniem ścian (przebudową) na poziomie dużych tętnic elastycznych, podobnie jak w przypadku miażdżycy tętnic. Miażdżyca powoduje zwapnienie ścian naczyń, zwłóknienie i utratę elastyczności w małych, średnich i dużych tętnicach. Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek są bardziej narażeni na rozwój miażdżycy naczyń o dowolnej wielkości. Sztywność tętnic stale wzrasta wraz z wiekiem, zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, a zwłaszcza w populacji pacjentów z CKD i ESRD. Sztywność tętnic określana jest najczęściej surogatem – szybkością propagacji fali tętna (pulse wave velocity; PWV)

Kolejnym ważnym czynnikiem, który przemawia za upośledzoną perfuzją obwodową u pacjentów dializowanych jest utlenowanie płatów czołowych. Można je ocenić nieinwazyjnie

za pomocą spektroskopii w bliskiej podczerwieni (NIRS). Udowodniono, że pacjenci hemodializowani wykazują istotnie obniżone rSO₂ w porównaniu z populacją ogólną. Z drugiej strony kolejną hipotezą jest to, że uszkodzenia mogą być powodowane przez mocznicowe toksyny wytwarzane w przebiegu CKD. Spekuluje się również, że niewydolność nerek uniemożliwia wytwarzanie czynników neuroprotektyjnych, czego skutkiem jest uszkodzenie mózgu w CKD.

Istotny jest związek większej częstości MCI u pacjentów dializowanych powyżej 60 roku życia ze zwiększoną śmiertelnością. Zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów poddawanych hemodializie są powszechne i dotyczą wielu dziedzin, takich jak funkcje poznawczo-ruchowe, język, funkcje wykonawcze, uczenie się i pamięć oraz uwaga złożona. Według przeprowadzonych badań funkcje wykonawcze i pamięć są funkcjami poznawczymi najściślej związanymi ze śmiertelnością. Po związku z patofizjologią zaawansowanej choroby nerek (retencją toksyn) należy pamiętać też należy o ryzyku niestosowania się do zaleceń stosowania farmakoterapii oraz ograniczeń dietetycznych (płynów, pokarmów ubogich w fosfor).

Właściwa identyfikacja czynników ryzyka rozwoju zaburzeń poznawczych, szczególnie tych potencjalnie odwracalnych lub modyfikowalnych jest kluczowe w opiece nad pacjentem dializowanych i poprawie wyników odległych. Szybkie rozpoznanie osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, możliwe przy aktywnym podejściu skringowym, jest jednym z wielu argumentów do indywidualizacji przepisu dializy i przykładem medycyny personalizowanej. Próba znalezienia modyfikowalnych przyczyn/czynników promujących zmiany poznawcze jest motorem do dalszych badań.

3.2 Cel badań i problemy badawcze

Celem rozprawy doktorskiej było zbadanie nowych, takich jak sztywność naczyń, utlenowanie mózgu, i zweryfikowanie już opisanych czynników ryzyka upośledzenia zdolności poznawczych w kohorcie pacjentów hemodializowanych. Założono też iż choroby współistniejące i pewne zachowania zdrowotne wpływają na zaburzenia poznawcze. W oceniane funkcji poznawczych uwzględniono metodę standardową (Montrealaska ocena kwestionariuszowa, MoCA), przesiewową (MMSE) jak i nowatorskie podejście z zastosowaniem programu komputerowego (CompBased-CAT). Zakładając potencjalny wpływ sztywności naczyń na funkcje życiowe zaplanowano badanie porównujące sztywności naczyń w pomiędzy grupami chorych hemodializowanych, po przeszczepie nerki oraz z przewlekłą chorobą nerek w stadium G3 i G4.

3.3 Cele szczegółowe

- Usystematyzowanie i aktualizacja wiedzy odnośnie czynników ryzyka upośledzenia funkcji poznawczych w schyłkowej niewydolności nerek
- Szczegółowe zbadanie takich czynników ryzyka jak sztywność naczyń krwionośnych oraz utlenowanie mózgu.
- Zbadanie wpływu aktywności podczas dializy oraz nawyków zdrowotnych na zdolności poznawcze w grupie chorych hemodializowanych.
- Użycie nowoczesnych metod badania zdolności poznawczych (CompBased-CAT) w zestawieniu z walidowanymi narzędziami (MOCA, MMSE).

3.4 Materiał i metody

W pierwszym etapie rozprawy przeprowadzono przegląd systematyczny przy użyciu wytycznych PRISMA, 2013. Przeszukano elektroniczne bazy danych, takie jak SCOPUS i MEDLINE. Przegląd systematyczny obejmuje prace opublikowane 10 lat przed 30 kwietnia 2021 r. Do ustalenia kryteriów włączania prac do przeglądu wykorzystano algorytm PICO. Opracowano następujące standardy: P (Populacja) – dorosły pacjent hemodializowany z zaburzeniami funkcji poznawczych; I (Interwencja) — brak interwencji; C (Comparison, Porównanie) — ze zdrową populacją lub pacjentem hemodializowanym, który nie ma zaburzeń funkcji poznawczych; O (Outcome, Wynik) — statystyczny związek istniejący między pogorszeniem funkcji poznawczych a określonym czynnikiem. Terminy „choroba Alzheimera” i „demencja” nie zostały uwzględnione jako wyszukiwane hasła, ponieważ obecne badanie koncentrowało się na zaburzeniach funkcji poznawczych u pacjentów poddawanych hemodializie, które są przeważnie łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych i uważa się, że różnią się czynnikami ryzyka od demencji lub choroby Alzheimera. Wykluczone zostały badania spełniały następujące kryteria: (1) badania na modelach zwierzęcych; (2) badania z niewystarczającymi danymi statystycznymi; (3) badania przeglądowe; (4) badania wyłącznie opisane w streszczeniach; (5) badania jakościowe; (6) opisy przypadków; lub (7) studia literaturowe (prace dyplomowe, materiały konferencyjne, granty lub raporty techniczne). Dwóch badaczy przeszukiwało bazy danych, a doświadczony kierownik pracy wyjaśniał wątpliwości, czy dana praca znalazła się w przeglądzie. Ostatecznie do przeglądu włączono 30 prac z 1093 podlegających wstępnej weryfikacji.

Kolejnym etapem było zbadanie związku sztywności naczyń krwionośnych, utlenowania płatów czołowych, aktywności podczas dializy oraz nawyków zdrowotnych z funkcjami poznawczymi w grupie chorych hemodializowanych. Siedemdziesięciu pięciu

pacjentów objętych programem przewlekłej hemodializoterapii w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym zostało wziętych pod uwagę we wstępnej kwalifikacji do udziału w badaniu. Kryteria wykluczenia z badania obejmowały niepełnosprawność manualną kończyn górnych, poważne problemy ze wzrokiem, wcześniejsze rozpoznanie i leczenie psychiatryczne z powodu otępienia lub choroby Alzheimera, stan poudarowy, brak świadomej zgody pacjenta, mniej niż 3 miesiące leczenia nerkozastępczego i odmowa udziału pacjenta w badaniu. Pacjenci byli odpowiednio dializowani co najmniej 3 razy w tygodniu i osiągnęli docelową wartość $Kt/V > 1,4$. U każdego chorego przed sesją dializy wykonano podstawowe badania laboratoryjne (mocznik, potas, sód, wapń, fosforany, parathormon, stężenie hemoglobiny) (tabela 1). Żaden z pacjentów nie przyjmował leków wpływających na ośrodkowy układ nerwowy. Ostatecznie 20 mężczyzn i 7 kobiet ukończyło wszystkie testy i pomiary w tym badaniu pilotażowym. Średni wiek to 51 lat (21–80 lat), a średni staż dializ to 2 lata. Pacjenci byli badani przez przeszkolony personel i wypełniali zestaw testów funkcji poznawczych przed sesją hemodializy: MOCA oraz dodatkowo wielodomenową baterię oceny funkcji poznawczych firmy CogniFit, która jest komercyjną aplikacją internetową i przykładem Comp-Based-CAT. CogniFit zawiera zadania wizualne, słuchowe i intermodalne, w tym łamigłówki, rozwiązywanie problemów i gry na czas reakcji. Test CogniFit został zrealizowany za pomocą aplikacji mobilnej zainstalowanej na tablecie (Galaxy Tab A6, Samsung electronics, Korea). Wszyscy pacjenci przed badaniem potrafili obsługiwać urządzenia mobilne (tablety, smartfony). Ze względu na konieczność używania obu rąk do wykonywania niektórych czynności, u pacjentów z przetoką dializacyjną nie byłoby możliwe wykonanie testu podczas sesji dializacyjnej. Jak walidowany kwestionariusz oceniający funkcje poznawcze wybrano MOCA. Spośród dostępnych testów funkcji poznawczych ten odznacza się najwyższą precyzją i dużą czułością w grupie pacjentów hemodializowanych. Niedawny przegląd danych bibliotecznych Cochrane'a również podkreślił dokładność testu MoCA w wykrywaniu demencji (przy ustalonym punkcie odcięcia).

Z metod badania wybrano pomiar wysycenia tlenem (rSO₂) płatów czołowych mózgu (system INVOS 5100c) oraz surogat sztywności naczyń – prędkość fali tętna -PWV (Mobil-O-Graph, IEM GmbH, Stolberg, Niemcy). System INVOS 5100c wykorzystuje spektroskopię w bliskiej podczerwieni do nieinwazyjnej oceny utlenowania mózgu. Mobil-O-Graph wykorzystuje metody oscylometryczne, wykrywając dane z mankietu podczas napelniania i przekształcając je za pomocą opatentowanych algorytmów w celu oszacowania PWV. Pomiarów dokonywano na prawym ramieniu lub przeciwnie do przetoki tętniczo-

żylnej. Rozmiar mankietu został dobrany odpowiednio do obwodu ramienia (dostępne 2 rozmiary: 24-34 cm i 32-42 cm). Gromadzono również dane kliniczne i laboratoryjne. Odnotowano zachowanie pacjentów podczas zabiegów dializy: bierne (spanie, oglądanie telewizji) lub aktywne (czytanie, rozwiązywanie krzyżówek, gry elektroniczne). Dla każdego pacjenta obliczono wskaźnik współchorobowości CCI (Charlson Comorbidity Index), który jest walidowanym narzędziem do oceny 10-letniej śmiertelności na podstawie danych dotyczących zachorowalności pacjentów. Poziomy aktywności fizycznej mierzono za pomocą szybkiej oceny aktywności fizycznej (RAPA), samodzielnego kwestionariusza składającego się z dziewięciu pytań binarnych (odpowieź tak lub nie) przedstawionych tekstowo i graficznie.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów

	Średnia	Mediana (IQR)/%
Wiek	51.3	53 (34; 68)
BMI	25.5	24.5 (21.5; 32)
Staż dializ	2.37	2 (0.5; 3)
Palenie papierosów	13	48%
Cukrzyca	6	22.20%
Nadciśnienie tętnicze	16	59.20%
Hemoglobina g/dL	10.7	10.2 (9.6; 11.1)
Mocznik mg/dL	130	134 (78; 175)
Potas mmol/L	5.5	5.69 (3.6; 6.1)
Sód mmol/L	138	140 (131; 145)
Wapń mg/dL	8.9	8.7 (7.3; 12.1)
Fosfor mg/L	6.3	5.9 (3.1; 10.8)
Parathormon pg/mL	829	857 (30; 1547)
Diureza (>500 mL)	12	44.40%
Charlson Comorbidity Index (CCI)	4.6	5 (2; 7)
rSO2 front P **	57%	59 (49; 56)
rSO2 front L	54%	53 (49; 66)
MoCA	25.7	28 (23; 29)
RAPA	2.8	3 (0; 6)
Cognifit łączny wynik	312.7	321 (212; 371)

W kolejnym badaniu przekrojowym zbadano 140 pacjentów, których podzielono na 3 grupy: 37 pacjentów hemodializowanych, którzy byli poddawani hemodializie przez ponad 6 miesięcy (grupa HD); 51 biorców przeszczepu nerki ze stabilną funkcją przeszczepu >1 miesiąca (grupa KTx); i 52 pacjentów w CKD G3-4 (szybkość przesączania kłębuszkowego [GFR], 59-16 ml/min). Grupy były porównywalne statystycznie pod względem wieku, płci,

wskaźnika masy ciała oraz rozpoznania nadciśnienia tętniczego i cukrzycy ($P > 0,05$). Dla każdego pacjenta obliczono również wskaźnik Charlsona (CCI). Szczegółową charakterystykę demograficzną grup przedstawiono w Tabeli 2. Średni czas od przeszczepu wynosił 32 (zakres od 3 do 54) miesięcy. Sztywność tętnic oceniano za pomocą monitora ciśnienia krwi i tętna Mobil-O-Graph Pomiarów dokonywano na prawym ramieniu lub przeciwstronnie do przetoki tętniczo-żylniej. Rozmiar mankietu został dobrany odpowiednio do obwodu ramienia (dostępne 2 rozmiary: 24-34 cm i 32-42 cm). Sztywność tętnic oceniano 3 krotnie, a następnie obliczono średnią z pomiarów.

Tabela 2. Charakterystyka Grupy

Parametr	HD	KTx	CKD 3-4
Średni wiek, lata	57	53	51
Płeć, Mężczyzna/Kobieta	19/18	23/28	28/24
BMI, kg/m ²	27	26	26
Nadciśnienie tętnicze tak/nie	29/8	40/11	41/11
Cukrzyca, tak/nie	7/30	12/39	12/40
Staż dializ, lata	2.7	2.2	-
Średni eGFR, mL/min/1.73m ²	7.2	36.8	35.8

3.5 Podsumowanie wyników

3.5.a Przegląd systematyczny

Wyniki zidentyfikowanych badań zostały podzielone na grupy: markery procesu zapalnego i uszkodzenia komórek, toksyny mocznicowe, zaburzenia związane ze schyłkową niewydolnością nerek, ogólnoustrojowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, fluktuacje mózgowego przepływu krwi związane z sesjami dializy oraz inne niesklasyfikowane nigdzie indziej. Znalezione czynniki ryzyka przedstawiono w tabelach 3., 4., 5., 6., 7. Jako ostateczny rezultat przeglądu systematycznego zaproponowano autorski podział czynników ryzyka upośledzenia funkcji poznawczych u chorych hemodializowanych (Rysunek 1.).

Tabela 3. Czynniki związane z procesem zapalnym oraz uszkodzeniem komórek.

Zidentyfikowane czynniki ryzyka	Metoda oceny funkcji poznawczych
Białko wiążące wapń B (S100B); Poziom S100B niezależny predyktor CI (cut-off wartości przewidywania CI wynosiły 36,1 pg/ml).	MMSE
Marker obrotu kostnego RANKL (aktywator receptora czynnika jądrowego-kappa B	MoCA scale Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI)

ligand) związany z lepszą funkcją poznawczą. MoCA ($\beta = 1,14$, 95% CI 0,17 do 2,11) i CASI ($\beta = 3,06$, 95% CI 0,24 do 5,88).	
Biomarkery śródbłonkowe: syndekan-1, ICAM-1) i angiopoetyna-2 (AGPT2)	Cambridge Cognitive Examination MMSE
Neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF), ilość płytek krwi	MMSE MoCA scale
Niski poziom insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1)	MMSE
Czynnik wzrostu fibroblastów (FGF-23) powiązany z gorszym wynikiem w złożonym teście pamięci	Wechsler Memory Scale-III, Word List Learning Subtest, Wechsler Adult Intelligence Scale-III, Block Design and Digit Symbol-Coding Subtests, Trail Making Tests A and B

Tabela 4. Czynniki związane z obecnością toksyn mocznicowych

Poziom kwasu moczowego ($r = -0,307$, $p = 0,014$).	MMSE
Kwas indolo-3-octowy (IAA) koreluje z niskim wynikiem MMSE ($\beta = -0,90$) i CASI ($\beta = -3,29$).	MMSE MoCA CASI
Poziom krążącego wolnego siarczanu indoksyłu były ujemnie związane z wynikami MMSE ($\beta = -0,62$) i wynikami CASI ($\beta = -1,97$).	MMSE CASI
4-hydroksyfenylooctan (RR = 1,16), hippuran (RR = 1,24), fenyloacetyloglutamina (RR = 1,39), prolilo-hydroksyprolina (RR = 1,20)	Trail Making Test Part B Digit Symbol Substitution Test
Hiponatremia	Patient Health Questionnaire Perceived Deficit Questionnaire-5 Modified Mini-Mental State (3MS) Trail Making Test A and B
Stężenie fosforu w osoczu (>6 mg/dl, $p = 0,034$), nieoptymalna dializa (Kt/V $< 1, 2$, $p = 0,023$) i hiponatremia (Na < 135 mEq/l, $p = 0,001$)	
Zaburzenia związane z ESRD	
Poziomy witaminy D-25(OH) korelowały z funkcjami wykonawczymi ($\beta = 0,16$; $p < 0,05$), ale nie z testami oceny pamięci.	MMSE, Wechsler Memory Scale-III (WMS-III), Word List Learning Subtest Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III) Block Design and Digit Symbol-Coding subtests Trail Making Test A and B
Anemia - wzrost wartości Hb poprawiał funkcje poznawcze oraz korelował z przepływem krwi w tętnicy mózgowej.	MMSE
Pacjenci otrzymujący EPO mieli o 39% mniejsze ryzyko wystąpienia ogólnej demencji niż pacjenci z grupy nie otrzymującej EPO. Ryzyko demencji było dodatkowo zmniejszone u pacjentów z HD leczonych EPO w połączeniu z żelazem.	Dane Kliniczne

Tabela 5. Czynniki związane z układem sercowo-naczyniowym

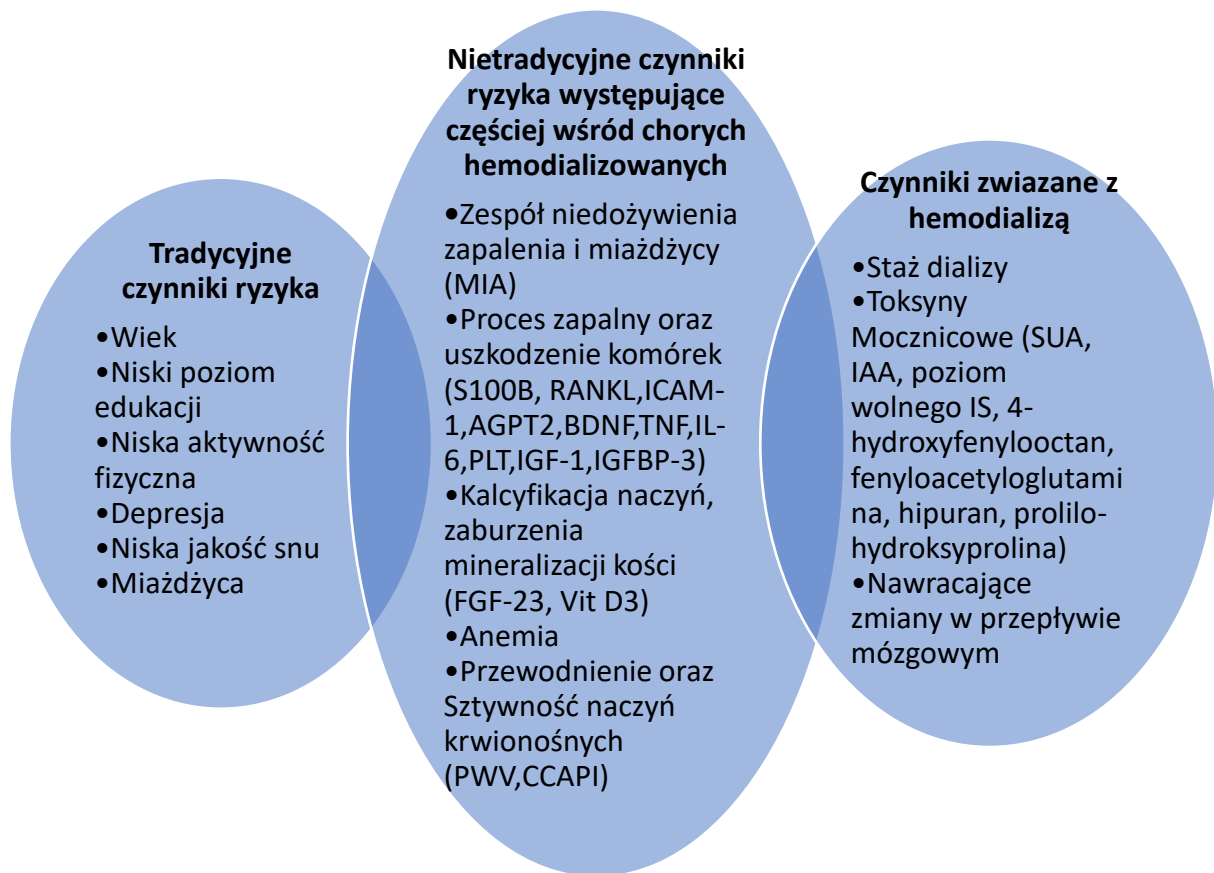
Wskaźnik kostka-ramię ABI < 0,9 wykazał związek z wynikiem MoCA ($\beta = 0,62$, $p = 0,011$) i wynikiem CASI ($\beta = 1,43$, $p = 0,026$). Surogat sztywności tętnic — baPWV wykazał ujemną korelację z CASI ($\beta = -0,70$, $p = 0,009$).	MoCA CASI
PWV związane z gorszymi wynikami MMSE ($\beta = -0,36$, $p = 0,001$), wynikami MiniCog ($\beta = -0,26$, $p = 0,02$). Wartość PWV była istotnie związana z TMTA, ale nie z TMTB.	MMSE, Part A (TMTA) and Part B (TMTB) Mini-Cog Test
Maksymalna ortostatyczna ciśnienie ujemnie skorelowane z pamięcią krótkotrwałą ($\beta = -0,05$, $p = 0,029$) i długotrwałą ($\beta = -0,05$, $p = 0,035$)	MoCA Auditory Verbal Learning Test (AVLT)
Wskaźnik pulsacji tętnicy szyjnej wspólnej (CCAPI) korelował z utrzymanie uwagi ($\beta = -0,36$, $p = 0,01$).	MoCA
Czynność lewej komory (LVEF) ($\beta = 0,87$, $p = 0,022$).	MMSE

Tabela 6. Czynniki związane z wahaniami przepływu krwi w mózgu

Występowanie hiperintensywności istoty białej (WMH) w obrazowaniu rezonansem magnetycznym było istotnie wyższe u pacjentów z HD niż u osób zdrowych ($p < 0,01$).	WMH (white matter hyperintensities) on MRI is known CI risk factor in the general population
Spadek średniej prędkości przepływu w tętnicach mózgowych (MFV) był skorelowany z śróddializacyjnym spadkiem funkcji poznawczych ($p < 0,01$).	National Institute of Neurologic Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Neuropsychological Battery
Zmniejszone regionalnego nasycenia żył mózgowych tlenem (SvO) dwóch obustronnych korowych, wzgórzowych, przegrodowych regionów podstawnych.	MMSE MoCA
Wartości utlenowania mózgu (rSO ₂) ($p = 0,007$).	MoCA

Tabela 7. Inne niesklasyfikowane nigdzie indziej czynniki

Poziom wykształcenia (OR 2,234), spKt/V (OR 1,982), ciśnienie rozkurczowe po dializie (OR 1,982).	MoCA
Status społeczno-ekonomiczny ($\chi^2 = 81,13$, $df = 48$, $p = 0,002$), poziom wykształcenia ($\chi^2 = 29,78$, $df = 8$, $p = 0,000$), pamięć ($\chi^2 = 31,7$, $df = 12$, $p = 0,002$), staż dializ ($r = -0,411$, $p = 0,003$), depresja ($r = -0,721$, $p < 0,01$).	MoCA Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)
Ilość lat nauki ($r = 0,52$, $p \leq 0,001$), staż dializ ($r = 0,26$, $p \leq 0,001$).	Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R)
Jakość snu (OR 10.709 $p = 0.002$)	British Columbia Cognitive Complaints Inventory



Rysunek 1. Podział czynników ryzyka upośledzenia zdolności poznawczych u chorych hemodializowanych

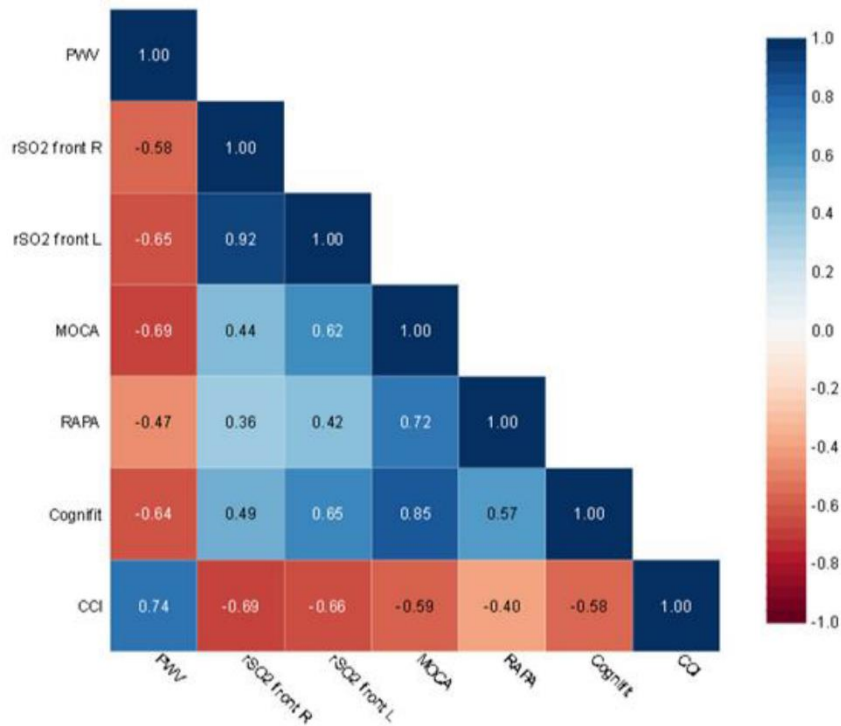
3.5.b Wpływ nawyków prozdrowotnych na funkcje poznawcze w grupie pacjentów hemodializowanych

Charakterystykę pacjentów oraz zmierzone wyniki przedstawiono w Tabeli 1. w podrozdziale Materiał i Metody. Mediana wyniku MoCA wynosiła 28 (IQR 23;29). Całkowity wynik CompBased-CAT wynosił 321 (IQR 212; 371).

W analizie jednoczynnikowej

Wyniki MoCA w analizie jednoczynnikowej korelują z rSO₂ front R ($r = 0,44$, $p = 0,02$), rSO₂ front L ($r = 0,62$, $p = 0,001$), PWV ($r = -0,69$, $p = 0,0001$), CCI ($r = -0,59$, $p = 0,001$), RAPA ($r = 0,72$, $p = 0,0001$). Stwierdzono istotne statystycznie korelacje między wynikiem

CompBased-CAT a rSO2 front R ($r = 0,49$, $p = 0,009$), rSO2 front L ($r = 0,65$, $p = 0,0001$), PWV ($r = -0,64$, $p = 0,0001$), CCI ($r = -0,58$, $p = 0,002$), RAPA ($r = 0,56$, $p = 0,002$). Zarówno w przypadku korelacji z MoCA jak i Cognifit rSO2 front R nie osiągnął wymaganej mocy testowej. Dodatkowo wynik CompBased-CAT koreluje z MoCA ($r = 0,85$, $p = 0,0001$). Wzajemne zależności między parametrami przedstawiono w macierzy korelacji (Rysnek 2.)



Rysunek 2. Macierz korelacji

Ponadto pacjenci, którzy aktywnie spędzają czas na dializach i korzystają z mediów społecznościowych uzyskują wyższe wyniki w testach CompBased-CAT i MOCA (CompBased-CAT: 386 vs. 233, $p = 0,0002$; MOCA: 28,6 vs. 24,7, $p = 0,0002$; aktywni vs. mało aktywni), (CompBased-CAT: 352 vs. 255, $p = 0,03$; MOCA: 27,8 vs. 25,2, $p = 0,026$; użytkownicy vs. użytkownicy niebędący użytkownikami mediów). Wyraźnie wyższe wyniki w teście CompBased-CAT uzyskują osoby niepalące (370 vs. 250, $p = 0,006$, odpowiednio osoby niepalące vs. palące); jednak w przypadku testu MoCA różnica nie była istotna statystycznie (27,7 vs. 25,7, $p = 0,09$). Nie stwierdzono korelacji między wynikami testów poznawczych a stężeniem mocznika, potasu, sodu, fosforanów, wapnia i hemoglobiny przed dializami. Ponadto palacze wykazywali również zwiększoną sztywność naczyń (średnia PWV 8,9 vs. 6,9, $p = 0,04$) oraz mniejszą aktywność fizyczną skorelowaną ze zwiększoną PWV ($r = -0,47$, $p = 0,014$).

Analiza wieloczynnikowa

Wyniki wielokrotnej regresji liniowej wskazują, że istnieje bardzo silny zbiorowy efekt między PWV, RAPA i MOCA ($F = 25,76$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,68$, $R^2_{adj} = 0,66$). Wieloczynnikowa analiza tych samych parametrów za pomocą CompBased-CAT potwierdza ich korelację z funkcjami poznawczymi ($F = 12,03$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,5$, $R^2_{adj} = 0,46$). Ponadto wykazano korelację między rSO₂ front L, RAPA a funkcjami poznawczymi MOCA ($F = 21,63$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,64$, $R^2_{adj} = 0,61$) i CompBased-CAT ($F = 13,15$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,52$, $R^2_{adj} = 0,48$). W modelach wielokrotnej regresji liniowej moc testu wynosiła powyżej 0,8. Nie znaleziono innych korelacji przy użyciu modelu wielowymiarowego.

3.5.c Sztywność tętnic oceniana metodą oscylometryczną u pacjentów po przeszczepie nerki, pacjentów przed dializą i pacjentów dializowanych

Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanych jest przedstawiona w Tabeli 2. w podrozdziale Materiał i Metody. Pacjenci poddawani hemodializie wykazywali najwyższą PWV (9,4 m/s), podczas gdy biorcy KTx i CKD G3-4 wykazywali znacznie niższą PWV (odpowiednio 8,4 m/s i 7,9 m/s). Różnica między KTx a CKD G3-4 nie była znacząca statystycznie. Sztywność małych tętnic oceniana za pomocą AIx@75 była wyższa w grupie HD (27,1) i KTx (25,6) niż w CKD w stadium 3/4 (17,8) (tabela 8). AIx@75 był porównywalny między grupą HD i KTx. Średni wskaźnik CCI wyniósł 7,5 (zakres 2-14) w grupie HD, 5,5 (zakres 2-10) w grupie KTx i 5,95 (zakres 2-12) w CKD G3-4. Analiza korelacji wykazała ujemną wartość $r -0,5$ ($P < 0,05$) między PWV a GFR w grupie KTx. Ponadto potwierdzono dodatnią korelację między PWV a CCI. Stwierdzono brak istotnej korelacji pomiędzy przyjmowanymi przez pacjentów lekami a surogatami sztywności tętnic.

Tabela 8. Podsumowanie wyników dotyczących sztywności tętnic.

Sztywność naczyń	HD	KTX	CKD 3/4	Mann-Whitney U Test
Duże naczynia				
PWV, m/s, średnia	9.4 (4.4-	8.4 (5.2-	7.9 (4.9-	(HD vs CKD 3-4) .002
(zakres)	15.6)	10.9)	13.4)	(HD vs KTx) .024
				(KTx vs CKD 3-4) .23
Małe naczynia				
AIx@75, średnia	27.1 (4-49)	25.6 (4-	17.8 (0-	(HD vs CKD 3-4) .001
(zakres)		48)	48)	(HD vs KTx) .63
				(KTx vs CKD 3-4) .004

3.6 Etyka

Projektowane badania wykonywane u pacjentów zostały zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu - Nr. KB-645/2018. Badania przeprowadzono przestrzegając zasad Good Clinical Practice oraz zasad Deklaracji Helsińskiej Światowego Stowarzyszenia Lekarzy przyjętą przez 18 Zgromadzenie Ogólne Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (WMA), w Helsinkach w czerwcu 1964 r., a zmienionej przez 64 Zgromadzenie Ogólne WMA, w Brazylii w październiku 2013 r. Badania zostały przeprowadzone z zachowaniem anonimowości uzyskanych danych.

3.7 Wnioski

- Analiza danych literaturowych pozwoliła na wyodrębnienie i podziału czynników ryzyka upośledzenia funkcji poznawczych wskazując na pewne możliwości modyfikacji/monitorowania w grupie chorych dializowanych.
- Wykazano udział zwiększonej sztywności naczyń oraz gorszej saturacji płatów czołowych w nasileniu zaburzeń funkcji poznawczych w grupie hemodializowanych
- Dobre nawyki prozdrowotne, takie jak aktywność fizyczna, aktywność umysłowa podczas dializy, niepalenie papierosów są ważnymi czynnikami wpływającymi na lepsze zdolności poznawcze.
- Wykazano użyteczność nowoczesnej formy komputerowej oceny zdolności poznawczych (aplikacja Cognifit); narzędzie typu CompBased-CAT dobrze koreluje z kwestionariuszem MOCA w grupie chorych hemodializowanych.
- Wykazano, iż osoby hemodializowane mają najwyższe ryzyko sercowo-naczyniowe wśród pacjentów z PCHN w ocenie sztywności naczyń krwionośnych, co wykazano w analizie porównawczej grup PCHN vs HD vs KTx.

4. Artykuł pierwszy



Review

Cognitive Impairment in End Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis: Markers and Risk Factors

Piotr Olczyk , Mariusz Kuztal * , Tomasz Gołębiowski , Krzysztof Letachowicz and Magdalena Krajewska

Department of Nephrology and Transplantation Medicine, Wrocław Medical University, Borowska 213, 50-556 Wrocław, Poland; ol.piotr1994@gmail.com (P.O.); tomasz.golebiowski@umw.edu.pl (T.G.); krzysztof.letachowicz@umw.edu.pl (K.L.); magdalena.krajewska@umw.edu.pl (M.K.)

* Correspondence: mariusz.kuztal@umw.edu.pl; Tel.: +48-71733-2500

Abstract: (1) Background: Cognitive impairment (CI) is common in chronic kidney disease (CKD) and patients treated with hemodialysis. (2) Methods: The systematic review was prepared following the PRISMA statement (2013). The biomedical electronic databases MEDLINE and SCOPUS were searched. (3) Results: out of 1093 studies, only 30, which met problem and population criteria, were included in this review. The risk factors for CI can be divided into three groups: traditional risk factors (present in the general population), factors related to dialysis sessions, and nontraditional risk factors occurring more frequently in the HD group. (4) Conclusions: the methods of counteracting CI effective in the general population should also be effective in HD patients. However, there is a need to develop unique anti-CI approaches targeting specific HD risk factors, i.e., modified hemodialysis parameters stabilizing cerebral saturation and blood flow.

Keywords: renal replacement therapy; cognition; dementia; cardiovascular; dialysis; cerebral blood flow; brain saturation



Citation: Olczyk, P.; Kuztal, M.; Gołębiowski, T.; Letachowicz, K.; Krajewska, M. Cognitive Impairment in End Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis: Markers and Risk Factors. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 2389. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042389>

Received: 19 December 2021

Accepted: 15 February 2022

Published: 18 February 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The incidence of end-stage renal disease (ESRD) requiring dialysis continued to rise and reached 554,038 in 2018 in the US. In 2018, 124,500 new ESRD cases were registered, compared to 131,636 in the previous year. The number of dialysis patients on the kidney transplant waiting list as of 31 December 2017, was 75,745 applicants, 85% of whom were waiting for their first kidney transplant. Spending on ESRD patients was USD 35.9 billion, which is 7.2% of all claims paid by Medicare on the service fee system [1]. This group is exposed to many hemodialysis side effects, such as progressive cardiovascular damage, calcium-phosphorus disorders, accelerated dementia, and cognitive decline. A significant deterioration of cognitive function in hemodialysis patients is also observed in non-elderly patients in numerous studies [2,3], which was also identified as an independent risk factor increasing mortality [4]. Cognitive impairment is common in chronic kidney disease and in patients treated with dialysis. Patients treated with hemodialysis perform worse than the general population on tests of global cognition, attention and orientation, concept formation and reasoning, construction and motor performance, executive functioning, language, and memory [2]. During hemodialysis, there are significant changes in the circulatory system. The reason for this is the loss of water, both in the ultrafiltration process and from migration to tissues from blood vessels. This leads to a decrease in blood volume and an increase in its density and viscosity. Peripheral resistance is also increasing. All of these changes cause impairment of tissue blood supply, including the central nervous system [5]. A systematic review of risk factors in this group of patients was prepared, taking into account the importance of cognitive impairment in hemodialysis patients.

2. Materials and Methods

The systematic review was created using the “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis” (PRISMA, 2013). Furthermore, with the assistance of a professional health science librarian at the authors’ university, biomedical electronic databases such as SCOPUS and MEDLINE were searched. Figure 1 depicts a flow diagram outlining the literature search strategies. To identify relevant search terms, preliminary database searches were performed with the search terms (cognitive or cognition or cognitive decline or cognitive impairment) AND (hemodialysis). The systematic review includes works published 10 years prior to 30 April 2021. The PICO algorithm was used to establish the criteria for including papers in the review. The following standards were devised: P (population)—adult hemodialysis patient with cognitive impairment; I (Intervention)—there is no intervention; C (Comparison)—with a healthy population or a hemodialysis patient who does not have cognitive impairment; O (Outcome)—the statistical relationship that exists between cognitive decline and a specific factor. The terms “Alzheimer’s disease” and “dementia” were not included as search terms because the current study focused on cognitive impairment in hemodialysis patients, which is mostly a mild cognitive disorder and is thought to differ from dementia or Alzheimer’s disease in terms of risk factors or correlates. Excluded studies met the following criteria: (1) animal model studies; (2) studies with insufficient statistical data; (3) review studies; (4) abstract-only studies; (5) qualitative studies; (6) case reports; or (7) gray literature studies (theses, conference proceedings, grant or technical reports). Two scientists searched the databases, and an experienced work supervisor clarified any doubts about whether a particular piece of work was included in the review.

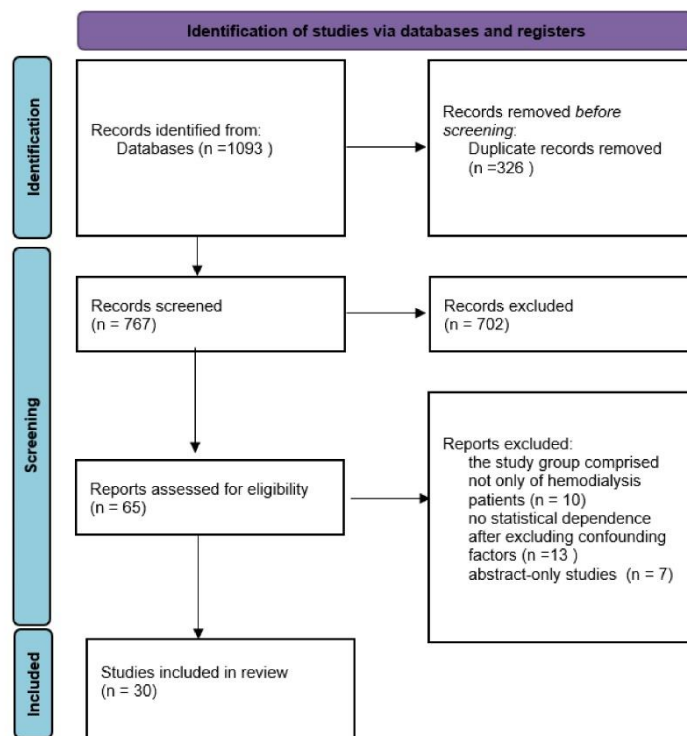


Figure 1. A flow diagram outlining the literature search strategies.

3. Results

Findings from identified studies were classified as markers of the inflammatory process and cell damage, markers of uremic toxins, disorders associated with ESRD, systemic cardiovascular risk factors, fluctuations in cerebral blood flow associated with dialysis sessions, and unclassified lifestyle and socioeconomic factors.

3.1. Markers Related to the Inflammatory Process and Cell Damage

Table 1 displays markers associated with the inflammatory process or cell damage in dialysis patients.

S100B is one of the markers associated with CI in HD patients. It is a calcium-binding protein that is found in Schwann cells, astrocytes, and glial cells. Multiple logistic regression analyses in the cited study revealed that serum S100B level was a statistically significant independent predictor of CI [6].

The OPG/RANK/RANKL system is important in skeletal health and bone biology, as well as in other tissues such as the lungs, brain, and heart [7,8]. It is also linked to the pathophysiology of cardiovascular disorders with a vascular component, such as diabetes and atherosclerosis [9]. In HD patients, a link was discovered between serum log-transformed RANKL levels and cognitive function tests (MoCA and CASI) [10].

Many studies conducted in general population suggest an association between cognitive functions and markers of endothelial damage [11]. Endothelial cells express, among others, intracellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM1) or Syndecan-1. Syndecan-1, ICAM-1, and angiopoietin-2 (AGPT2) were found to be associated with CI in a study by Freire de Medeiros [12]. However, AGPT2 was found to have the strongest association with cognitive function ($r = -0.316$, $p = 0.001$). In stressed endothelial cells, angiopoietin-2 acts as an autocrine protective factor. High AGPT2 levels in CKD patients (particularly in G5) are associated with vascular stress due to abnormal fluid status and play a role in fluid distribution and accumulation.

Because CI is associated with cardiovascular mortality and vascular factors play a significant role in neurodegenerative disease, more research with endothelial damage markers is warranted.

The following study looked at the relationship between brain-derived neurotrophic factor (BDNF), inflammatory cytokines (TNF-, IL-6), fibroblast growth factor (FGF)-23 and its co-receptor -klotho, and platelet (PLT) count in HD patients. TNF-, BDNF, and blood PLT levels, as well as IL-6, were found to have statistically significant relationships [13]. BDNF is a protein that is distributed and synthesized in the nervous system (CNS). Furthermore, it is important in the differentiation, survival, and growth of neurons during CNS development [14,15]. Furthermore, inflammatory cytokines play an important role in the pathogenesis of hemodialysis-related side effects associated with brain diseases [16–18]. This study found that IL-6 and TNF- levels increased significantly in HD patients. Their levels differed significantly between the control and MCD groups.

According to the research, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) can be used as a modern biomarker to assess cognitive functioning in HD patients. The data revealed a statistically significant difference in IGF-1 levels among all three groups (severe CI, moderate CI, and no CI) [19]. Furthermore, increased serum IGF-1 levels may lower the risk of developing dementia, as IGF-1 is involved in the removal of beta amyloid from the brain. As a result, it can be assigned a beneficial role in cognitive function improvement [20].

The next marker under consideration is fibroblast growth factor-23 (FGF-23), whose level is elevated in HD patients and is linked to left ventricular hypertrophy and increased mortality [21,22]. Furthermore, the presence of FGF-23 in the brain has been demonstrated [23,24]. In another study, elevated levels of FGF23 were linked to memory deterioration as measured by composite memory scores. This suggests that in HD patients, this marker may contribute to CI [25].

3.2. Markers Related to Uremic Toxins

Among uremic markers, serum uric acid (SUA) has been linked to CI. Some studies found that a higher level of SUA was associated with poorer cognitive function [26,27], while others found that it was beneficial [28,29], which could be related to uric acid antioxidant and oxidant function in neurons [30]. A study on chronic hemodialysis patients found a negative correlation between SUA and MMSE scores ($r = -0.307$, $p = 0.014$), which was independent of clinical and demographic factors [31].

The next marker, indole-3-acetic acid (IAA), is a uremic solute that is protein-bound. IAA was found to be responsible for the activation of the AhR/p38MAPK/NF- κ B inflammatory pathway in human endothelial cells, which resulted in increased ROS production, stimulation of cyclooxygenase-2, and tissue factor expression [32]. It is also known that oxidative stress and nervous system inflammation contribute to neurodegeneration [33]. Furthermore, both studies [34,35] discovered a link between IAA and cognitive impairment in HD patients.

Another study used metabolic profiling to identify uremic metabolites associated with impaired executive function in two groups of patients receiving maintenance dialysis. Executive function impairment has been linked to four metabolites: prolyl-hydroxyproline, phenylacetylglutamine, 4-hydroxyphenylacetate, and hippurate [36].

Hyponatremia is another marker associated with CI in HD patients, according to the literature. However, it is not a common abnormality associated with renal failure. In this difficult patient population, it is more frequently associated with other comorbidities (e.g., heart failure, dementia disorders). Significant correlations were discovered between CI, depression symptoms, and serum sodium levels. Furthermore, such differences have been observed in hyponatraemia of any severity (moderate to severe) [37]. The following study discovered a link between impaired functional status and mild chronic hyponatremia [38]. One possible explanation is that uremia can cause neuronal damage, which can lead to cognitive decline and lower serum sodium levels in HD patients [39]. Another theory is that hyponatremia alters the amino acids in the brain [40], which may be related to cognitive function [41].

3.3. Disorders Associated with ESRD

Several studies have confirmed the importance of vitamin D in cognitive disorders (see Table 1). Patients with renal insufficiency are known to have low vitamin D levels. Furthermore, vitamin D has been shown to play a role in neuroprotection via glial cell-derived neurotrophic factor, nitric oxide synthase, and nerve growth factor. Vitamin D appears to promote neuron survival, increase antioxidant activity, improve oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction, and reduce the effect of excitatory neurotoxins. Vitamin D also reduces amyloid precursor transcription, which prevents amyloid-beta accumulation. As a result, it is understood that a lack of Vitamin D reduces neurological function and thus the CI [42,43]. The first study found that patients with cognitive impairment were more likely to be African Americans, women, diabetics, and patients who have been on dialysis for a longer period of time. Higher levels of 25 (OH) D correlated with results in executive function tests for each SD higher level of 25 (OH) D. In the case of memory assessment tests, there was no correlation [44].

Anemia is another factor to consider, as it increases the cerebral oxygen extraction fraction in HD patients and may impair cerebral vasodilator capacity [45]. Cognitive impairment is common in ESRD and is associated with poor outcomes, and anemia in these patients can lead to cerebral ischemia, cognitive impairment, and dementia [43]. The study confirms that anemia can cause CI in patients with HD. The first study found that anemia is linked to mild to moderate cognitive impairment in people with Parkinson's disease. The results of cognitive function tests improved as the hemoglobin level increased. Furthermore, blood flow increased in the middle cerebral artery (MCA). The greatest improvement was seen in stage 3 (Hb 11.5–12.5 g/dL, 7.14–7.76 mmol/L) compared to stage 2 (Hb 10–11.5 g/dL, 6.21–7.14 mmol/L). In the case of MCA, Hb values of 11.5–12.5 g/dL

were associated with the greatest improvement in cognitive function and cerebral circulation in transcranial Doppler (TCD) testing [46]. Another retrospective study examined data from 43,906 adult HD patients using Cox's hazard ratio and regression models. EPO supplementation was associated with a 39% lower risk of developing systemic dementia compared to patients who did not receive EPO supplementation. The risk of incurable dementia (UnD) and vascular dementia (VaD) was also lower in the EPO group. Patients who received both EPO and iron preparations reaped additional benefits [47].

3.4. Cognitive Function and Systemic Cardiovascular Risk Factors

Table 1 shows studies that link CI to cardiovascular risk factors. Many studies have found that pulse wave velocity (PWV) and ankle-brachial index (ABI) are important factors associated with cognitive impairment in dialysis patients (ABI). These parameters have been validated as tools for assessing arterial health as measured by arterial stiffness. Peripheral arterial disease (PAD) has been shown to increase the risk of both cardiovascular disease [48] and cognitive impairment in the general population [49]. The studies found suggest that such a relationship exists in the group of HD patients as well. The first scientific study found that having a high PWV or a low ABI is associated with poor cognitive function in HD patients [50]. Other studies [51] support the link between PWV and cognitive impairment in hemodialysis patients. Orthostatic pressure reduction is another cardiovascular factor linked to cognitive performance. According to research, there is a link between CKD and the impairment of orthostatic pressure stabilization, specifically the orthostatic systolic function [52,53]. It is well understood that impaired renal function reduces baroreceptor sensitivity and causes autonomic dysfunction, which increases the risk of orthostatic hypotension [54,55]. According to the findings of the study, an excessive reduction in orthostatic pressure in HD patients causes memory impairment [56]. The common carotid pulsation is an indicator of cerebral microvascular microangiopathy (CCAPI). Furthermore, studies show that CCAPI correlates with cognitive function in HD patients with no history of stroke or dementia [57]. Another factor to consider is left ventricular function. CKD increases the risk of developing left ventricular hypertrophy at a young age. In the early stages of HD, 70–80 percent of patients have left ventricular hypertrophy [58,59]. Furthermore, chronic hemodialysis reduces cerebral blood flow, which may exacerbate the effects of low LVEF [60]. According to research, a mildly reduced LVEF correlates with cognitive impairment [61].

3.5. Fluctuations in Cerebral Blood Flow and Cognitive Function

Table 1 summarizes findings from studies that link CI to abnormal cerebral blood flow. It has been proposed that hemodialysis causes brain damage. It is associated with recurrent hemodynamic changes, specifically a decrease in cerebral intradialytic perfusion. Dialysis factors such as ultrafiltration volume or intradialytic hypotension could be one cause of this phenomenon [62,63]. White matter hyperintensity (WMH) is a validated marker of small vessel diseases and changes in brain structure [64]. The first of the studies presented examines the relationship between cognitive functions in HD patients and mean flow velocity in the cerebral arteries (MFV). The volume of ultrafiltrates has been linked to a decrease in MFV during HD. Furthermore, it was discovered that the decline in cognitive functions (executive functions, global functions, and verbal fluency) during dialysis was related to the decline in MFV. Furthermore, 73 HD patients were re-examined after a year. Reduced global and executive function in these patients was significantly related to the percentage of MFV decline and progression of WMH burden [65].

Another study used quantitative sensitivity mapping to assess the relationship between the results of neuropsychological tests and clinical factors with non-invasive assessment of changes in regional cerebral venous blood saturation (rSO_2) in HD patients (QSM). In HD patients, the SO_2 of bilateral thalamocortical, cortical, internal and basal, septal, and basal veins was lower than in the healthy control group (HC). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) scores were both lower

in HD patients, and the MoCA scores correlated with SO₂ levels in the brain's left internal vein. Clinical parameters such as iron levels, hematocrit, blood pressure before and after dialysis, and glucose have been shown in studies to be independent risk factors for cerebral rSO₂. According to research, cerebral rSO₂ can be considered a risk factor for cognitive disorders [66]. Another two studies used the INVOS 5100c system to assess regional saturation of the frontal lobes. The first found that HD patients with cognitive impairment had lower rSO₂ levels in the brain than patients with normal cognitive functions [67]. The second study found that changes in rSO₂ levels in the brain are significantly related to hemoglobin levels, pulse rate, and serum albumin levels [68].

All of these studies indicate that a better understanding of the causes of cerebral ischemic stroke in HD patients could help to prevent cognitive decline in this population.

Table 1. Grouped markers and risk factors of cognitive impairment in hemodialysis patients.

Correlates/Surrogates of Cognitive Impairment	Studied Population	Cognitive Impairment Assessment	Ref.
Markers Related to the Inflammatory Process and Cell Damage			
Neurobiomarker S100 calcium binding protein B (S100B); S100B level was independent predictor of CI (cut-off values for predicting CI was 36.1 pg/mL).	30 HD *	MMSE	[6]
Bone turnover marker RANKL (Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand) level linked with better cognitive function. MoCA ($\beta = 1.14$, 95% CI 0.17 to 2.11) and CASI ($\beta = 3.06$, 95% CI 0.24 to 5.88).	251 HD 37 HC **	MoCA scale Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI)	[10]
Endothelium-related biomarkers: syndecan-1, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), and angiotensin-2 (AGPT2) correlated with better CI.	216 HD	Cambridge Cognitive Examination MMSE	[12]
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and platelets count correlated with cognitive test scores.	58 HD 20 HC	MMSE MoCA scale	[13]
Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) low levels is risk factor for severe CI and dementia.	93 HD	MMSE	[19]
FGF-23 linked with worse performance on a composite memory score; FGF-23 was independently associated with a lower memory score.	263 HD	Wechsler Memory Scale-III, Word List Learning Subtest, Wechsler Adult Intelligence Scale-III, Block Design and Digit Symbol-Coding Subtests, Trail Making Tests A and B	[25]
Uremic Toxins			
Uric acid level showed negative correlation with MMSE score ($r = -0.307$, $p = 0.014$).	180 HD	MMSE	[31]
Protein-bound uremic solute—indole-3-acetic acid (IAA) serum level was associated with a poor MMSE ($\beta = -0.90$) and a poor CASI ($\beta = -3.29$).	230 HD	MMSE MoCA CASI	[34]
Circulating free indoxyl sulfate levels were negatively associated with the MMSE scores ($\beta = -0.62$) and the CASI scores ($\beta = -1.97$).	260 HD	MMSE CASI	[35]
4-hydroxyphenylacetate (RR = 1.16), hippurane (RR = 1.24), phenylacetylglutamine (RR = 1.39), prolyl-hydroxyproline (RR = 1.20) showed association with CI scores.	141 HD 180 HC	Trail Making Test Part B Digit Symbol Substitution Test	[36]
Hyponatremia correlated with symptoms of depression.	200 HD	Patient Health Questionnaire Perceived Deficit Questionnaire-5	[37]
Plasma phosphorus level (>6 mg/dL, $p = 0.034$), inadequate dialysis dose ($Kt/V < 1.2$, $p = 0.023$) and hyponatremia ($Na < 135$ mEq/L, $p = 0.001$) influenced poor executive and functional status.	56 HD	Modified Mini-Mental State (3MS) Trail Making Test A and B	[38]
Disorders Associated with ESRD			
Vitamin D—25(OH)D levels correlated with executive functions ($\beta = 0.16$; $p < 0.05$) but no with memory assessment tests.	255 HD	MMSE, Wechsler Memory Scale-III (WMS-III), Word List Learning Subtest Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III) Block Design and Digit Symbol-Coding subtests Trail Making Test A and B	[44]
Anemia correlated with CI (increase in Hb values improved cognitive functions); improvement in Hb ($p < 0.05$) correlated with cerebral artery blood flow.	120 HD	MMSE	[46]
Patients receiving EPO had a 39% lower risk of general dementia than those in the non-EPO group. The risk of dementia was further reduced in HD patients with EPO treatment in combination with iron.	43, 906 HD	Clinical data	[47]

Table 1. Cont.

Correlates/Surrogates of Cognitive Impairment	Studied Population	Cognitive Impairment Assessment	Ref.
Systemic cardiovascular risk factors			
Ankle-brachial index ABI < 0.9 showed association with the MoCA score ($\beta = 0.62, p = 0.011$) and the CASI score ($\beta = 1.43, p = 0.026$). Arterial stiffness surrogate—baPWV showed negative correlation with CASI ($\beta = -0.70, p = 0.009$).	136 HD	MoCA CASI	[50]
Pulse wave velocity (PWV) values were associated with worse MMSE scores ($\beta = -0.36, p = 0.001$), and MiniCog scores ($\beta = -0.26, p = 0.02$). PWV value was significantly associated with TMTA but not with TMTB.	72 HD	MMSE, Part A (TMTA) and Part B (TMTB) Mini-Cog Test	[51]
Maximum orthostatic systolic blood pressure reduction was independently and negatively associated with short ($\beta = -0.05, p = 0.029$) and delayed ($\beta = -0.05, p = 0.035$) recall memory in dialysis patients but not in controls.	80 HD 80 HC	MoCA Auditory Verbal Learning Test (AVLT)	[56]
Common carotid artery pulsation index (CCAPI) had an independent effect on attention retention in HD patients ($\beta = -0.36, p = 0.01$).	37 HD 18 HC	MoCA	[57]
Left ventricle function—LVEF showed inverse association with cognitive impairment ($\beta = 0.87, p = 0.022$).	72 HD	MMSE	[61]
Fluctuations in cerebral blood flow			
Marker of ischaemic cerebral small-vessel disease: prevalence of white matter hyperintensities (WMH) on magnetic resonance imaging was significantly higher in HD patients than in the healthy subjects ($p < 0.01$).	179 HD 58 HC	WMH (white matter hyperintensities) on MRI is known CI risk factor in the general population	[64]
Cerebral arterial mean flow velocity (MFV) decline was correlated with the intradialytic decline in cognitive functions, including global functions, executive functions, and verbal fluency ($p < 0.01$).	97 HD	National Institute of Neurologic Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Neuropsychological Battery	[65]
Reduced regional cerebral venous oxygen saturation (SvO) of two bilateral cortical, thalamic, septal, internal cerebral and basal regions in HD patients was significantly lower than in HC.	54 HD 54 HC	MMSE MoCA	[66]
Cerebral oxygenation (rSO2) values in HD patients was lower compared to cognitively healthy people. The relation between rSO2 and MoCA score was significant after adjustment for age and gender ($p = 0.007$).	39 HD	MoCA	[67]

* HD—group of hemodialysis patients, ** HC—group of healthy control patients, MMSE—Mini-Mental State Exam, MoCA—Montreal Cognitive Assessment.

3.6. Other Unclassified Factors

Table 2 shows additional socioeconomic and lifestyle factors. Higher levels of education are associated with lower risks of cognitive impairment and mortality in the general population. This relationship exists in the HD group as well. In this group of patients, educational level, post-dialysis blood pressure, and socioeconomic status are independent factors of CI. Another correlation that exists in both the HD group and the general population is a higher prevalence of CI in people who are depressed. The longer the hemodialysis vintage, the greater the risk of CI [69–72]. The following article discusses the connection between CI and sleep quality. A lower risk of CI is directly related to better sleep quality [73]. Physical activity is another important factor. The findings of this study suggest that encouraging dialysis patients to exercise may reduce their risk of developing CI [74].

Table 2. Other unclassified factors influencing cognitive functions.

Factors	Studied Population	CI Measures	Ref.
Factors correlating with CI were identified: Educational level (OR 2.234), spKt/V (OR 1.982), Post-dialysis diastolic blood (OR 1.982).	219 HD *	MoCA	[69]
Identified correlates: socio-economic status and global cognition score ($\chi^2 = 81.13$, $df = 48$, $p = 0.002$), education level and orientation ($\chi^2 = 29.78$, $df = 8$, $p = 0.000$), recall ($\chi^2 = 31.7$, $df = 12$, $p = 0.002$). A negative correlation was found between dialysis vintage ($r = -0.411$, $p = 0.003$), depression ($r = -0.721$, $p < 0.01$) and cognitive function.	50 HD	MoCA Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)	[70]
A positive correlations was found between cognitive function and years of education ($r = 0.52$, $p \leq 0.001$), dialysis vintage ($r = 0.26$, $p \leq 0.001$).	99 HD	Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R)	[71]
Educational level (odd ratio = 0.564, $p = 0.031$), anemia (odd ratio = 0.743; $p = 0.046$) associated with cognitive functions.	108 HD	MMSE	[72]
Sleep quality (OR 10.709 $p = 0.002$) independently associated with CI.	106 HD	British Columbia Cognitive Complaints Inventory	[73]
Less physically active patients associated with CI.	102 HD	MMSE	[74]

* HD—group of hemodialysis patients; MMSE—Mini-Mental State Exam, MoCA—Montreal Cognitive Assessment.

4. Conclusions

Many biomarkers that correlate with CI in HD patients show that the pathogenesis of these changes in this group of patients is very complicated. Furthermore, the majority of the presented relationships will need to be confirmed in future studies. More research is needed in this area to identify key risk factors. Then, knowing the primary causes can aid in the design of nonpharmacological intervention studies to reduce the risk of CI in HD patients.

The risk factors for CI can be divided into three groups based on the review: traditional risk factors (present in the general population), dialysis-related risk factors, and nontraditional risk factors that occur more frequently in the HD group. Age, education, sleep quality, and depression are all traditional risk factors (ABI 0.9). Among the HD-related factors are dialysis vintage, uremic toxins (SUA, serum IAA, free IS levels, 4-hydroxyphenylacetate, phenylacetylglutamine, hippurate, prolyl-hydroxyproline), and EPO treatment quality. The final group of risk factors includes nontraditional risk factors that are more common in ESRD and hemodialysis patients. This category includes markers related to the inflammatory process and cell damage (serum levels of S100B, RANKL, ICAM-1, AGPT2, syndecan-1 HR, BDNF, TNF, interleukin-6, PLT, IGF-1, IGFBP-3), FGF-23, anemia, 25(OH)D levels, cardiovascular risk factors (PWV, CCAPI, LVEF), mean flow velocity in the cerebral arteries, or changes in regional cerebral blood (see Figure 2). On this basis, it can be concluded that the methods for combating CI that work in the general population can also work in HD patients. However, there is a need to develop novel anti-CI strategies that target specific HD risk factors, such as modified hemodialysis parameters (continuous on-line blood pressure, UF, temperature, saturation monitoring).

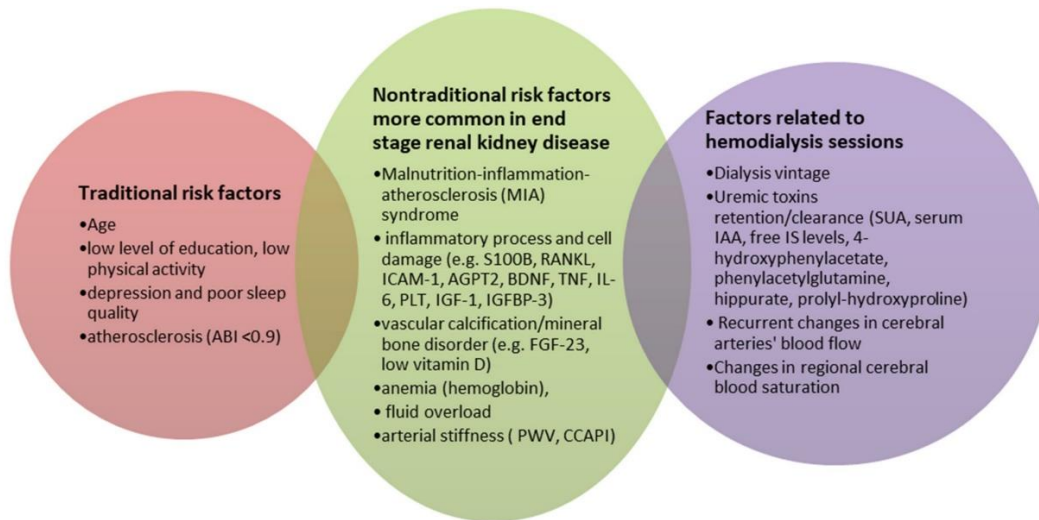


Figure 2. Risk factors for cognitive impairment in hemodialysis patients.

Author Contributions: Conceptualization, P.O. and M.K. (Mariusz Kusztal); methodology, P.O. and M.K. (Mariusz Kusztal); writing—original draft preparation, P.O., M.K. (Mariusz Kusztal), K.L. and T.G.; writing—review and editing, M.K. (Mariusz Kusztal), K.L., T.G. and M.K. (Magdalena Krajewska); supervision, M.K. (Mariusz Kusztal) and M.K. (Magdalena Krajewska). All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Research financed by the young scientists project conducted by the Wroclaw Medical University, code: STM.C160.20.068.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Johansen, K.L.; Chertow, G.M.; Foley, R.N.; Gilbertson, D.T.; Herzog, C.A.; Ishani, A.; Israni, A.K.; Ku, E.; Tamura, M.K.; Li, S.; et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* **2021**, *77*, A7–A8. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Schneider, S.M.; Malecki, A.K.; Müller, K.; Schönfeld, R.; Girndt, M.; Mohr, P.; Hiss, M.; Kielstein, H.; Jäger, K.; Kielstein, J.T. Effect of a single dialysis session on cognitive function in CKD5D patients: A prospective clinical study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2015**, *30*, 1551–1559. [\[CrossRef\]](#)
3. Pereira, A.A.; Weiner, D.E.; Scott, T.; Chandra, P.; Bluestein, R.; Griffith, J.; Sarnak, M.J. Subcortical cognitive impairment in dialysis patients. *Hemodial. Int.* **2007**, *11*, 309–314. [\[CrossRef\]](#)
4. Murray, A.M.; Knopman, D.S. Cognitive Impairment in CKD: No Longer an Occult Burden. *Am. J. Kidney Dis.* **2010**, *56*, 615–618. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Macintyre, C.W. Recurrent circulatory stress: The dark side of dialysis. *Semin. Dial.* **2010**, *23*, 449–451. [\[CrossRef\]](#)
6. Park, B.S.; Lee, H.W.; Lee, Y.J.; Park, S.; Kim, Y.W.; Kim, S.E.; Kim, I.H.; Park, J.H.; Park, K.M. Serum S100B represents a biomarker for cognitive impairment in patients with end-stage renal disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **2020**, *195*, 105902. [\[CrossRef\]](#)
7. Boyce, B.F.; Xing, L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res. Ther.* **2007**, *9* (Suppl. S1), S1. [\[CrossRef\]](#)
8. Walsh, M.C.; Choi, Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond. *Front. Immunol.* **2014**, *5*, 511. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Van Campenhout, A.; Golledge, J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis* **2009**, *204*, 321–329. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Wu, P.-H.; Lin, Y.-T.; Chen, C.-S.; Chiu, Y.-W.; Tsai, J.-C.; Kuo, P.-L.; Hsu, Y.-L.; Ljunggren, Ö.; Fellström, B.; Kuo, M.-C. Associations of Bone Turnover Markers with Cognitive Function in Patients Undergoing Hemodialysis. *Dis. Markers* **2020**, *2020*, 8641749. [\[CrossRef\]](#)

11. Martins-Filho, R.K.; Zotin, M.C.; Rodrigues, G.; Pontes-Neto, O. Biomarkers Related to Endothelial Dysfunction and Vascular Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2020**, *49*, 365–374. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. De Medeiros, C.M.M.F.; Da Silva, B.R.D.; Costa, B.G.; Sartori, V.F.; Meneses, G.C.; Bezerra, G.F.; Martins, A.M.C.; Libório, A.B. Cognitive impairment, endothelial biomarkers and mortality in maintenance haemodialysis patients: A prospective cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2020**, *35*, 1779–1785. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Zhu, B.; Jin, L.-N.; Shen, J.-Q.; Liu, J.-F.; Jiang, R.-Y.; Yang, L.; Zhang, J.; Luo, A.-L.; Miao, L.-Y.; Yang, C. Differential expression of serum biomarkers in hemodialysis patients with mild cognitive decline: A prospective single-center cohort study. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 12250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Lu, B.; Nagappan, G.; Lu, Y. BDNF and Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Dysfunction. *Inflammation* **2014**, *220*, 223–250. [[CrossRef](#)]
15. Leal, G.; Comprido, D.; Duarte, C.B. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology* **2014**, *76*, 639–656. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Viana, J.L.; Kosmadakis, G.C.; Watson, E.L.; Bevington, A.; Feehally, J.; Bishop, N.C.; Smith, A.C. Evidence for Anti-Inflammatory Effects of Exercise in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2014**, *25*, 2121–2130. [[CrossRef](#)]
17. Carlsson, A.C.; Carrero, J.-J.; Stenvinkel, P.; Bottai, M.; Barany, P.; Larsson, A.; Ärnlöv, J. Endostatin, Cathepsin S, and Cathepsin L, and Their Association with Inflammatory Markers and Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis. *Blood Purif.* **2015**, *39*, 259–265. [[CrossRef](#)]
18. Norden, D.M.; Godbout, J.P. Review: Microglia of the aged brain: Primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **2013**, *39*, 19–34. [[CrossRef](#)]
19. Prelevic, V.; Radunovic, D.; Antunovic, T.; Ratkovic, M.; Gligorovic-Bahranovic, N.; Gledovic, B.; Vujosevic, S.; Nedovic-Vukovic, M.; Basic-Jukic, N. Increased Serum Level of IGF-1 Correlates with Better Cognitive Status in End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis. *Ther. Apher. Dial.* **2018**, *22*, 118–123. [[CrossRef](#)]
20. Kurella Tamura, M.; Larive, B.; Unruh, M.L.; Stokes, J.B.; Nissenson, A.; Mehta, R.L.; Chertow, G.M.; The Frequent Hemodialysis Network Trial Group. Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: The Frequent Hemodialysis Network trials. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2010**, *5*, 1429–1438. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Gutiérrez, O.M.; Januzzi, J.L.; Isakova, T.; Laliberte, K.; Smith, K.; Collerone, G.; Sarwar, A.; Hoffmann, U.; Coglianese, E.; Christenson, R.; et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease. *Circulation* **2009**, *119*, 2545–2552. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Kirkpantur, A.; Balci, M.; Gurbuz, O.A.; Afsar, B.; Canbakan, B.; Akdemir, R.; Ayli, M.D. Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2010**, *26*, 1346–1354. [[CrossRef](#)]
23. Yamashita, T.; Yoshioka, M.; Itoh, N. Identification of a Novel Fibroblast Growth Factor, FGF-23, Preferentially Expressed in the Ventrolateral Thalamic Nucleus of the Brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *277*, 494–498. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Liu, S.; Guo, R.; Simpson, L.G.; Xiao, Z.-S.; Burnham, C.E.; Quarles, L.D. Regulation of Fibroblastic Growth Factor 23 Expression but Not Degradation by PHEX. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 37419–37426. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Drew, D.A.; Tighiouart, H.; Scott, T.M.; Lou, K.V.; Fan, L.; Shaffi, K.; Weiner, D.E.; Sarnak, M.J. FGF-23 and cognitive performance in hemodialysis patients. *Hemodial. Int.* **2014**, *18*, 78–86. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Cervellati, C.; Romani, A.; Seripa, D.; Cremonini, E.; Bosi, C.; Magon, S.; Passaro, A.; Bergamini, C.M.; Pilotto, A.; Zuliani, G. Oxidative balance, homocysteine, and uric acid levels in older patients with Late Onset Alzheimer’s Disease or Vascular Dementia. *J. Neurol. Sci.* **2014**, *337*, 156–161. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Cicero, A.F.G.; The Brisighella Heart Study Group; Desideri, G.; Grossi, G.; Urso, R.; Rosticci, M.; D’Addato, S.; Borghi, C. Serum uric acid and impaired cognitive function in a cohort of healthy young elderly: Data from the Brisighella Study. *Intern. Emerg. Med.* **2014**, *10*, 25–31. [[CrossRef](#)]
28. Al-Khateeb, E.; Althaher, A.; Al-Khateeb, M.; Al-Musawi, H.; Azzouqah, O.; Al-Shweiki, S.; Shafagoj, Y. Relation between Uric Acid and Alzheimer’s Disease in Elderly Jordanians. *J. Alzheimer’s Dis.* **2015**, *44*, 859–865. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Beydoun, M.A.; Canas, J.-A.; Dore, G.A.; Beydoun, H.A.; Rostant, O.S.; Fanelli-Kuczmarski, M.T.; Evans, M.K.; Zonderman, A.B. Serum Uric Acid and Its Association with Longitudinal Cognitive Change Among Urban Adults. *J. Alzheimer’s Dis.* **2016**, *52*, 1415–1430. [[CrossRef](#)]
30. Sautin, Y.Y.; Johnson, R.J. Uric Acid: The Oxidant-Antioxidant Paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2008**, *27*, 608–619. [[CrossRef](#)]
31. Zhang, J.; Tang, L.; Hu, J.; Wang, Y.; Xu, Y. Uric acid is associated with cognitive impairment in the elderly patients receiving maintenance hemodialysis—A two-center study. *Brain Behav.* **2020**, *10*, e01542. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Gondouin, B.; Cerini, C.; Dou, L.; Sallée, M.; Duval-Sabatier, A.; Pletinck, A.; Calaf, R.; Lacroix, R.; Jourde-Chiche, N.; Poitevin, S.; et al. Indolic uremic solutes increase tissue factor production in endothelial cells by the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Kidney Int.* **2013**, *84*, 733–744. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Hsieh, H.-L.; Yang, C.-M. Role of Redox Signaling in Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases. *BioMed Res. Int.* **2013**, *2013*, 484613. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Lin, Y.-T.; Wu, P.-H.; Lee, H.-H.; Mubanga, M.; Chen, C.-S.; Kuo, M.-C.; Chiu, Y.-W.; Kuo, P.-L.; Hwang, S.-J. Indole-3 acetic acid increased risk of impaired cognitive function in patients receiving hemodialysis. *NeuroToxicology* **2019**, *73*, 85–91. [[CrossRef](#)]

35. Lin, Y.-T.; Wu, P.-H.; Liang, S.-S.; Mubanga, M.; Yang, Y.-H.; Hsu, Y.-L.; Kuo, M.-C.; Hwang, S.-J.; Kuo, P.-L. Protein-bound uremic toxins are associated with cognitive function among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 20388. [[CrossRef](#)]
36. Tamura, M.K.; Chertow, G.M.; Depner, T.A.; Nissenson, A.R.; Schiller, B.; Mehta, R.L.; Liu, S.; Sirich, T.L. Metabolic Profiling of Impaired Cognitive Function in Patients Receiving Dialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2016**, *27*, 3780–3787. [[CrossRef](#)]
37. Fan, S.; Lin, L.; Chen, V.C.; Hsieh, C.; Hsiao, H.; McIntyre, R.S.; Iacobucci, M.; Coles, A.S.; Tsai, D.; Weng, J.; et al. Effects of Lower Past-Year Serum Sodium and Hyponatremia on Depression Symptoms and Cognitive Impairments in Patients with Hemodialysis. *Ther. Apher. Dial.* **2020**, *24*, 169–177. [[CrossRef](#)]
38. Shavit, L.; Mikeladze, I.; Torem, C.; Slotki, I. Mild hyponatremia is associated with functional and cognitive decline in chronic hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* **2014**, *82*, 313–319. [[CrossRef](#)]
39. Zyada, F.; Makar, S.H.; Abdelrahman, S.M.; Labana, A.H. Assessment of cognitive functions in children on regular hemodialysis and after renal transplantation. *Middle East Curr. Psychiatry* **2017**, *24*, 128–133. [[CrossRef](#)]
40. Massieu, L.; Montiel, T.; Robles, G.; Quesada, O. Brain amino acids during hyponatremia in vivo: Clinical observations and ex-perimental studies. *Neurochem. Res.* **2004**, *29*, 73–81. [[CrossRef](#)]
41. van de Rest, O.; van der Zwaluw, N.L.; de Groot, L.C.P.G.M. Literature review on the role of dietary protein and amino acids in cognitive functioning and cognitive decline. *Amino Acids* **2013**, *45*, 1035–1045. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Tamura, M.K.; Wadley, V.; Yaffe, K.; McClure, L.A.; Howard, G.; Go, R.; Allman, R.M.; Warnock, D.G.; McClellan, W. Kidney function and cognitive impairment in US adults: The Reasons for Geo-graphic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am. J. Kidney Dis.* **2008**, *52*, 227–234. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Murray, A.M.; Tupper, D.E.; Knopman, D.S.; Gilbertson, D.T.; Pederson, S.L.; Li, S.; Smith, G.; Hochhalter, A.K.; Collins, A.J.; Kane, R.L. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* **2006**, *67*, 216–223. [[CrossRef](#)]
44. Shaffi, K.; Tighiouart, H.; Scott, T.; Lou, K.; Drew, D.; Weiner, D.; Sarnak, M. Low 25-Hydroxyvitamin D Levels and Cognitive Impairment in Hemodialysis Patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2013**, *8*, 979–986. [[CrossRef](#)]
45. Li, H.; Wang, S.-X. Intravenous Iron Sucrose in Chinese Hemodialysis Patients with Renal Anemia. *Blood Purif.* **2008**, *26*, 151–156. [[CrossRef](#)]
46. Shaker, A.M.; Mohamed, O.M.; Mohamed, M.F.; El-Khashaba, S.O. Impact of correction of anemia in end-stage renal disease patients on cerebral circulation and cognitive functions. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* **2018**, *29*, 1333–1341. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Hung, P.-H.; Yeh, C.-C.; Sung, F.-C.; Hsiao, C.-Y.; Muo, C.-H.; Hung, K.-Y.; Tsai, K.-J. Erythropoietin prevents dementia in hemodialysis patients: A nationwide population-based study. *Aging* **2019**, *11*, 6941–6950. [[CrossRef](#)]
48. Blacher, J.; Safar, M.E.; Guerin, A.P.; Pannier, B.; Marchais, S.J.; London, G.M. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* **2003**, *63*, 1852–1860. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Guerchet, M.; Abovans, V.; Nubukpo, P.; Lacroix, P.; Clément, J.P.; Preux, P.M. Ankle-brachial index as a marker of cognitive im-pairment and dementia in general population. A systematic review. *Atherosclerosis* **2011**, *216*, 251–257. [[CrossRef](#)]
50. Wu, P.-H.; Lin, Y.-T.; Wu, P.-Y.; Huang, J.-C.; Chen, S.-C.; Chang, J.-M.; Chen, H.-C. A Low Ankle-Brachial Index and High Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Are Associated with Poor Cognitive Function in Patients Undergoing Hemodialysis. *Dis. Markers* **2019**, *2019*, 9421352. [[CrossRef](#)]
51. Tasmoc, A.; Donciu, M.; Veisa, G.; Nistor, I.; Covic, A. Increased arterial stiffness predicts cognitive impairment in hemodialysis patients. *Hemodial. Int.* **2016**, *20*, 463–472. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Fedorowski, A.; Stavenow, L.; Hedblad, B.; Berglund, G.; Nilsson, P.M.; Melander, O. Consequences of orthostatic blood pressure variability in middle-aged men (The Malmö Preventive Project). *J. Hypertens.* **2010**, *28*, 551–559. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Canney, M.; O’Connell, M.D.L.; Sexton, D.J.; O’Leary, N.; Kenny, R.A.; Little, M.A.; O’Seaghdha, C.M. Graded Association Between Kidney Function and Impaired Orthostatic Blood Pressure Stabilization in Older Adults. *J. Am. Hear. Assoc.* **2017**, *6*, e005661. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Johansson, M.; Gao, S.A.; Friberg, P.; Annerstedt, M.; Bergström, G.; Carlström, J.; Ivarsson, T.; Jensen, G.; Ljungman, S.; Mathillas, Ö.; et al. Reduced Baroreflex Effectiveness Index in Hypertensive Patients with Chronic Renal Failure. *Am. J. Hypertens.* **2005**, *18*, 995–1000. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Jassal, S.V.; Douglas, J.F.; Stout, R.W. Prevalence of central autonomic neuropathy in elderly dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* **1998**, *13*, 1702–1708. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Liu, W.; Wang, L.; Huang, X.; Yuan, C.; Li, H.; Yang, J. Orthostatic blood pressure reduction as a possible explanation for memory deficits in dialysis patients. *Hypertens. Res.* **2019**, *42*, 1049–1056. [[CrossRef](#)]
57. Post, J.B.; Morin, K.G.; Handrakis, J.P.; Rivera, D.R.; Yen, C.; Sano, M.; Spungen, A.M. Cognition may be related to arterial pulsatility index in HD patients. *Clin. Nephrol.* **2014**, *81*, 313–319. [[CrossRef](#)]
58. Bossola, M.; Tazza, L.; Vulpio, C.; Luciani, G. Reviews: Is Regression of Left Ventricular Hypertrophy in Maintenance Hemodialysis Patients Possible? *Semin. Dial.* **2008**, *21*, 422–430. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Middleton, R.J.; Parfrey, P.S.; Foley, R.N. Left Ventricular Hypertrophy in the Renal Patient. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2001**, *12*, 1079–1084. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Prohovnik, I.; Post, J.; Uribarri, J.; Lee, H.; Sandu, O.; Langhoff, E. Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2007**, *27*, 1861–1869. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

61. Bossola, M.; Laudisio, A.; Antocicco, M.; Tazza, L.; Colloca, G.; Tosato, M.; Zuccalà, G. Cognitive performance is associated with left ventricular function in older chronic hemodialysis patients: Result of a pilot study. *Aging Clin. Exp. Res.* **2014**, *26*, 445–451. [[CrossRef](#)]
62. MacEwen, C.; Sutherland, S.; Daly, J.; Pugh, C.; Tarassenko, L. Relationship between hypotension and cerebral ischemia during hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2017**, *28*, 2511–2520. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Polinder-Bos, H.A.; Garcia, D.V.; Kuipers, J.; Elting, J.W.J.; Aries, M.J.; Krijnen, W.P.; Groen, H.; Willemsen, A.T.; Van Laar, P.J.; Strijkert, F.; et al. Hemodialysis Induces an Acute Decline in Cerebral Blood Flow in Elderly Patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2018**, *29*, 1317–1325. [[CrossRef](#)]
64. Naganuma, T.; Takemoto, Y.; Shoji, T.; Shima, H.; Ishimura, E.; Okamura, M.; Nakatani, T. Factors associated with cerebral white matter hyperintensities in haemodialysis patients. *Neurology* **2012**, *17*, 561–568. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Findlay, M.D.; Dawson, J.; Dickie, D.A.; Forbes, K.P.; McGlynn, D.; Quinn, T.; Mark, P. Investigating the Relationship between Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Hemodialysis Patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2019**, *30*, 147–158. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Chai, C.; Wang, H.; Chu, Z.; Li, J.; Qian, T.; Haacke, E.M.; Xia, S.; Shen, W. Reduced regional cerebral venous oxygen saturation is a risk factor for the cognitive impairment in hemodialysis patients: A quantitative susceptibility mapping study. *Brain Imaging Behav.* **2020**, *14*, 1339–1349. [[CrossRef](#)]
67. Kovarova, L.; Valerianova, A.; Kmentova, T.; Lachmanova, J.; Hladinova, Z.; Malik, J. Low Cerebral Oxygenation Is Associated with Cognitive Impairment in Chronic Hemodialysis Patients. *Nephron* **2018**, *139*, 113–119. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Ito, K.; Ookawara, S.; Ueda, Y.; Miyazawa, H.; Uchida, T.; Kofuji, M.; Hayasaka, H.; Minato, S.; Kaneko, S.; Mutsuyoshi, Y.; et al. Cerebral oxygenation improvement is associated with hemoglobin increase after hemodialysis initiation. *Int. J. Artif. Organs* **2020**, *43*, 695–700. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Lu, R.; Xu, C.; Li, Y.; Yu, L.; Shao, X.; Xie, K.; Gu, J.; Yu, Z.; Yan, Y.; Guan, Y.; et al. The Incidence Prognosis and Risk Factors of Cognitive Impairment in Maintenance Haemodialysis Patients. *Blood Purif.* **2018**, *47*, 101–108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Joseph, S.J.; Bhandari, S.; Dutta, S. Cognitive Impairment and its Correlates in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Haemodialysis. *J. Evol. Med. Dent. Sci.* **2019**, *8*, 2818–2822. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Gesualdo, G.D.; Duarte, J.G.; Zazzetta, M.S.; Kusumota, L.; Say, K.G.; Pavarini, S.C.I.; Orlandi, F.D.S. Cognitive impairment of patients with chronic renal disease on hemodialysis and its relationship with sociodemographic and clinical characteristics. *Dement. Neuropsychol.* **2017**, *11*, 221–226. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Fadili, W.; Al Adlouni, A.; Louhab, N.; Allah, M.H.; Kissani, N.; Laouad, I. Prevalence and risk factors of cognitive dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Aging Ment. Health* **2013**, *18*, 207–211. [[CrossRef](#)]
73. Zubair, U.B.; Butt, B. Association of Quality of Sleep with Cognitive Decline Among the Patients of Chronic Kidney Disease Undergoing Haemodialysis. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* **2017**, *29*, 619–622. [[PubMed](#)]
74. Stringuetta-Belik, F.; Shiraishi, F.G.; E Silva, V.R.O.; Barretti, P.; Caramori, J.D.S.C.T.; Bóas, P.J.F.V.; Martin, L.C.; Franco, R.J.D.S. Greater level of physical activity associated with better cognitive function in hemodialysis in end stage renal disease. *J. Bras. Nefrol.* **2012**, *34*, 378–386. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

5. Artykuł drugi

Brief Report

The Influence of Healthy Habits on Cognitive Functions in a Group of Hemodialysis Patients

Piotr Olczyk , Patryk Jerzak , Krzysztof Letachowicz , Tomasz Gołębiowski , Magdalena Krajewska 
and Mariusz Kuzstal * 

Department of Nephrology and Transplantation Medicine, Wrocław Medical University, 50-367 Wrocław, Poland
* Correspondence: mariusz.kuzstal@umw.edu.pl

Abstract: (1) Background: Cognitive impairment (CI) is more prevalent in hemodialysis (HD) patients than in the general population. The purpose of this study was to examine if behavioral, clinical, and vascular variables are linked with CI in individuals with HD. (2) Methods: Initially, 47 individuals with chronic HD volunteered to participate in the trial, but only 27 patients ultimately completed the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Computerized Cognitive Assessment Tool (CompBased-CAT). We collected information on smoking, mental activities, physical activity (Rapid Assessment of Physical Activity, RAPA), and comorbidity. The oxygen saturation (rSO₂) and pulse wave velocity (PWV; IEM Mobil-O-Graph) of the frontal lobes were measured. (3) Results: Significant associations were discovered between MoCA and rSO₂ ($r = 0.44$, $p = 0.02$ and $r = 0.62$, $p = 0.001$, right/left, respectively), PWV ($r = -0.69$, $p = 0.0001$), CCI ($r = 0.59$, $p = 0.001$), and RAPA ($r = 0.72$, $p = 0.0001$). Those who actively occupied their time during dialysis and non-smokers achieved higher cognitive exam results. A multivariate regression study demonstrated that physical activity (RAPA) and PWV had separate effects on cognitive performance. (4) Conclusions: Cognitive skills are related to inter-dialysis healthy habits (physical activity, smoking) and intra-dialysis activities (tasks and mind games). Arterial stiffness, oxygenation of the frontal lobes, and CCI were linked with CI.

Keywords: hemodialysis; cognitive functions; risk factors



Citation: Olczyk, P.; Jerzak, P.; Letachowicz, K.; Gołębiowski, T.; Krajewska, M.; Kuzstal, M. The Influence of Healthy Habits on Cognitive Functions in a Group of Hemodialysis Patients. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 2042. <https://doi.org/10.3390/jcm12052042>

Academic Editors: Shuzo Kobayashi and Takayasu Ohtake

Received: 1 February 2023

Revised: 24 February 2023

Accepted: 27 February 2023

Published: 4 March 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The prevalence of treated end-stage kidney disease (ESKD) has increased worldwide, likely due to improving ESKD survival, population demographic shifts and increasing access to dialysis programs in countries with growing economies. The unadjusted 5-year survival of ESKD patients on kidney replacement therapy was 41% in the USA, 48% in Europe, and 60% in Japan [1]. Hemodialysis is the most common modality of kidney replacement therapy. In 2020, approximately 786,000 people in the United States had ESKD, 71% of whom were dialysed [2]. Reduced quality of life, especially in the area of mental health, is still the subject of research in this group of patients.

Mild cognitive impairment (MCI) is found in 30% to 60% of the overall population of dialysis patients, and it involves persistent cognitive impairment and behavioural disturbances. One of the hypotheses regarding how chronic kidney disease (CKD) affects cognitive impairment is vascular damage in conjunction with malnutrition or inflammation. Moreover, compelling evidence demonstrates a decline in cerebral mean flow velocity and white matter hyperintensities with hemodialysis.

In connection with the above hypothesis, the factors that may potentially affect the cognitive abilities of hemodialysis patients are the condition of their blood vessels, as well as blood flow and oxygenation of their brain tissue. Arterial stiffness determined by pulse wave velocity (PWV) is one of the validated parameters that shows the overall condition of blood vessels in the body. Studies reveal that hemodialysis patients show increased vascular stiffness compared to patients with CKD stage 4 and patients after kidney

transplantation [3]. Brain oxygenation can be non-invasively assessed using near-infrared spectroscopy (NIRS). It has been proven that hemodialysis patients show a significantly reduced rSO₂ compared with the general population [4]. On the other hand, the most plausible hypothesis is that the damage may be caused by uremic (neuro) toxins produced in the course of CKD. It is also speculated that kidney failure prevents the production of neuroprotective factors, resulting in the suffering of the brain in CKD [5,6].

The association of a greater frequency of MCI beyond the age of 60 with the age-dominant group of dialysis patients—likewise 60 and older—is also reflected in the increased mortality, therefore, acquires therapeutic importance [7].

Cognitive impairment in hemodialysis patients is common and refers to many domains, such as cognitive-motor function, language, executive function, learning and memory, and complex attention. According to a study conducted, executive function and memory are the cognitive functions most closely linked to mortality [7,8].

Among cognitive function tests, the Montreal cognitive assessment test (MoCA) is characterised by the highest precision [9] with great sensitivity in the group of hemodialysis patients [10]. A recent Cochrane library review of the evidence also underlined the accuracy of the MoCA test for detecting dementia [11]. Computer-Based Cognitive Assessment Tool (CompBased-CAT)—CogniFit—is an advanced assessment made via a web browser or mobile app. It allows the assessment of specific cognitive abilities, such as concentration/attention, memory, reasoning, planning, or coordination. CompBased-CAT has already been validated in other groups of patients [12] and can be efficiently combined with an intervention tailored to the patient's needs (training module).

The purpose of the study was to determine whether vascular stiffness, brain oxidation, comorbidities, and certain healthy behaviours impact cognitive impairment assessed by MoCA and CompBased-CAT in a cohort of hemodialysis patients.

2. Materials and Methods

Seventy-five hemodialysis maintenance patients were considered for the study at the academic dialysis centre. Study exclusion criteria included manual disability of the upper limbs, severe vision problems, being previously diagnosed and treated by a psychiatrist due to dementia or Alzheimer's disease, post-stroke condition, lack of sign of informed consent, less than 3 months on renal replacement therapy, and the patient's refusal to participate in the study. Patients have been adequately dialysed a minimum of 3 times a week and achieved a target Kt/V > 1.4. Each patient had the results of basic laboratory tests (urea, potassium, sodium, calcium, phosphates, parathyroid hormone, and haemoglobin level) taken before the dialysis session (Table 1). None of the patients was taking drugs influencing the central nervous system.

Finally, 20 men and 7 women completed all tests and measures in this pilot study (Figure 1). The average age is 51 years (21–80 years), and the average dialysis vintage is 2 years (Table 1). Patients were examined by trained personnel and completed a battery of cognitive tests: The MOCA test and, additionally, the multi-domain cognitive assessment battery by CogniFit™, which is a commercial online application and an example of CompBased-CAT. A cognitive function assessment was performed before the hemodialysis session. The CogniFit contains visual, auditory, and cross-modal tasks, including puzzles, problem-solving, and reaction time games. The CogniFit test was completed using a mobile application installed on the tablet (Galaxy Tab A6, Samsung electronics, Korea). All patients had been able to operate mobile devices (tablets, smartphones) before being tested. Due to the need to use both hands for some tasks, it would be impossible for patients with a dialysis fistula to complete the test during a dialysis session. Oxygen saturation (rSO₂) of frontal cerebral lobes (INVOS 5100c system) and PWV (IEM Mo-bil-O-Graph) were measured. The INVOS 5100c system uses near-infrared spectroscopy to assess brain oxygenation non-invasively. The IEM Mo-bil-O-Graph uses oscillometric methods by detecting data from the cuff during inflation and converting it using patented algorithms to estimate PWV. Clinical and laboratory data were also recorded. Patient regular passive

or active (reading, crossword solving, electronic games) behaviour during sessions was noted. For each patient, the Charlson Comorbidity Index (CCI) was calculated, which is a validated tool for assessing 10-year mortality from patient morbidity data. [13,14]. Physical activity levels were measured using the Physical Activity Rapid Assessment (RAPA), a self-administered questionnaire consisting of nine binary questions (answer yes or no) presented textually and graphically. The questionnaire had already been used in a group of elderly and hemodialysis patients [15,16].

Table 1. Patients’ characteristics and results.

	Mean	Median (IQR)/%
Age	51.3	53 (34; 68)
BMI	25.5	24.5 (21.5; 32)
Dialysis vintage	2.37	2 (0.5; 3)
Smoking	13	48%
Diabetes	6	22.20%
Hypertension	16	59.20%
Hemoglobin g/dL	10.7	10.2 (9.6; 11.1)
Urea mg/dL	130	134 (78; 175)
Potassium mmol/L	5.5	5.69 (3.6; 6.1)
Sodium mmol/L	138	140 (131; 145)
Calcium mg/dL	8.9	8.7 (7.3; 12.1)
Phosphorus mg/L	6.3	5.9 (3.1; 10.8)
Parathyroid hormone pg/mL	829	857 (30; 1547)
Residual diuresis (>500 mL)	12	44.40%
Charlson Comorbidity Index (CCI)	4.6	5 (2; 7)
rSO2 front R **	57%	59 (49; 56)
rSO2 front L	54%	53 (49; 66)
MoCA	25.7	28 (23; 29)
RAPA	2.8	3 (0; 6)
Cognifit total score	312.7	321 (212; 371)
Processing speed	269	232 (117; 382)
Shifting of attention	261	214 (58; 384)
Visual short-term memory	254	199 (27; 350)
Auditory short-term memory	315	337 (200; 403)
Working memory	285	256 (188; 423)
Naming	327	373 (98; 528)

BMI—body mass index. ** rSO2 front—oxygen saturation of frontal lobe. R—right. L—left. MoCA—Montreal Cognitive Assessment. RAPA—Physical Activity Rapid Assessment.

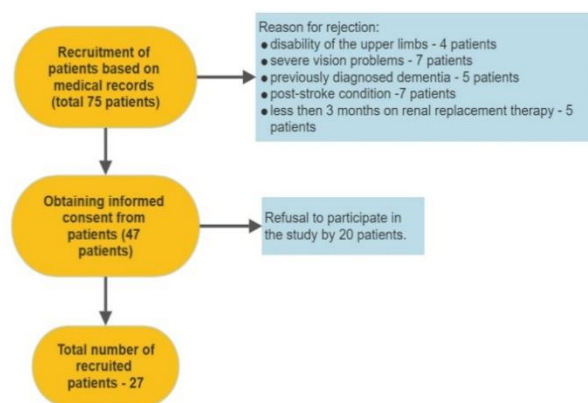


Figure 1. Recruitment process diagram.

With the potential intradialytic hypotension and feeling of exhaustion at the end of the HD session taken into account, all cognitive tests, as well as RAPA and behavioural anamnesis, were taken in the first hour of the session.

Statistical power (sample size estimation) analysis was conducted, determining the minimum $r = 0.51$, at which the test power was 0.8 (assumptions $n = 27$, $\alpha = 0.05$). Multivariate regression analysis was performed among parameters showing significance in univariate analysis (no more than 3 parameters in each model tested).

All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of our institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

3. Results

Patients' characteristics, as well as measured results, are displayed in Table 1. The median MoCA score is 28 (IQR 23;29). The CompBased-CAT total score is 321 (IQR 212; 371). Median saturation (rSO2) is more profoundly reduced in the left frontal lobe when compared with the right (53% vs. 59%).

3.1. Univariate Analysis

The MoCA results in univariate analysis correlate with rSO2 front R ($r = 0.44$, $p = 0.02$), rSO2 front L ($r = 0.62$, $p = 0.001$), PWV ($r = -0.69$, $p = 0.0001$), CCI ($r = -0.59$, $p = 0.001$), RAPA ($r = 0.72$, $p = 0.0001$) (Figure 2). Statistically significant correlations were found between the CompBased-CAT result and rSO2 front R ($r = 0.49$, $p = 0.009$), rSO2 front L ($r = 0.65$, $p = 0.0001$), PWV ($r = -0.64$, $p = 0.0001$), CCI ($r = -0.58$, $p = 0.002$), RAPA ($r = 0.56$, $p = 0.002$) (Figure 3). Both in the case of correlation with MoCA and Cognifit rSO2, the R front did not reach the required test power. Additionally, the CompBased-CAT score correlates with MoCA ($r = 0.85$, $p = 0.0001$). The interrelationships between the parameters are presented in the correlation matrix (Figure 4).

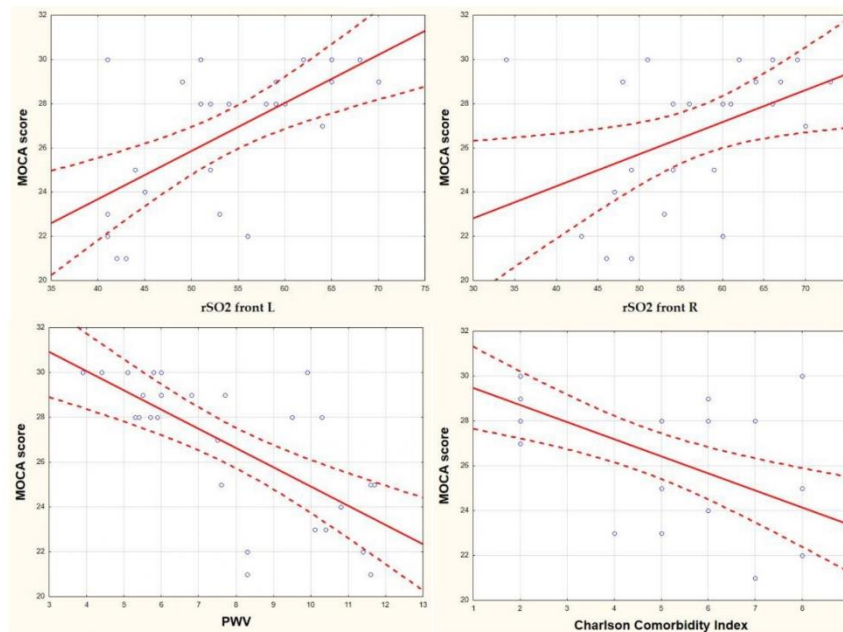


Figure 2. Correlation of the MoCA score with rSO2 front R, rSO2 front L, PWV, and CCI.

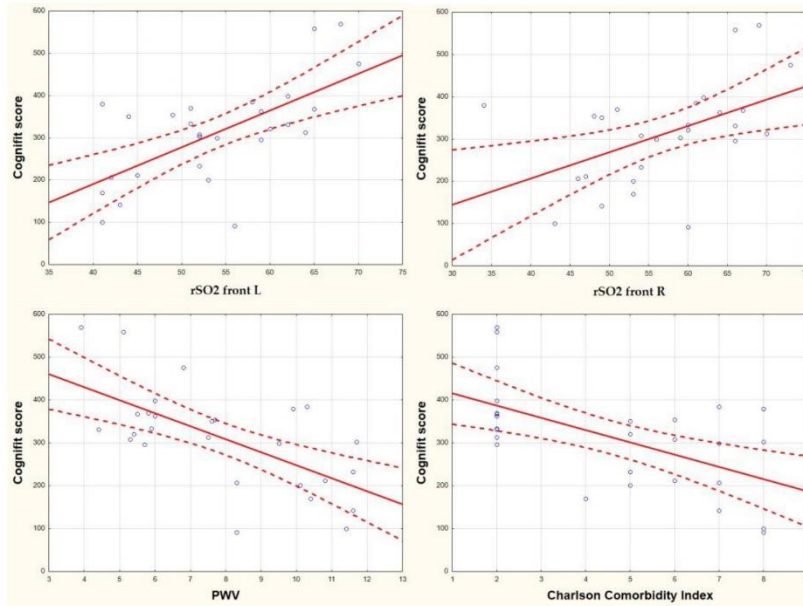


Figure 3. Correlation of the CompBased-CAT (Cognifit score) with rSO2 front R, rSO2 front L, PWV, and CCI.

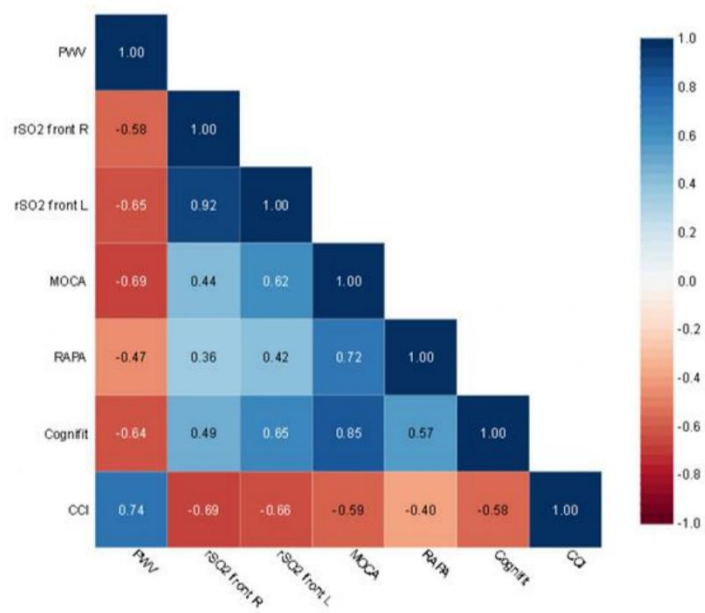


Figure 4. Correlation Matrix.

In addition, patients who actively spend time on dialysis score higher in the CompBased-CAT and MOCA tests (CompBased-CAT: 386 vs. 233, $p = 0.0002$; MOCA: 28.6 vs. 24.7, $p = 0.0002$; and active vs. non-active, respectively) (Figure 5) and use social media (CompBased-CAT: 352 vs. 255, $p = 0.03$; MOCA: 27.8 vs. 25.2, $p = 0.026$; and users vs. non-media users, respectively) (Figure 6). Markedly higher scores in the CompBased-CAT test are obtained by non-smokers (370 vs. 250, $p = 0.006$, non-smokers vs. smokers, respectively); however, in the case of the MoCA test, the difference was not statistically significant (27.7 vs. 25.7, $p = 0.09$) (Figure 7). There was no correlation between the results of cognitive tests and the concentration of urea, potassium, sodium, phosphates, calcium, and haemoglobin before dialysis. In addition, smokers also showed increased vascular stiffness (mean PWV 8.9 vs. 6.9, $p = 0.04$) and less physical activity correlated with increased PWV ($r = -0.47$, $p = 0.014$).

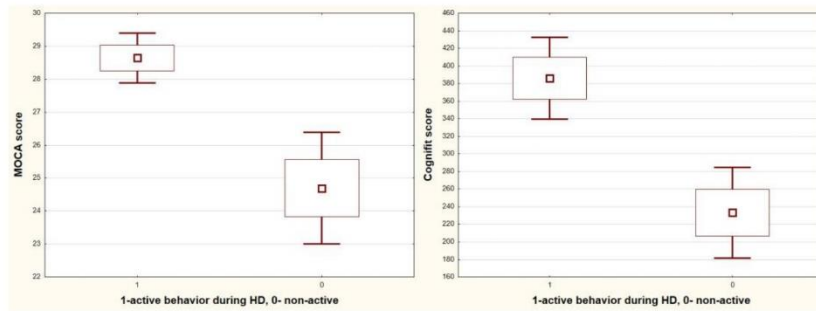


Figure 5. Box-whisker graph of CompBased-CAT (Cognifit score) and MOCA vs. HD session activity.

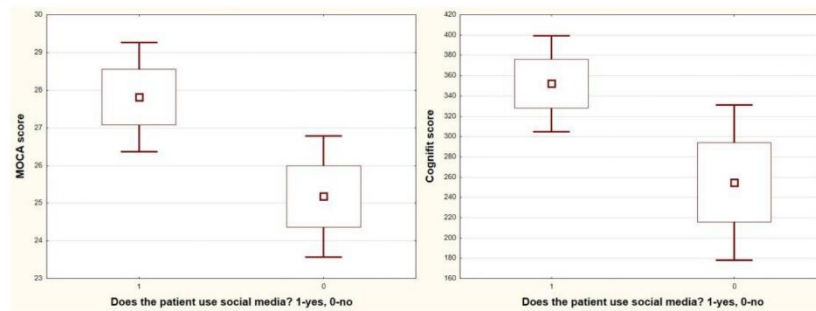


Figure 6. Box-whisker graph of CompBased-CAT (Cognifit score) and MOCA vs. using social media.

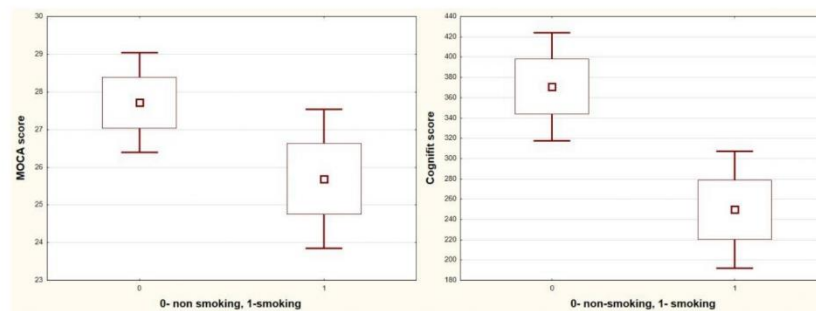


Figure 7. Box-whisker graph of CompBased-CAT (Cognifit score) and MOCA vs. smoking.

3.2. Multivariate Analysis

Results of the multiple linear regression indicate that there is a very strong collective significant effect between the PWV, RAPA, and MOCA ($F = 25.76, p < 0.001, R^2 = 0.68, R^2_{adj} = 0.66$) (Table 2). Multivariate analysis of the same parameters with the CompBased-CAT confirms their correlation with cognitive functions ($F = 12.03, p < 0.001, R^2 = 0.5, R^2_{adj} = 0.46$). (Table 3). In addition, the correlation between rSO2 front L, RAPA and cognitive function is demonstrated—MOCA ($F = 21.63, p < 0.001, R^2 = 0.64, R^2_{adj} = 0.61$) and CompBased-CAT ($F = 13.15, p < 0.001, R^2 = 0.52, R^2_{adj} = 0.48$) (Tables 4 and 5). In the multiple linear regression models, the power of the test was above 0.8. No other correlations were found using the multivariate model.

Table 2. MOCA/PWV/RAPA multiple linear regression (adjusted $R^2 = 0.66$; MOCA = $28.892 - 0.563$ PWV + 0.810 RAPA).

	Coeff.	SE	t-Stat	Stand Coeff.	p-Value
PWV	−0.56	0.16	−3.5	−0.46	0.002
RAPA	0.81	0.21	3.91	0.51	0.001

Table 3. CompBased-CAT/PWV/RAPA multiple linear regression (adjusted $R^2 = 0.46$; Cognifit = $433.605623 + 20.873369$ RAPA − 22.85519 PWV).

	Coeff.	SE	t-Stat	Stand Coeff.	p-Value
PWV	−22.86	7.75	−2.95	−0.48	0.007
RAPA	20.87	9.99	2.09	0.34	0.047

Table 4. MOCA/rSO2 front L/RAPA multiple linear regression (adjusted $R^2 = 0.61$; MOCA = $16.918 + 0.889$ RAPA + 0.135 rSO2 front L).

	Coeff.	SE	t-Stat	Stand Coeff.	p-Value
rSO2 L	0.14	0.05	2.88	0.39	0.008
RAPA	0.89	0.21	4.15	0.56	0.0003

Table 5. CompBased-CAT/rSO2 front L/RAPA multiple linear regression (adjusted $R^2 = 0.48$; Cognifit = $−109.901 + 21.790$ RAPA + 6.681 rSO2 front L).

	Coeff.	SE	t-Stat	Stand Coeff.	p-Value
rSO2 L	6.68	2.09	3.2	0.5	0.004
RAPA	21.79	9.52	2.29	0.36	0.031

4. Discussion

In the current study, cognitive function (executive functions, in particular) measured by the MoCA test and Computer-Based Cognitive Assessment Tool was analysed. Moreover, their relationship to arterial stiffness (a surrogate for vessel damages), frontal lobes oxygen saturation, and healthy habits were analysed in a cohort of hemodialysis patients.

Cognitive impairment in hemodialysis patients, called since the 1960s “dialysis dementia”, is still a serious problem influencing patient compliance and, what is more relevant, also survival. In the COGNITIVE-HD study, CI occurred in 474/676 patients. It also occurs significantly more often in dialysis (36%) than in non-dialysed (25%) patients in Japan [17]. Additionally, hemodialysis is associated with a higher risk of CI than peritoneal dialysis, and renal transplantation significantly reduces CI symptoms [18,19]. In the last decades, many risk factors for the loss of cognitive abilities have been identified in hemodialysis patients. There are traditional factors, such as the level of education or the presence of depression and factors related to dialysis, e.g., dialysis vintage and the presence of specific

inflammatory factors [20]. Awareness of these factors can help identify the patients most at risk of developing cognitive deficits. To assess cognitive function in hemodialysis patients, both the standardised Montreal cognitive assessment (MoCA) [21] and the novel CompBased-CAT are also good options for those above 60 years of age [12,22]. Such an approach seems to be a feasible assessment strategy for multimorbid older adults with or without cognitive impairment.

In this study, various risk factors of cognitive decline have been assessed. Parameters such as rSO₂ of the frontal lobes, PWV, CCI score, physical activity, and the way of spending time during dialysis were examined. The first negative correlation was found between the result of cognitive tests and CCI (CompBased-CAT $r = -0.57$, MoCA $r = -0.59$). CCI has not yet been associated with cognitive impairment in the group of hemodialysis patients. Such a relationship has already been found among patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease [23]. Such a relationship has not been confirmed in a group of elderly people with dementia [24]. CCI may be another useful indicator of the risk of cognitive impairment in hemodialysis patients.

We measured the frontal lobe oxygen saturation (rSO₂) to confirm the metabolic risk factor of dementia, which is more prominent in dialysis patients. It is mainly due to repeated brain hypoperfusion during hemodialysis sessions, namely, intradialytic blood pressure changes cause declines in cerebral oxygenation saturation during HD. It was recently confirmed in a cerebrovascular reactivity study using a combination of functional MRI and cerebral oxygenation saturation [25]. Studies show that cerebral flow measured using transcranial Doppler ultrasound to measure cerebral arterial mean flow velocity (MFV) is reduced in hemodialysis patients. [26]. The right frontal lobe is related to the formation of new cognitive processes, while the left frontal lobe is crucial "for the cognitive selection driven by the content of working memory and for context-dependent behaviour" [27]. The relationship between the frontal lobes and the results of cognitive tests (MoCA), mainly of executive function, has already been described [28]. In our study, the results of cognitive tests (MoCA, CompBased-CAT) also positively correlated with the saturation of both the left and right frontal lobes. The study clearly shows a stronger relationship between the left frontal lobe saturation and the result of cognitive tests. Further analysis using multifactorial models showed a correlation between RAPA, rSO₂ front L, and cognitive functions. This may indicate that physical activity has a positive effect on blood flow through the left frontal lobe, which leads to better results in cognitive functions.

Multivariate regression analysis in our study indicated an independent impact of physical activity score (RAPA), as well as arterial stiffness (PWV), on cognitive function (MoCa and CompBased-CAT). The relationship between cognitive functions and vascular stiffness in a group of hemodialysis patients has already been described [29]. The relationship between physical exercise and cognitive ability is well-known among the general population. Increasing physical exercise may prevent cognitive impairment from developing [30], even in the elderly [31]. It also refers to chronic hemodialysis patients. Authors of a recent systematic review found that physical exercise might improve or at least not worsen cognitive performance in HD patients, whereas the effect of cognitive training has not yet been adequately studied [32]. There is a general feeling that we need more sensitive and specific cognitive tests to measure the effects of interventions in the HD population adequately. This is why we supplemented MoCA with CompBased-CAT, keeping the generational change in mind, which is also taking place among dialysis centre patients—more and more people will be willing to use mobile solutions. A strong correlation with the standardised MoCA questionnaire was obtained.

The next lifestyle habit negatively affecting cognitive function is smoking cigarettes [33]. In a study looking at brain perfusion in patients with ESRD on HD maintenance who also had cognitive impairment, a high number of cortical defects (frontal and temporal lobes) consistent with the multiple-infarct type of dementia were reported. The majority of the patients in the study were current or former smokers [34]. Both smoking and physical

activity are modifiable risk factors. This opens the field for conducting interventional studies and for the patient's work to reduce the risk of cognitive dysfunction.

This study also indicates that not only physical but also mental activity is very important in the context of cognitive decline. Patients who use social media and actively spend time during dialysis (computer games, crosswords vs. sleeping, watching TV) also obtained statistically significantly higher results in tests of cognitive functions. This hypothesis is made more likely by the fact that the longest-treated dialysis patients in the world show high mental activity, for example, Helena Garvao, who lived with 44 years of hemodialysis. The patient earned her PhD in linguistics and, at the age of 47, additionally completed studies in Portuguese literature. Furthermore, she worked as a lecturer for 30 years [35].

The cross-sectional design, the low recruitment rate and the relatively small sample size are the main limitations of the study. The potential selection bias of the study was that all patients must have used electronic tablets (some elderly persons might have refused to do it).

In summary, we confirmed that cognitive impairment in hemodialysis patients is multifactorial and healthy habits from the pre-dialysis time play a significant role. We urgently need diagnostic and preventive/therapeutic means in the cognitive field for this population. One must remember that, besides intradialytic interventions (reducing hypoperfusion by limiting ultrafiltration, modifying time, HD to HDF switch, etc.), also promoting physical/mental activity may change the risk of dementia progression. Further studies in this field are expedient.

5. Conclusions

Healthy habits, such as being physically active, not smoking, and inter-dialysis sessions (tasks and mind games, use of social media) are associated with better cognitive functions. Cognitive functions in hemodialysis patients are related to vascular stiffness (PWV), physical activity (RAPA), the blood supply to the frontal lobes (rSO₂), and comorbidity (CCI).

Author Contributions: Conceptualisation, P.O. and M.K. (Mariusz Kusztal); methodology, P.O., P.J. and M.K. (Mariusz Kusztal); writing—original draft preparation, P.O. and M.K. (Mariusz Kusztal); writing—review and editing, K.L., T.G., M.K. (Mariusz Kusztal), P.J. and M.K. (Magdalena Krajewska); supervision, M.K. (Magdalena Krajewska). All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was supported by the Wroclaw Medical University statutory funds (SUBZ.C160.22.051). This was investigator-initiated research. The funding body had no role in the study design, data collection, analyses and interpretation, or in writing the manuscript.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committee of Wroclaw Medical University (protocol code KB-645/2018, date of approval 16 November 2018).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Thurlow, J.S.; Joshi, M.; Yan, G.; Norris, K.C.; Agodoa, L.Y.; Yuan, C.M.; Nee, R. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am. J. Nephrol.* **2021**, *52*, 98–107. [[CrossRef](#)]
2. Johansen, K.L.; Chertow, G.M.; Foley, R.N.; Gilbertson, D.T.; Herzog, C.A.; Ishani, A.; Israni, A.K.; Ku, E.; Tamura, M.K.; Li, S.; et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* **2021**, *77*, A7–A8. [[CrossRef](#)]
3. Olczyk, P.; Małyszczak, A.; Gołębiowska, T.; Letachowiczka, K.; Szymczaka, A.; Mazanowska, O.; Krajewska, M.; Kusztal, M. Arterial Stiffness Assessed by Oscillometric Method in Kidney Transplant, Predialysis, and Dialysis Patients. *Transplant. Proc.* **2020**, *52*, 2337–2340. [[CrossRef](#)]

4. Hoshino, T.; Ookawara, S.; Goto, S.; Miyazawa, H.; Ito, K.; Ueda, Y.; Kaku, Y.; Hirai, K.; Nabata, A.; Mori, H.; et al. Evaluation of Cerebral Oxygenation in Patients Undergoing Long-Term Hemodialysis. *Nephron Clin. Pract.* **2014**, *126*, 57–61. [\[CrossRef\]](#)
5. Viggiano, D.; Wagner, C.A.; Martino, G.; Nedergaard, M.; Zoccali, C.; Unwin, R.; Capasso, G. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat. Rev. Nephrol.* **2020**, *16*, 452–469. [\[CrossRef\]](#)
6. McAdams-DeMarco, M.A.; Daubresse, M.; Bae, S.; Gross, A.L.; Carlson, M.C.; Segev, D.L. Dementia, Alzheimer’s Disease, and Mortality after Hemodialysis Initiation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2018**, *13*, 1339–1347. [\[CrossRef\]](#)
7. Raphael, K.L.; Wei, G.; Greene, T.; Baird, B.C.; Beddhu, S. Cognitive Function and the Risk of Death in Chronic Kidney Disease. *Am. J. Nephrol.* **2011**, *35*, 49–57. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Drew, D.A.; Weiner, D.E.; Tighiouart, H.; Scott, T.; Lou, K.; Kantor, A.; Fan, L.; Strom, J.A.; Singh, A.K.; Sarnak, M.J. Cognitive Function and All-Cause Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am. J. Kidney Dis.* **2015**, *65*, 303–311. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Dautzenberg, G.; Lijmer, J.; Beekman, A. Diagnostic accuracy of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for cognitive screening in old age psychiatry: Determining cutoff scores in clinical practice. Avoiding spectrum bias caused by healthy controls. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2020**, *35*, 261–269. [\[CrossRef\]](#)
10. Lee, S.H.; Cho, A.; Min, Y.-K.; Lee, Y.-K.; Jung, S. Comparison of the montreal cognitive assessment and the mini-mental state examination as screening tests in hemodialysis patients without symptoms. *Ren. Fail.* **2018**, *40*, 323–330. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Davis, D.H.; Creavin, S.T.; Yip, J.L.; Noel-Storr, A.H.; Brayne, C.; Cullum, S. Montreal Cognitive Assessment for the detection of dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2021**, *13*, CD010775.
12. Yaneva, A.; Massaldjieva, R.; Mateva, N. Initial Adaptation of the General Cognitive Assessment Battery by CompBased-CAT TM for Bulgarian Older Adults. *Exp. Aging Res.* **2022**, *48*, 336–350. [\[CrossRef\]](#)
13. Chan, F.H.-W.; Chan, T.-C.; Luk, J.K.-H.; Chu, L.-W. Validation study of Charlson Comorbidity Index in predicting mortality in Chinese older adults. *Geriatr. Gerontol. Int.* **2014**, *14*, 452–457. [\[CrossRef\]](#)
14. Oliveros, H.; Buitrago, G. Validation and adaptation of the Charlson Comorbidity Index using administrative data from the Colombian health system: Retrospective cohort study. *BMJ Open* **2022**, *12*, e054058. [\[CrossRef\]](#)
15. Topolski, T.D.; LoGerfo, J.; Patrick, D.L.; Williams, B.; Walwick, J.; Patrick, M.M. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) Among Older Adults. *Prev. Chronic Dis.* **2006**, *3*, A118.
16. Lopes, A.A.; Lantz, B.; Morgenstern, H.; Wang, M.; Bieber, B.A.; Gillespie, B.W.; Li, Y.; Painter, P.; Jacobson, S.H.; Rayner, H.C.; et al. Associations of Self-Reported Physical Activity Types and Levels with Quality of Life, Depression Symptoms, and Mortality in Hemodialysis Patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2014**, *9*, 1702–1712. [\[CrossRef\]](#)
17. van Zwieten, A.; Wong, G.; Ruospo, M.; Palmer, S.C.; Teixeira-Pinto, A.; Barulli, M.R.; Iurillo, A.; Saglimbene, V.; Natale, P.; Gargano, L.; et al. Associations of Cognitive Function and Education Level With All-Cause Mortality in Adults on Hemodialysis: Findings From the COGNITIVE-HD Study. *Am. J. Kidney Dis.* **2019**, *74*, 452–462. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Neumann, D.; Mau, W.; Wienke, A.; Girndt, M. Peritoneal dialysis is associated with better cognitive function than hemodialysis over a one-year course. *Kidney Int.* **2018**, *93*, 430–438. [\[CrossRef\]](#)
19. Dixon, B.S.; the FHN study; VanBuren, J.M.; Rodrigue, J.R.; Lockridge, R.S.; Lindsay, R.; Chan, C.; Rocco, M.V.; Oleson, J.J.; Beglinger, L.; et al. Cognitive changes associated with switching to frequent nocturnal hemodialysis or renal transplantation. *BMC Nephrol.* **2016**, *17*, 1–11. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Olczyk, P.; Kusztal, M.; Gołbiowski, T.; Letachowicz, K.; Krajewska, M. Cognitive Impairment in End Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis: Markers and Risk Factors. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 2389. [\[CrossRef\]](#)
21. Tiffin-Richards, F.E.; Costa, A.S.; Holschbach, B.; Frank, R.D.; Vassiliadou, A.; Krüger, T.; Kuckuck, K.; Gross, T.; Eitner, F.; Floege, J.; et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)—A Sensitive Screening Instrument for Detecting Cognitive Impairment in Chronic Hemodialysis Patients. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e106700. [\[CrossRef\]](#)
22. Wiloth, S.; Lemke, N.; Werner, C.; Hauer, K.; Szturm, T.; Patterson, M.D. Validation of a Computerized, Game-based Assessment Strategy to Measure Training Effects on Motor-Cognitive Functions in People with Dementia. *JMIR Serious Games* **2016**, *4*, e12. [\[CrossRef\]](#)
23. Aubert, L.; Pichierri, S.; Hommet, C.; Camus, V.; Berrut, G.; De Decker, L. Association Between Comorbidity Burden and Rapid Cognitive Decline in Individuals with Mild to Moderate Alzheimer’s Disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2015**, *63*, 543–547. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Kao, S.-L.; Wang, J.-H.; Chen, S.-C.; Li, Y.-Y.; Yang, Y.-L.; Lo, R.Y. Impact of Comorbidity Burden on Cognitive Decline: A Prospective Cohort Study of Older Adults with Dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2021**, *50*, 43–50. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Richerson, W.T.; Schmit, B.D.; Wolfgram, D.F. The Relationship between Cerebrovascular Reactivity and Cerebral Oxygenation during Hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2022**, *33*, 1602–1612. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Findlay, M.D.; Dawson, J.; Dickie, D.A.; Forbes, K.P.; McGlynn, D.; Quinn, T.; Mark, P.B. Investigating the Relationship between Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Hemodialysis Patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2019**, *30*, 147–158. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Goldberg, E.; Podell, K.; Lovell, M. Lateralization of frontal lobe functions and cognitive novelty. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **1994**, *6*, 371–378. [\[CrossRef\]](#)

28. Gao, Y.; Nie, K.; Huang, B.; Mei, M.; Guo, M.; Xie, S.; Huang, Z.; Wang, L.; Zhao, J.; Zhang, Y.; et al. Changes of brain structure in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment analyzed via VBM technology. *Neurosci. Lett.* **2017**, *658*, 121–132. [[CrossRef](#)]
29. Kim, E.D.; Meoni, L.A.; Jaar, B.G.; Shafi, T.; Kao, W.H.L.; Estrella, M.M.; Parekh, R.; Sozio, S.M. Association of Arterial Stiffness and Central Pressure With Cognitive Function in Incident Hemodialysis Patients: The PACE Study. *Kidney Int. Rep.* **2017**, *2*, 1149–1159. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Erickson, K.I.; Hillman, C.; Stillman, C.M.; Ballard, R.M.; Bloodgood, B.; Conroy, D.E.; Macko, R.; Marquez, D.X.; Petruzzello, S.J.; Powell, K.E.; et al. Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2019**, *51*, 1242–1251. [[CrossRef](#)]
31. Kumar, M.; Srivastava, S.; Muhammad, T. Relationship between physical activity and cognitive functioning among older Indian adults. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 1–13. [[CrossRef](#)]
32. Bogataj, Š.; Mesarič, K.K.; Pajek, M.; Petrušič, T.; Pajek, J. Physical exercise and cognitive training interventions to improve cognition in hemodialysis patients: A systematic review. *Front. Public Health* **2022**, *10*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Amini, R.; Sahli, M.; Ganai, S. Cigarette smoking and cognitive function among older adults living in the community. *Aging Neuropsychol. Cogn.* **2021**, *28*, 616–631. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Lass, P.; Buscombe, J.R.; Harber, M.; Davenport, A.; Hilson, A.J.W. Cognitive Impairment in Patients With Renal Failure Is Associated With Multiple-Infarct Dementia. *Clin. Nucl. Med.* **1999**, *24*, 561–565. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. One of the Longest Living Dialysis Patients Shares How She Lives Life on Her Own Terms. Available online: <https://www.kidneybuzz.com/one-of-the-longest-living-dialysis-patients-shares-how-she-lives-on-her-terms/2018/2/22/one-of-the-longest-living-dialysis-patients-shares-how-she-lives-on-her-terms> (accessed on 5 January 2023).

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

6. Artykuł trzeci



Arterial Stiffness Assessed by Oscillometric Method in Kidney Transplant, Predialysis, and Dialysis Patients

Piotr Olczyk^a, Artur Małyszczak^b, Tomasz Gołębiowski^a, Krzysztof Letachowicz^a, Anna Szymczak^a, Oktawia Mazanowska^a, Magdalena Krajewska^a, and Mariusz Kusztal^{a,*}

^aDepartment of Nephrology and Transplantation Medicine, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; and ^bFaculty of Medicine, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

ABSTRACT

Introduction. Chronic kidney disease (CKD) is strongly associated with a higher risk of cardiovascular disease (CV). An important nontraditional risk factor of cardiovascular disease in renal patients is vascular stiffness, which currently can be evaluated by oscillometric measuring of pulse wave velocity (PWV) and heart rate-corrected augmentation index (AIx@75).

Aim. The aim of our study was to compare vascular stiffness between kidney transplant (KTx) recipients, patients on dialysis maintenance, and those in the predialysis period.

Materials and methods. A cross-sectional study of 140 patients (52 in CKD stage 3-4; 37 in CKD stage 5 on hemodialysis maintenance [HD]; and 51 KTx recipients) had their PWV and AIx@75 measured with Mobil-O-Graph (IEM GmbH, Stolberg, Germany) blood and pulse pressure monitor.

Results. KTx, HD, and CKD G3-4 were comparable in term of age, sex, body mass index, and diagnoses of diabetes mellitus and hypertension. The PWV was higher in the HD group than in the KTx and CKD G3-4 (9.4 m/s vs 8.4 m/s vs 7.9 m/s respectively; $P < .05$ for HD vs other groups), while the difference between the KTx and CKD G3-4 was not significant. AIx@75 values were similar in the HD and KTx groups (27.1 and 25.6; $P > .05$) and significantly lower in CDK G3-4 (17.8; $P < .05$).

Conclusions. According to our results, the highest CV risk expressed by PWV (vascular stiffness) was found in hemodialysis patients. Although patients with CKD 3-4 and after KTx showed comparable large artery stiffness, transplant recipients additionally showed higher stiffness in smaller arteries as measured by heart rate-corrected AIx.

CARDIOVASCULAR events (CV) are the leading cause of death in patients with chronic kidney disease (CKD), and end-stage renal disease (ESRD) is associated with a 10 to 30 times higher CV risk than in the age-adjusted general population [1]. The best way to reduce mortality from CV events is appropriate screening, which means early identification of risk factors and its modification, if feasible. Two groups of CV risk factors in ESRD and kidney transplant (KTx) recipients are relevant. Conventional risk factors like age, diabetes mellitus, hypertension, obesity, dyslipidemia, smoking, and nontraditional risk factors such as steroid-based immunosuppression, arterial calcification and stiffness, malnutrition, and uremia [2].

Some of these factors are also responsible for the deterioration of kidney function [3].

Vessel stiffness can be described using parameters such as distensibility and compliance. The consequence of reduced compliance/distensibility is an increased propagation

The study was supported by statutory grant of Wrocław Medical University, Poland (system No. Sub.c160.19.055).

*Address correspondence to Mariusz Kusztal, Department of Nephrology and Transplantation Medicine, Wrocław Medical University, Borowska 213, 50-556, Wrocław, Poland. Tel: 71 733 25 00, 71 733 25 09. E-mail: mariusz.kusztal@umed.wroc.pl

© 2020 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
230 Park Avenue, New York, NY 10169

0041-1345/20
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.01.132>

Transplantation Proceedings, 52, 2337-2340 (2020)

2337

velocity of the pressure pulse along the arterial tree, called pulse wave velocity (PWV). PWV is inversely correlated with arterial distensibility and relative arterial compliance [4]. There are many reasons for stiffening vessels (eg, atherosclerosis, diabetes mellitus, and chronic renal disease). The changes best described in the literature include reduction of elastic properties (stiffening) and luminal enlargement with wall thickening (remodeling) at the level of large elastic arteries, similar to atherosclerosis [5]. Atherosclerosis causes vessel wall calcification, fibrosis, and loss of elasticity in small, medium, and large arteries. Patients with CKD are more likely to develop atherosclerosis in vessels of all sizes [6]. Artery stiffness is constantly increasing with age, calcium-phosphate abnormalities, and especially in the population of patients with CKD and ESRD [7]. Arterial stiffness can be estimated using surrogate parameters of pulse wave analysis by many noninvasive methods. In this study, PWV refers to large arteries, and augmentation index (Aix) refers to small arteries. The Aix and PWV are surrogate parameters of arterial stiffness and are commonly used as predictors for cardiovascular risk. Its predictive value is even higher in patient with additional CV risks, such as CKD [8]. PWV and Aix@75 (Aix corrected for heart rate) results depend on age, fluid status, and calcium-phosphorus disturbances [9,10]. Applanation tonometry, arterial compliance using ultrasonography (with e-tracking software), and oscillometric cuff measurement are recently used to measure PWV and Aix.

The purpose of our study was to investigate the impact of renal replacement method on arterial stiffness.

MATERIALS AND METHODS

In this cross-sectional study, 140 patients were examined and divided into 3 groups: 37 patients with CKD G5D who were on hemodialysis maintenance for more than 6 months (HD group); 51

KTx recipients with stable graft function >1 month (KTx group); and 52 patients in CKD G3-4 (glomerular filtration rate [GFR], 59-16 mL/min) serving as control for KTx group. The groups were comparable in term of age, sex, body mass index, and diagnoses of hypertension and diabetes mellitus ($P > .05$). The Charlson comorbidity index (CCI) for each patient was also calculated [11]. The detailed demographic characteristics of the groups are included in Table 1. Average time since transplantation was 32 (range, 3-54) months. Tacrolimus with mycophenolate and low-dose prednisone were used in 46 patients (90.2%) as immunosuppressive maintenance regimen. PWV and Aix were measured with Mobil-O-Graph (IEM GmbH, Stolberg, Germany) blood and pulse pressure monitor. The measurements were taken on the right arm or contralaterally to the arteriovenous fistula. The cuff size has been properly selected for the arm circumference (2 sizes available: 24-34 cm and 32-42 cm). In oscillometric method, PWV is calculated from the time difference between the derived forward and reflected waves [12,13]. PWV and Aix were measured 3 times, and then the mean of the measurements was calculated.

RESULTS

Demographic and clinical parameters are displayed in the Table 1. Patients on hemodialysis maintenance showed the highest PWV (9.4 m/s), whereas KTx recipients and CKD G3-4 showed markedly lower PWV (8.4 m/s and 7.9 m/s, respectively) (Table 1). The difference between KTx and the CKD G3-4 was not significant. Stiffness in small arteries as assessed by Aix@75 and was higher in HD group (27.1) and KTx group (25.6) than in CKD stage 3-4 (17.8) (Table 1). Aix@75 was comparable between HD and KTx group. The average CCI index was 7.5 (range 2-14) in the HD group, 5.5 (range 2-10) in the KTx group, and 5.95 (range 2-12) in the CKD G3-4. Analysis of correlations revealed negative value of $r -0.5$ ($P < .05$) between PWV and GFR in the KTx group. Moreover, positive correlation between PWV and CCI was confirmed. Lack of significant

Table 1. Characteristic of Study Cohort and Arterial Stiffness Results by Oscillometric Method

Parameter	HD	KTx	CKD 3-4	P Value
Demographic and Clinical Characteristic				
Mean age, y	57	53	51	NS
Sex, M/F	19/18	23/28	28/24	NS
BMI, kg/m ²	27	26	26	NS
Hypertension, yes/no	29/8	40/11	41/11	NS
Diabetes mellitus, yes/no	7/30	12/39	12/40	NS
Dialysis vintage, y	2.7	2.2	-	NS
Mean eGFR, mL/min/1.73m ²	7.2	36.8	35.8	NS
Arterial Stiffness				Mann-Whitney U Test
Large arteries	9.4 (4.4-15.6)	8.4 (5.2-10.9)	7.9 (4.9-13.4)	(HD vs CKD 3-4) .002
PWV, m/s, mean (range)				(HD vs KTx) .024
				(KTx vs CKD 3-4) .23
Small arteries	27.1 (4-49)	25.6 (4-48)	17.8 (0-48)	(HD vs CKD 3-4) .001
Aix@75, mean (range)				(HD vs KTx) .63
				(KTx vs CKD 3-4) .004

$P < .05$, bold values are statistically significant.
Abbreviations: Aix, augmentation index; BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; F, female; HD, hemodialysis; KTx, kidney transplant; M, male; NS, not significant; PWV, pulse wave velocity.

correlation was found between medications taken by patients and arterial stiffness surrogates.

DISCUSSION

In dialysis patients, an increase in systolic pressure with normal or low diastolic pressure is typical and results in increased pulse pressure [14]. This is mainly caused by an increase in the stiffness of large vessels [15]. Generally, arterial stiffening is more pronounced in central arteries and peripheral muscular arteries. This results in reduced buffering capacity to pulsatile pressure transmission to peripheral microcirculation [16]. The rate of progression in patients with ESRD is much higher than in patients with CKD. It has been shown that the annual PWV growth rate in this group was 0.84 m/s per year [17]. Studies show that KTx patients have significantly higher arterial stiffness than healthy people without kidney disease. They also have higher cardiovascular risk [18] and have more traditional and nontraditional risk factors [19]. Artery stiffness also associated with the function of the graft. Higher PWV values have been found in transplant recipients with lower GFR [20].

In our cross-sectional study, KTx recipients showed statistically significantly lower PWV values than hemodialysis patients, which indirectly indicates at least partial reversibility of arterial stiffness after successful transplantation. Studies show that PWV is declining after KTx. In a study of 28 patients, PWV was measured before and 12 months after transplantation. A significant decrease in arterial stiffness was found from 7.8 ± 1.8 to 6.2 ± 1.6 [21].

In our study AIx corrected for heart rate (AIx@75) in KTx group was markedly higher compared with CKD G3-4. As AIx@75 is a surrogate of stiffness in smaller arteries, we think that higher value in transplant recipients is associated with immunosuppression, mainly calcineurin inhibitors (CNIs). CNI toxicity on arteries is well known, at least at the microcirculatory level. In a prospective study, Zoungas *et al* [22] compared PWV before and after KTx in 36 patients. At 12 months post transplant, PWV improved in all patients, irrespective of cyclosporine or tacrolimus use, although AIx reduction was greater in patients treated with tacrolimus ($-8.0 \pm 16.5\%$ vs $-27.4 \pm 18.2\%$; $P = .01$). Seibert *et al* [23] reported that augmentation pressure was higher in the cyclosporine-based regimen than in noncyclosporine (belatacept)-based regimen in the KTx group [23]. In his study, PWV as a measure of arterial stiffness did not differ in the two groups. The question of how immunosuppressive therapy impacts arterial stiffness in KTx is recently a matter of debate [24]. Among the immunosuppressive drugs, a belatacept-based regimen seems to offer better vascular protection compared with CNIs, although further studies are needed to confirm the preliminary positive results. The effects of different immunosuppressive regimens on arterial stiffness progression pays attention to the potential benefits of CNI-sparing protocols and supports the rationale for

individualization of immunosuppression in patients with lower arterial elasticity.

CONCLUSIONS

According to the results of our research, the highest cardiovascular risk expressed by the PWV and AIx value (arterial stiffness surrogate) was found in hemodialysis patients. Patients with CKD 3-4 and after KTx showed a moderate CV risk. AIx was higher in transplant recipients, which may be associated with a therapeutic regimen after transplantation.

REFERENCES

- [1] Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(Suppl. 3):iii28-34. <https://doi.org/10.1093/ndt/gyf174>.
- [2] Lee JG, Joo SJ. Arterial stiffness and cardiovascular risk. *Korean J Intern Med* 2019;34:504-6.
- [3] Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. The challenge of cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Nephrol* 2003;16:476-86.
- [4] Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004;43:1239-45.
- [5] Izzo JL Jr, Shykoff BE. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement, and treatment. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2:29-40.
- [6] Kanbay M, Afsar B, Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Arterial stiffness in dialysis patients: where are we now? *Int Urol Nephrol* 2010;42:741-52.
- [7] Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:932-43.
- [8] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318-27.
- [9] Sedaghat S, Mattace-Raso FUS, Hoorn EJ, Uitterlinden AG, Hofman A, Ikram MA, et al. Arterial stiffness and decline in kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:2190-7.
- [10] Kocyyigit I, Sipahioglu MH, Orselik O, Unal A, Celik A, Abbas SR, et al. The association between arterial stiffness and fluid status in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2014;34:781-90.
- [11] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
- [12] Wei W, Tölle M, Zidek W, van der Giet M. Validation of the Mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit* 2010;15:225-8.
- [13] Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit* 2010;15:229-31.
- [14] London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME. Large artery structure and function in hypertension and end-stage renal disease. *J Hypertens* 1998;16:1931-8.
- [15] London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, Metivier F. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;50:600-8.
- [16] Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 2012;82:388-400.
- [17] Utescu MS, Couture V, Mac-Way F, De Serres SA, Marquis K, Lariviere R, et al. Determinants of progression of aortic

stiffness in hemodialysis patients: a prospective longitudinal study. *Hypertension* 2013;62:154–60.

[18] Babous SA, Stephan A, Blacher J, Safar ME. Aortic stiffness, living donors, and renal transplantation. *Hypertension* 2006;47:216–21. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000201234.35551.2e>.

[19] Kolonko A, Chudek J, Szotowska M, Kuczera P, Wiecek A. Cardiovascular risk factors and markers of atherosclerosis in stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2016;48:1543–50. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.12.134>.

[20] Ayub M, Ullah K, Masroor I, Butt G. Predictive factors for increased aortic pulse wave velocity in renal transplant recipients and its relation to graft outcome. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2015;26:1130. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.168581>.

[21] Keven K, Calayoglu R, Sengul S, Dincer I, Kutlay S, Erturk S, et al. Comparative effects of renal transplantation and

maintenance dialysis on arterial stiffness and left ventricular mass index. *Clin Transplant* 2008;22:360–5. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00794.x>.

[22] Zoungas S, Kerr PG, Chadban S, Muske C, Risteovski S, Atkins RC, et al. Arterial function after successful renal transplantation. *Kidney Int* 2004;65:1882–9.

[23] Seibert FS, Steltzer J, Melilli E, Grannas G, Pagonas N, Bauer F, et al. Differential impact of belatacept and cyclosporine A on central aortic blood pressure and arterial stiffness after renal transplantation. *Clin Transplant* 2014;28:1004–9. <https://doi.org/10.1111/ctr.12413>.

[24] Melilli E, Manonelles A, Montero N, Grinyo J, Martinez-Castelano A, Bestard O, et al. Impact of immunosuppressive therapy on arterial stiffness in kidney transplantation: are all treatments the same? *Clin Kidney J* 2018;11:413–42.

7. Streszczenie w języku polskim

Na rozprawę doktorską składa się cykl trzech, monotematycznych artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie MEDLINEi uwzględnionych na liście Journal Citation Reports by Web of Science oraz znajdujących się w wykazie czasopism naukowych Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN). Łączny współczynnik wpływu (impact factor – IF) artykułów wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi 10,644, a punktacja MEiN 320 punktów. We wszystkich artykułach jestem pierwszym i wiodącym autorem.

Częstość występowania schyłkowej niewydolności nerek wzrasta na całym świecie. Łagodne upośledzenie funkcji poznawczych (MCI) występuje u 30–60% ogólnej populacji pacjentów dializowanych i obejmuje uporczywe zaburzenia pamięci, koordynacji wzrokowo ruchowej, funkcji wykonawczych oraz zaburzenia zachowania. Patogeneza tego zjawiska jest wieloczynnikowa i w dalszym ciągu jeszcze badana. Istotny jest związek większej częstości MCI u pacjentów dializowanych powyżej 60 roku życia z ze zwiększoną śmiertelnością. Dlatego ważne jest zidentyfikowanie czynników ryzyka oraz nauka przeciwdziałania im w celu wydłużenia długości i komfortu życia w tej grupie chorych.

Pierwszą pracą jest przegląd systematyczny mający na celu podsumowanie oraz usystematyzowanie dotychczasowej wiedzy na temat czynników ryzyka upośledzenia funkcji poznawczych u chorych hemodializowanych. Ostatecznie do przeglądu włączono 30 prac z 1093 podlegających wstępnej weryfikacji. Podczas wykonywania pracy oparto się na wytycznych PRISMA, 2013. Przeszukano elektroniczne bazy danych, takie jak SCOPUS i MEDLINE. Przegląd systematyczny obejmuje prace opublikowane 10 lat przed 30 kwietnia 2021 r. W wyniku pracy dokonano autorskiego podziału czynników ryzyka na grupy. Pierwszą z nich stanowią tradycyjne czynniki ryzyka takie jak wiek, niski poziom edukacji, niska aktywność fizyczna, depresja, niska jakość snu, miażdżyca. Kolejną nietradycyjne czynniki ryzyka występujące częściej wśród chorych hemodializowanych wśród których można wymienić zespół niedożywienia zapalenia i miażdżycy (MIA), proces zapalny oraz uszkodzenie komórek (S100B, RANKL, ICAM-1, AGPT2, BDNF, TNF, IL-6, PLT, IGF-1, IGFBP-3), kalcyfikacja naczyń, zaburzenia mineralizacji kości (FGF-23, Vit D3), anemia, przewodnienie oraz sztywność naczyń krwionośnych (PWV, CCAPI). Ostatnią grupę stanowią czynniki związane z hemodializą takie jak staż dializy, toksyny mocznicowe (SUA, IAA, poziom wolnego IS, 4-hydroxyfenylooctan, fenyloacetyloglutamina, hipuran, prolilo-hydroksyprolina, nawracające zmiany w przepływie mózgowym.

Druga praca skupiała się na zbadaniu wpływu czynników takich jak nawyki pacjentów, saturacja pętów czołowych, sztywność naczyń na zdolności poznawcze u chorych hemodializowanych. Przebadano 20 mężczyzn i 7 kobiet za pomocą zestawu testów funkcji poznawczych MOCA oraz wielodomenową komputerową baterią oceny funkcji poznawczych firmy CogniFit™. Dodatkowo pacjenci wypełnili kwestionariusz szybkiej oceny aktywności fizycznej (RAPA), zebrano dane kliniczne, przeprowadzono wywiad na temat nawyków zdrowotnych oraz policzono wskaźnik współchorobowości Charlson (CCI). Każdemu pacjentowi zmierzono wysycenie tlenem (rSO₂) pętów czołowych mózgu (system INVOS 5100c) oraz prędkość fali tętna (PWV) (IEM Mobil-O-Graph). Udowodniono, że zdrowe nawyki, takie jak aktywność fizyczna, niepalenie i aktywne spędzanie czasu podczas dializ (zadania i gry umysłowe, korzystanie z mediów społecznościowych) wiążą się z lepszymi funkcjami poznawczymi w grupie badanej. Dodatkowo udowodniono związek sztywności naczyń (PWV), aktywność fizycznej (RAPA), utlenowania pętów czołowych (rSO₂) oraz współchorobowości (CCI) z funkcjami poznawczymi u chorych hemodializowanych.

W ostatniej pracy w cyklu zbadano 140 pacjentów, których podzielono na 3 grupy: pacjentów przewlekle hemodializowanych, pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium G3/4 oraz pacjentów po przeszczepieniu nerki. Sztywność tętnic oceniano za pomocą monitora ciśnienia krwi i tętna Mobil-O-Graph (IEM GmbH, Stolberg, Niemcy). Sztywność tętnic oceniano 3-krotnie, a następnie obliczono średnią z pomiarów. Zgodnie z wynikami badania największe ryzyko sercowo-naczyniowe wyrażone wartościami PWV i AIx (surrogaty sztywności tętnic) stwierdzono u pacjentów hemodializowanych. Pacjenci z CKD 3-4 i po KTx wykazywali umiarkowane ryzyko CV. AIx był wyższy u biorców przeszczepów, co może być związane ze schematem terapeutycznym po przeszczepie.

Utrata funkcji poznawczych jest poważnym problemem w grupie chorych dializowanych. Występuje ona częściej niż w populacji i wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością. Etiologia tego zjawiska jest wieloczynnikowa. Ważna jest znajomość przez personel medyczny czynników ryzyka tego procesu w celu wczesnej identyfikacji najbardziej narażonych chorych i wdrożenia działań opóźniających ten proces. Temat możliwych interwencji mających na celu spowolnienie procesu utraty funkcji poznawczych w tej grupie chorych wymaga dalszej weryfikacji naukowej.

8. Streszczenie w języku angielskim

The doctoral dissertation consists of a series of 3 monothematic articles published in international scientific journals indexed in the MEDLINE database and included in the Journal Citation Reports by Web of Science list, as well as in the list of scientific journals of the Ministry of Education and Science (MEiN). The total impact factor (IF) of the articles included in the doctoral dissertation is 10.644, and the MEiN score is 320 points. In all articles, I am the first and lead author.

The prevalence of end-stage kidney disease (ESKD) has increased worldwide. Mild cognitive impairment (MCI) occurs in 30-60% of the general population of dialysis patients and includes persistent impairments in memory, hand-eye coordination, executive function, and behavioral disorders. The pathogenesis of this phenomenon is multifactorial and still under investigation. The higher incidence of MCI in dialysis patients over 60 years of age is associated with increased mortality. Therefore, it is important to identify risk factors and learn how to counteract them in order to extend the length and comfort of life in this group of patients.

The first article is a systematic review aimed at summarizing and systematizing the current knowledge on risk factors for cognitive impairment in hemodialysis patients. Ultimately, 30 articles out of 1093 were included in the review. The work was based on the PRISMA, 2013 guidelines. Electronic databases such as SCOPUS and MEDLINE were searched. The systematic review includes works published 10 years before April 30, 2021. As a result of the work, risk factors were divided into groups. The first of them are traditional risk factors such as age, low level of education, low physical activity, depression, poor quality of sleep, atherosclerosis. Another non-traditional risk factors occurring more often among hemodialysis patients include malnutrition syndrome, inflammation and atherosclerosis (MIA), inflammation and cell damage (S100B, RANKL, ICAM-1, AGPT2, BDNF, TNF, IL-6, PLT, IGF- 1, IGFBP-3), vascular calcification, bone mineralization disorders (FGF-23, Vit D3), anemia, overhydration and arterial stiffness (PWV, CCAPI). The last group includes factors related to hemodialysis, such as dialysis vintage, uremic toxins (SUA, IAA, free IS level, 4-hydroxyphenylacetate, phenylacetylglutamine, hippurate, prolyl-hydroxyproline, recurrent changes in cerebral flow.

The second article focused on examining the influence of factors such as patient habits, saturation of the frontal lobes, and vascular stiffness on cognitive functions in hemodialysis patients. 20 men and 7 women were tested using a battery of cognitive tests: MOCA and

CogniFit™ multi-domain computerized cognitive assessment. In addition, patients completed a rapid physical activity assessment (RAPA) questionnaire, clinical data were collected, an interview on health habits and the Charlson comorbidity index (CCI) was calculated. Oxygen saturation (rSO₂) of the frontal lobes of the brain (INVOS 5100c system) and pulse wave velocity (PWV) (IEM Mobil-O-Graph) were measured for each patient. It has been proven that healthy habits such as physical activity, non-smoking and spending time actively during dialysis (mental tasks and games, using social media) are associated with better cognitive functions in the study group. In addition, the relationship between vascular stiffness (PWV), physical activity (RAPA), oxygenation of the frontal lobes (rSO₂) and comorbidity (CCI) with cognitive functions in hemodialysis patients has been proven.

In the last article, 140 patients were examined, who were divided into 3 groups: patients on chronic hemodialysis, patients with chronic kidney disease in stage G3/4, and patients after kidney transplantation. Arterial stiffness was assessed using the Mobil-O-Graph blood pressure and pulse monitor (IEM GmbH, Stolberg, Germany). Arterial stiffness was assessed 3 times and then the average of the measurements was calculated. According to the study results, the highest cardiovascular risk expressed by PWV and AIx (arterial stiffness surrogates) was found in hemodialysis patients. Patients with CKD 3-4 and after KTx showed moderate CV risk. AIx was higher in transplant recipients, which may be related to the post-transplant therapeutic regimen.

The loss of cognitive functions is a serious problem in the group of hemodialysis patients. It is more common than in the general population and is associated with increased mortality. The etiology of this phenomenon is multifactorial. It is important for the medical staff to know the risk factors of this process in order to identify the most vulnerable patients at an early stage and to implement actions that delay this process. Possible interventions aimed at slowing down the process of cognitive decline in this group of patients require further scientific verification.

9. Zgoda komisji bioetycznej

1

KOMISJA BIOETYCZNA
przy
Uniwersytecie Medycznym
we Wrocławiu
ul. Pasteura 1; 50-367 WROCLAW

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ Nr KB – 645/2018

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, powołana zarządzeniem Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 133/XV R/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r. oraz działająca w trybie przewidzianym rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. (Dz.U. nr 47, poz. 480) na podstawie ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. nr 28 z 1997 r. poz. 152 z późniejszymi zmianami) w składzie:

dr hab. Jacek Daroszewski (endokrynologia, diabetologia)
prof. dr hab. Krzysztof Grabowski (chirurgia)
dr Henryk Kaczkowski (chirurgia szczękowa, chirurgia stomatologiczna)
mgr Irena Knabel-Krzyszowska (farmacja)
prof. dr hab. Jerzy Liebhart (choroby wewnętrzne, alergologia)
ks. dr hab. Piotr Mrzygłód (duchowny)
mgr Luiza Müller (prawo)
dr hab. Sławomir Sidorowicz (psychiatria)
dr hab. Leszek Szenborn (pediatria, choroby zakaźne)
Danuta Tarkowska (pielęgniarstwo)
prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska (farmakologia kliniczna)
dr hab. Andrzej Wojnar (histopatologia, dermatologia) przedstawiciel Dolnośląskiej Izby Lekarskiej
dr hab. Jacek Zieliński (filozofia)

pod przewodnictwem
prof. dr hab. Jana Kornafela (ginekologia i położnictwo, onkologia)

Przestrzegając w działalności zasad Good Clinical Practice oraz zasad Deklaracji Helsińskiej, po zapoznaniu się z projektem badawczym pt.

„Analiza czynników wpływających na utlenowanie mózgu u pacjentów dializowanych z uwzględnieniem ćwiczeń aerobowych podczas dializy”

zgłoszonym przez **lek. Macieja Kanafa** uczestnika studiów doktoranckich w Katedrze i Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz złożonymi wraz z wnioskiem dokumentami, w tajnym głosowaniu postanowiła wyrazić zgodę na przeprowadzenie badania w Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu pod nadzorem dr hab. Mariusza Kusztala **pod warunkiem zachowania anonimowości uzyskanych danych.**

Uwaga: Badanie to zostało objęte ubezpieczeniem odpowiedzialności cywilnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z tytułu prowadzonej działalności:

Pouczenie: W ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej UM we Wrocławiu

Opinia powyższa dotyczy: projektu badawczego będącego podstawą rozprawy doktorskiej

Wrocław, dnia 16 listopada 2018 r.

BW

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KOMISJA BIOETYCZNA
przewodniczący
prof. dr hab. Jan Korzałek

10. Curriculum Vitae



Lek. Piotr Olczyk

Data urodzenia: 28.12.1994 | Obywatelstwo: Polskie
Telefon: +48 698 495 380 | E-mail: ol.piotr1994@gmail.com
Adres: Borowska 213, 50-556 Wrocław, Polska (Praca)

Doświadczenie zawodowe

- Rezydentura w specjalizacji choroby wewnętrzne w Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej od 19 listopada 2020 r.
- Praca w Nocnej i Świątecznej Opiece Zdrowotnej w Szpitalu Szpital Specjalistycznym im. A. Falkiewicza we Wrocławiu od grudnia 2020 r.
- Staż w Uniwersyteckim szpitalu Klinicznym we Wrocławiu 30.09.2019-30.10.2020 r.

Edukacja i Praca

- Studia w Szkole Doktorskiej w Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej – obecnie student 4 roku.
- Studia na kierunku lekarskim ukończone z wyróżnieniem na Uniwersytecie Medycznym im Piastów Śląskich we Wrocławiu (2013-2019)

Działalność w organizacjach Uniwersytetu Medyczny im Piastów Śląskich we Wrocławiu:

- Członek Rady Dyscyplin Nauk Medycznych
- Członek Senackiej Komisji Odznaczeń
- Członek Rady Szkoły doktorskiej w latach 2019-2021
- 2016-2019 – Przewodniczący SKN przy Klinice Nefrologii

Dodatkowo:

- Członek zarządu Klubu Młodego Nefrologa działającego przy Polskim Towarzystwie Nefrologicznym
- Organizator Szkolenia z Nefrologii interwencyjnej - Wrocław, 26-27 listopada 2022

Języki

- angielski – B2
- niemiecki – B1

Publikacje

- 1 Olczyk Piotr, Jerzak Patryk, Letachowicz Krzysztof, Gołębiowski Tomasz, Krajewska Magdalena, Kusztal Mariusz Andrzej: The influence of healthy habits on cognitive functions in a group of hemodialysis patients, Journal of Clinical Medicine, 2023, vol. 12, nr 5, 2042 [11 s.], DOI:10.3390/jcm12052042, 140 punktów, IF(4,964)
- 2 Krajewski Piotr K., Tyczyńska Kinga, Bardowska Klaudia, Olczyk Piotr, Nowicka-Suszko Danuta, Janczak Dariusz, Augustyniak-Bartosik Hanna, Krajewska Magdalena, Szepietowski Jacek C.: High serum IL-31 concentration is associated with itch among renal transplant recipients, Journal of Clinical Medicine, 2022, vol. 11, nr 15, art.4309 [9 s.], DOI:10.3390/jcm11154309, 140 punktów, IF(4,964)

- 3 Krajewski Piotr K., Tyczyńska Kinga, Bardowska Klaudia, Olczyk Piotr, Krajewska Magdalena, Szepietowski Jacek C.: Psychosocial burden of itch among renal transplant recipients, *Toxins*, 2022, vol. 14, nr 5, art.320 [10 s.], DOI:10.3390/toxins14050320, 100 punktów, IF(5,075)
- 4 Olczyk Piotr, Kusztal Mariusz, Gołębiowski Tomasz, Letachowicz Krzysztof, Krajewska Magdalena: Cognitive impairment in end stage renal disease patients undergoing hemodialysis: markers and risk factors, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, vol. 19, nr 4, art.2389 [12 s.], DOI:10.3390/ijerph19042389, 140 punktów, IF(4,614)
- 5 Krajewski Piotr K., Olczyk Piotr, Krajewska Magdalena, Krajewski Wojciech, Szepietowski Jacek C.: Clinical characteristics of itch in renal transplant recipients, *Frontiers in Medicine*, 2021, vol. 7, art.615334 [8 s.], DOI:10.3389/fmed.2020.615334, 70 punktów, IF(5,058)
- 6 Olczyk Piotr, Małyszczak Artur, Gołębiowski Tomasz, Letachowicz Krzysztof, Szymczak Anna, Mazanowska Oktawia, Krajewska Magdalena, Kusztal Mariusz: Arterial stiffness assessed by oscillometric method in kidney transplant, predialysis, and dialysis patients, *Transplantation Proceedings*, 2020, vol. 52, nr 8, s. 2337-2340, [14th Congress of the Polish Transplantation Society, Zakopane, 17-19 October 2019. Part II: Kidney transplantation], DOI:10.1016/j.transproceed.2020.01.132, 40 punktów, IF(1,066)
- 7 Olczyk Piotr, Małyszczak Artur, Kusztal Mariusz: Dialysis membranes: a 2018 update, *Polimery w Medycynie*, 2018, vol. 48, nr 1, s. 57-63, DOI:10.17219/pim/102974, 9 punktów

Wykłady i prezentacje na konferencjach ogólnopolskich oraz międzynarodowych

1. XVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Wrocław, 9-11 czerwca 2022 r., Wykład na temat „Trudności diagnostyczne w niedokrwistości”.
2. XV Krakowskie Dni Dializoterapii im. Profesora Olgierda Smoleńskiego, Kraków, 8-10 września 2022 r., Wykład na temat „Zdolności poznawcze u chorych hemodializowanych.”
3. Konferencja ERA-EDTA, 5-8 czerwca 2021 r., mini oral session, prezentacja “FACTORS AFFECTING CEREBRAL OXYGENATION IN HEMODIALYSIS PATIENTS: ARTERIAL STIFFNESS, MENTAL ACTIVITIES, SMOKING”
4. XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Szczecin, 18-20 maj 2023 r., Wykład na temat „Nowoczesne leczenie cukrzycy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek”.

11. Dorobek naukowy

1. Olczyk Piotr, Jerzak Patryk, Letachowicz Krzysztof, Gołębiowski Tomasz, Krajewska Magdalena, Kusztal Mariusz Andrzej: The influence of healthy habits on cognitive functions in a group of hemodialysis patients, *Journal of Clinical Medicine*, 2023, vol. 12, nr 5, 2042 [11 s.], DOI:10.3390/jcm12052042, 140 punktów, IF(4,964)
2. Krajewski Piotr K., Tyczyńska Kinga, Bardowska Klaudia, Olczyk Piotr, Nowicka-Suszko Danuta, Janczak Dariusz, Augustyniak-Bartosik Hanna, Krajewska Magdalena, Szepietowski Jacek C.: High serum IL-31 concentration is associated with itch among renal transplant recipients, *Journal of Clinical Medicine*, 2022, vol. 11, nr 15, art.4309 [9 s.], DOI:10.3390/jcm11154309, 140 punktów, IF(4,964)
3. Krajewski Piotr K., Tyczyńska Kinga, Bardowska Klaudia, Olczyk Piotr, Krajewska Magdalena, Szepietowski Jacek C.: Psychosocial burden of itch among renal transplant recipients, *Toxins*, 2022, vol. 14, nr 5, art.320 [10 s.], DOI:10.3390/toxins14050320, 100 punktów, IF(5,075)
4. Olczyk Piotr, Kusztal Mariusz, Gołębiowski Tomasz, Letachowicz Krzysztof, Krajewska Magdalena: Cognitive impairment in end stage renal disease patients undergoing hemodialysis: markers and risk factors, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, vol. 19, nr 4, art.2389 [12 s.], DOI:10.3390/ijerph19042389, 140 punktów, IF(4,614)
5. Krajewski Piotr K., Olczyk Piotr, Krajewska Magdalena, Krajewski Wojciech, Szepietowski Jacek C.: Clinical characteristics of itch in renal transplant recipients, *Frontiers in Medicine*, 2021, vol. 7, art.615334 [8 s.], DOI:10.3389/fmed.2020.615334, 70 punktów, IF(5,058)
6. Olczyk Piotr, Małyszczak Artur, Gołębiowski Tomasz, Letachowicz Krzysztof, Szymczak Anna, Mazanowska Oktawia, Krajewska Magdalena, Kusztal Mariusz: Arterial stiffness assessed by oscillometric method in kidney transplant, predialysis, and dialysis patients, *Transplantation Proceedings*, 2020, vol. 52, nr 8, s. 2337-2340, [14th Congress of the Polish Transplantation Society, Zakopane, 17-19 October 2019. Part II: Kidney transplantation], DOI:10.1016/j.transproceed.2020.01.132, 40 punktów, IF(1,066)
7. Olczyk Piotr, Małyszczak Artur, Kusztal Mariusz: Dialysis membranes: a 2018 update, *Polimery w Medycynie*, 2018, vol. 48, nr 1, s. 57-63, DOI:10.17219/pim/102974, 9 punktów

12. Oświadczenia współautorów

Wrocław, 06.06.2023 r.

Imię i nazwisko:

Mariusz Kusztal

Afiliacja:

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel: 71 733 25 00, faks: 71 733 25 09
e-mail: nefrologia@umed.wroc.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że wyrażam zgodę na włączenie poniższej pracy naukowej, której jestem współautorem do serii publikacji na podstawie, której będzie oparta praca doktorska autora głównego Piotra Olczyka.

Oświadczam, że mój udział w poniższej pracy polegał na pomocy w opracowaniu metodologii, pisaniu oraz edycji manuskryptu, nadzorze nad przeprowadzonym badaniem.

Olczyk P, Kusztal M, Gołębiowski T, Letachowicz K, Krajewska M. Cognitive Impairment in End Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis: Markers and Risk Factors. Int J Environ Res Public Health. 2022 Feb 18;19(4):2389.



.....
Podpis promotora

Prof. dr hab. n. med. Mariusz Kusztal
LEKARZ nefrolog
specjalista chorób wewnętrznych
4560154 tel. 717332543

.....
Podpis współautora

Wrocław, 06.06.2023 r.

Imię i nazwisko:

Mariusz Kusztal

Afiliacja:

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel: 71 733 25 00, faks: 71 733 25 09
e-mail: nefrologia@umed.wroc.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że wyrażam zgodę na włączenie poniższej pracy naukowej, której jestem współautorem do serii publikacji na podstawie, której będzie oparta praca doktorska autora głównego Piotra Olczyka.

Oświadczam, że mój udział w poniższej pracy polegał na pomocy w opracowaniu metodologii, pisaniu oraz edycji manuskryptu, nadzorze nad przeprowadzanym badaniem.

Olczyk P, Małyszczak A, Gołębiowski T, Letachowicz K, Szymczak A, Mazanowska O, Krajewska M, Kusztal M. Arterial Stiffness Assessed by Oscillometric Method in Kidney Transplant, Predialysis, and Dialysis Patients. Transplant Proc. 2020 Oct;52(8):2337-2340.


.....
Podpis promotora

*Prof. dr hab. n.med. Mariusz Kusztal
E.KARZ nefrolog
specjalista chorób wewnętrznych
4360154 tel. 717332543*

.....
Podpis współautora

Wrocław, 06.06.2023 r.

Imię i nazwisko:

Mariusz Kusztal

Afiliacja:

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel: 71 733 25 00, faks: 71 733 25 09
e-mail: nefrologia@umed.wroc.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że wyrażam zgodę na włączenie poniższej pracy naukowej, której jestem współautorem do serii publikacji na podstawie, której będzie oparta praca doktorska autora głównego Piotra Olczyka.

Oświadczam, że mój udział w poniższej pracy polegał na pomocy w opracowaniu metodologii, pisaniu oraz edycji manuskryptu, nadzorze nad przeprowadzanym badaniem.

Olczyk P, Jerzak P, Letachowicz K, Gołębiowski T, Krajewska M, Kusztal M. The Influence of Healthy Habits on Cognitive Functions in a Group of Hemodialysis Patients. J Clin Med. 2023 Mar 4;12(5):2042.


.....
Podpis promotora



.....
Podpis współautora

Wrocław, 06.06.2023 r.

Imię i nazwisko:

Artur Małyszczak

Afiliacja:

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że wyrażam zgodę na włączenie poniższej pracy naukowej, której jestem współautorem do serii publikacji na podstawie, której będzie oparta praca doktorska autora głównego Piotra Olczyka.

Oświadczam, że mój udział w poniższej pracy polegał na przeprowadzaniu badania pacjentów oraz pisaniu manuskryptu.

Olczyk P, Małyszczak A, Gołębiowski T, Letachowicz K, Szymczak A, Mazanowska O, Krajewska M, Kuształ M. Arterial Stiffness Assessed by Oscillometric Method in Kidney Transplant, Predialysis, and Dialysis Patients. Transplant Proc. 2020 Oct;52(8):2337-2340.


.....
Podpis promotora

prof. dr hab. n. med. Marcin Kuształ
specjalista chorób wewnętrznych
EKARZ nefrolog
450154 tel. 71732343


.....
Podpis współautora

Wrocław, 06.06.2023 r.

Imię i nazwisko:

Anna Szymczak

Afiliacja:

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCZYNY TRANSPLANTACYJNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel: 71 733 25 00, faks: 71 733 25 09
e-mail: nefrologia@umed.wroc.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że wyrażam zgodę na włączenie poniższej pracy naukowej, której jestem współautorem do serii publikacji na podstawie, której będzie oparta praca doktorska autora głównego Piotra Olczyka.

Oświadczam, że mój udział w poniższej pracy polegał na przeprowadzaniu badania pacjentów.

Olczyk P, Małyszczak A, Gołębiowski T, Letachowicz K, Szymczak A, Mazanowska O, Krajewska M, Kuształ M. Arterial Stiffness Assessed by Oscillometric Method in Kidney Transplant, Predialysis, and Dialysis Patients. Transplant Proc. 2020 Oct;52(8):2337-2340.

.....
Podpis promotora

mgr med. Mariusz Kuształ
LEKARZ nefrolog
specjalista chorób wewnętrznych
4560154 tel. 71 733 25 43

.....
Podpis współautora

Wrocław, 06.06.2023 r.

Imię i nazwisko:

Patryk Jerzak

Afiliacja:

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel: 71 733 25 00, faks: 71 733 25 09
e-mail: nefrologia@umed.wroc.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że wyrażam zgodę na włączenie poniższej pracy naukowej, której jestem współautorem do serii publikacji na podstawie, której będzie oparta praca doktorska autora głównego Piotra Olczyka.

Oświadczam, że mój udział w poniższej pracy polegał na pracy koncepcyjnej oraz edytowaniu i recenzowaniu manuskryptu.

Olczyk P, Jerzak P, Letachowicz K, Gołębiowski T, Krajewska M, Kuztał M. The Influence of Healthy Habits on Cognitive Functions in a Group of Hemodialysis Patients. J Clin Med. 2023 Mar 4;12(5):2042.



.....
Podpis promotora

Prof. dr hab. med. Mariusz Kuztał
L.E.K.A. Nefrologia
specjalista chorób wewnętrznych
4580/54 tel. 17332543



.....
Podpis współautora

Wrocław, 06.06.2023 r.

Imię i nazwisko:

Magdalena Krajewska

Afiliacja:

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

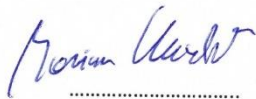
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNĄ TRANSPLANTACYJNEJ
ul. Borowska 213, 50-656 Wrocław
tel: 71 733 25 00, faks: 71 733 25 09
e-mail: nefrologia@umed.wroc.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że wyrażam zgodę na włączenie poniższej pracy naukowej, której jestem współautorem do serii publikacji na podstawie, której będzie oparta praca doktorska autora głównego Piotra Olczyka.

Oświadczam, że mój udział w poniższej pracy polegał na nadzorze nad przeprowadzaniem badań.

Olczyk P, Kusztal M, Gołębiowski T, Letachowicz K, Krajewska M. Cognitive Impairment in End Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis: Markers and Risk Factors. Int J Environ Res Public Health. 2022 Feb 18;19(4):2389.



.....
Podpis promotora

Prof. dr hab. med. Marcin Kusztal
L.E.K. 4560
specjalista chorób wewnętrznych
4560 154 tel. 71 733 25 343

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNĄ TRANSPLANTACYJNEJ
.....
Podpis współautora

Magdalena Krajewska

Wrocław, 06.06.2023 r.

Imię i nazwisko:

Magdalena Krajewska

Afiliacja:

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA i KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel: 71 733 25 00, faks: 71 733 25 09
e-mail: nefrologia@umed.wroc.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że wyrażam zgodę na włączenie poniższej pracy naukowej, której jestem współautorem do serii publikacji na podstawie, której będzie oparta praca doktorska autora głównego Piotra Olczyka.

Oświadczam, że mój udział w poniższej pracy polegał na nadzorze nad wykonywaniem badań.

Olczyk P, Małyszczak A, Gołębiowski T, Letachowicz K, Szymczak A, Mazanowska O, Krajewska M, Kuszal M. Arterial Stiffness Assessed by Oscillometric Method in Kidney Transplant, Predialysis, and Dialysis Patients. Transplant Proc. 2020 Oct;52(8):2337-2340.


.....
Podpis promotora

Prof. hab. Marcin Kuszal
L.E.K.A.N. nefrolog
specjalista chorób wewnętrznych
4560154 tel. 717332543

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA i KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ

.....
Podpis współautora

Wrocław, 06.06.2023 r.

Imię i nazwisko:

Magdalena Krajewska

Afiliacja:

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel: 71 733 25 00, faks: 71 733 25 09
e-mail: nefrologia@umed.wroc.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że wyrażam zgodę na włączenie poniższej pracy naukowej, której jestem współautorem do serii publikacji na podstawie, której będzie oparta praca doktorska autora głównego Piotra Olczyka.

Oświadczam, że mój udział w poniższej pracy polegał na nadzorze nad wykonywaniem badań.

Olczyk P, Jerzak P, Letachowicz K, Gołębiowski T, Krajewska M, Kuształ M. The Influence of Healthy Habits on Cognitive Functions in a Group of Hemodialysis Patients. J Clin Med. 2023 Mar 4;12(5):2042.

Magdalena Krajewska

.....
Podpis promotora

Prof. dr hab. n. med. Marcin Kuształ
L. E. K. A. P. Z. T. 1 0 1 0 9
specjalista chorób wewnętrznych
4560154 tel.: 717332543

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ
Magdalena Krajewska
.....
prof. dr hab. Magdalena Krajewska
Podpis współautora

Wrocław, 06.06.2023 r.

Imię i nazwisko:

Krzysztof Letachowicz

Afiliacja:

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA i KLINIKA NEFROLOGII
i MEDYCZYNY TRANSPLANTACYJNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel: 71 733 25 00, faks: 71 733 25 09
e-mail: nefrologia@umed.wroc.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że wyrażam zgodę na włączenie poniższej pracy naukowej, której jestem współautorem do serii publikacji na podstawie, której będzie oparta praca doktorska autora głównego Piotra Olczyka.

Oświadczam, że mój udział w poniższej pracy polegał na edycji oraz recenzowaniu manuskryptu.

Olczyk P, Małyńczak A, Gołębiowski T, Letachowicz K, Szymczak A, Mazanowska O, Krajewska M, Kuształ M. Arterial Stiffness Assessed by Oscillometric Method in Kidney Transplant, Predialysis, and Dialysis Patients. Transplant Proc. 2020 Oct;52(8):2337-2340.



Podpis promotora

dr hab. n. med. Mariusz Kuształ
specjalista chorób wewnętrznych
4560154 tel. 717332543



dr hab. n. med. Krzysztof Letachowicz
specjalista chorób wewnętrznych,
nefrolog i transplantologii klinicznej
4904048

Podpis współautora

Wrocław, 06.06.2023 r.

Imię i nazwisko:

Krzysztof Letachowicz

Afiliacja:

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel: 71 733 25 00, faks: 71 733 25 09
e-mail: nefrologia@umed.wroc.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że wyrażam zgodę na włączenie poniższej pracy naukowej, której jestem współautorem do serii publikacji na podstawie, której będzie oparta praca doktorska autora głównego Piotra Olczyka.

Oświadczam, że mój udział w poniższej pracy polegał na edytowaniu oraz recenzowaniu manuskryptu.

Olczyk P, Jerzak P, Letachowicz K, Gołębiowski T, Krajewska M, Kuztał M. The Influence of Healthy Habits on Cognitive Functions in a Group of Hemodialysis Patients. J Clin Med. 2023 Mar 4;12(5):2042.


.....
Podpis promotora
Prof. dr hab. n. med. Mariusz Kuztał
I. K. A. K. Z. nefrologii
specjalista chorób wewnętrznych
4360154 tel. 717332543

dr hab. n. med. Krzysztof Letachowicz
prof.
specjalista chorób wewnętrznych,
nefrologii i transplantacyjnej
lekarz 2014848
.....
Podpis współautora

Wrocław, 06.06.2023 r.

Imię i nazwisko:

Krzysztof Letachowicz

Afiliacja:

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel: 71 733 25 00, faks: 71 733 25 09
e-mail: nefrologia@umed.wroc.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że wyrażam zgodę na włączenie poniższej pracy naukowej, której jestem współautorem do serii publikacji na podstawie, której będzie oparta praca doktorska autora głównego Piotra Olczyka.

Oświadczam, że mój udział w poniższej pracy polegał na pisaniu oraz edycji manuskryptu.

Olczyk P, Kusztal M, Gołębiowski T, Letachowicz K, Krajewska M. Cognitive Impairment in End Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis: Markers and Risk Factors. Int J Environ Res Public Health. 2022 Feb 18;19(4):2389.



.....
Podpis promotora

Prof. dr hab. n. med. Marcin Wójcik
LEKARZ nefrolog
specjalista chorób wewnętrznych
4560154 tel. 717332543

dr hab. n. med. Krzysztof Letachowicz
specjalista chorób wewnętrznych,
nefrolog, nefrolog klinicznej
.....
Podpis współautora

Wrocław, 06.06.2023 r.

Imię i nazwisko:

Oktawia Mazanowska

Afiliacja:

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ
ul. Bcrowska 213, 50-556 Wrocław
tel: 71 733 25 00, faks: 71 733 25 09
e-mail: nefrologia@umed.wroc.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że wyrażam zgodę na włączenie poniższej pracy naukowej, której jestem współautorem do serii publikacji na podstawie, której będzie oparta praca doktorska autora głównego Piotra Olczyka.

Oświadczam, że mój udział w poniższej pracy polegał na pomocy w opracowaniu metodologii oraz koncepcji badania.

Olczyk P, Małyszczak A, Gołębiowski T, Letachowicz K, Szymczak A, Mazanowska O, Krajewska M, Kuztal M. Arterial Stiffness Assessed by Oscillometric Method in Kidney Transplant, Predialysis, and Dialysis Patients. *Transplant Proc.* 2020 Oct;52(8):2337-2340.

Podpis promotora

Prof. dr hab. n. med. Małyszczak
L. EKARZ nefrolog
specjalista chorób wewnętrznych
4560154 tel: 71 733 25 43

Podpis współautora

Oktawia Mazanowska
prof. nadzw. i specjalista
chorób wewnętrznych, nefrologii
i transplantacji klinicznej
2471197

Wrocław, 06.06.2023 r.

Imię i nazwisko:

Tomasz Gołębiowski

Afiliacja:

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel: 71 733 25 00, faks: 71 733 25 09
e-mail: nefrologia@umed.wroc.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że wyrażam zgodę na włączenie poniższej pracy naukowej, której jestem współautorem do serii publikacji na podstawie, której będzie oparta praca doktorska autora głównego Piotra Olczyka.

Oświadczam, że mój udział w poniższej pracy polegał na pisaniu oraz edycji manuskryptu.

Olczyk P, Kusztal M, Gołębiowski T, Letachowicz K, Krajewska M. Cognitive Impairment in End Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis: Markers and Risk Factors. Int J Environ Res Public Health. 2022 Feb 18;19(4):2389.



Podpis promotora

Prof. dr hab. n. med. Mariusz Kusztal
LEKARZ nefrolog
specjalista chorób wewnętrznych
4580154 tel. 717332543

Podpis współautora

dr hab. n. med. TOMASZ GOŁĘBIOWSKI
lekarz spec. chorób wewnętrznych
nefrologii i transplantologii klinicznej
1194521

Wrocław, 06.06.2023 r.

Imię i nazwisko:

Tomasz Gołębowski

Afiliacja:

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel: 71 733 25 00, faks: 71 733 25 09
e-mail: nefrologia@umed.wroc.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że wyrażam zgodę na włączenie poniższej pracy naukowej, której jestem współautorem do serii publikacji na podstawie, której będzie oparta praca doktorska autora głównego Piotra Olczyka.

Oświadczam, że mój udział w poniższej pracy polegał na edycji oraz recenzowaniu manuskryptu.

Olczyk P, Małyszczak A, Gołębowski T, Letachowicz K, Szymczak A, Mazanowska O, Krajewska M, Kuształ M. Arterial Stiffness Assessed by Oscillometric Method in Kidney Transplant, Predialysis, and Dialysis Patients. *Transplant Proc.* 2020 Oct;52(8):2337-2340.

.....
Podpis promotora

dr hab. n. med. Małyszczak
Prof. dr n. med. Małyszczak
Leczący RZ. nefrolog
specjalista dypl. w dziedzinie nefrologii
45101544 tel. 71 733 25 43

dr hab. n. med. TOMASZ GOŁĘBOWSKI
lekarz spec. choroby wewnętrzne
nefrologi i transplantologii i nefrologii
71 733 25 21

.....
Podpis współautora

Wrocław, 06.06.2023 r.

Imię i nazwisko:

Tomasz Gołębiowski

Afiliacja:

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I KLINIKA NEFROLOGII
I MEDYCYNY TRANSPLANTACYJNEJ
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel: 71 733 25 00, faks: 71 733 25 09
e-mail: nefrologia@umed.wroc.pl

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że wyrażam zgodę na włączenie poniższej pracy naukowej, której jestem współautorem do serii publikacji na podstawie, której będzie oparta praca doktorska autora głównego Piotra Olczyka.

Oświadczam, że mój udział w poniższej pracy polegał na edytowaniu oraz recenzowaniu manuskryptu.

Olczyk P, Jerzak P, Letachowicz K, Gołębiowski T, Krajewska M, Kuształ M. The Influence of Healthy Habits on Cognitive Functions in a Group of Hemodialysis Patients. J Clin Med. 2023 Mar 4;12(5):2042.

.....
Podpis promotora

Prof. dr hab. n.med. Mariusz Kuształ
LEKARZ nefrolog
specjalista chorób wewnętrznych
4560154 tel. 71 7332543

dr hab. n. med. TOMASZ GOŁĘBIOWSKI
lek. spec. chor. wewn. i nefrol.
nefrologii, transplantologii, kardiologii
71 733 25 00
.....
Podpis współautora