

Disfunzioni esecutive nei pazienti in trattamento emodialitico cronico: un possibile sintomo di demenza vascolare

Articoli originali

Giulia Belluardo¹, Dario Galeano¹, Concetto Sessa¹, Luca Zanolli², Walter Morale¹

1 O.C Nefrologia e Dialisi, P.O. "Maggiore" di Modica. Azienda Sanitaria Provinciale di Ragusa, Italia
2 Nefrologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania, Italia



Giulia Belluardo

Corrispondenza a:

Giulia Belluardo
U.O.C di Nefrologia, Ospedale "Maggiore" Via Aldo Moro n°1,
97015 Modica, Italia
E-mail: belluardogiulia12@gmail.com

ABSTRACT

Introduzione. I pazienti in trattamento emodialitico cronico (HD) hanno un rischio 8-10 volte maggiore di incorrere in eventi ictali e di sviluppare deterioramento cognitivo. L'ingente stress vascolare a cui sono sottoposti potrebbe costituire la base per lo sviluppo di quadri di demenza vascolare (VaD).

Obiettivo. Lo scopo dello studio è indagare le funzioni esecutive, tipicamente compromesse nelle VaD, dei pazienti in trattamento emodialitico cronico.

Metodo. Sono stati reclutati pazienti in HD presso l'U.O.C. di Nefrologia e Dialisi (ASP Ragusa). Si è proceduto a raccogliere fattori di rischio per VaD e, successivamente, alla somministrazione del Frontal Assessment Battery (FAB).

Risultati. Sono stati inclusi 103 pazienti in HD (maschi = 63%, età 66 ± 14 anni). Tra i fattori di rischio per la VaD spicca un'alta percentuale di pazienti anemici (93%), ipertesi (64%) e coronaropatici (68%). I dati cognitivi ricavati tramite FAB riportano una percentuale di punteggi deficitari pari al 55%. Tutti i fattori di rischio hanno trovato una significativa associazione con i punteggi cognitivi. L'anemia, l'ipertensione, l'ipotensione intradialitica, la coronaropatia e l'omocisteina sono predittori negativi dell'integrità delle funzioni esecutive.

Conclusioni. Più della metà dei pazienti ha ottenuto punteggi deficitari al FAB. Appare evidente una ridotta flessibilità cognitiva, un'alta sensibilità all'interferenza, uno scarso controllo inibitorio e una compromissione della programmazione motoria. In conclusione, è stata rilevata nel paziente in HD una marcata compromissione delle funzioni esecutive, generalmente allocate nei lobi frontali del cervello, che potrebbe costituire il sintomo dello sviluppo di una demenza di natura vascolare.

PAROLE CHIAVE: emodialisi, cognitivo, deterioramento, vascolare, demenza

Introduzione

I pazienti affetti da malattia renale cronica (CKD) sono solitamente più a rischio della popolazione generale di sviluppare deterioramento cognitivo [1], con una prevalenza che varia dal 13% al 58% [2-4]. L'associazione tra malattia renale cronica e funzioni cognitive è stata recentemente indagata e prove collettive dimostrano che una diminuzione del tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) aumenta la probabilità di incorrere in deterioramento cognitivo [5, 6]. Sono molti i meccanismi eziopatogenetici sottostanti questo fenomeno, come la disfunzione vascolare, l'infiammazione, l'accumulo di tossine uremiche, l'anemia e le anomalie elettrolitiche [7]. I pazienti in End Stage Renal Disease (ESRD) hanno un rischio maggiore di sviluppare patologie cerebrovascolari e cardiovascolari [8]. In particolare, studi hanno dimostrato che i pazienti allo stadio terminale della malattia e in trattamento emodialitico cronico (HD) hanno un'incidenza di ictus 8-10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, con una prevalenza di ictus emorragico rappresentante il 20% di tutti gli eventi ictali nel dializzato, e presentano una autoregolazione cerebrale alterata [9-12]. Nello specifico, l'emodialisi induce una significativa riduzione del flusso sanguigno cerebrale (CBF) in tutti i lobi durante le sedute emodialitiche [10].

Dunque, l'ingente stress vascolare a cui sono sottoposti questi pazienti potrebbe costituire la base per lo sviluppo del deterioramento cognitivo constatato in questa popolazione e, in particolare, per quadri di demenza vascolare [13]. La demenza vascolare (VaD) si distingue da altri tipi di demenza in quanto derivante da un'ischemia cerebrale, sebbene la relazione temporale tra evento ischemico e outcome cognitivo possa essere sottile e di difficile osservazione. Esistono varie sottotipologie di demenza vascolare a seconda del meccanismo e del tessuto cerebrale interessato, come la demenza multi-infartuale, la demenza da malattia dei piccoli vasi, la demenza infartuale strategica, la demenza da ipoperfusione, la demenza emorragica, la demenza vascolare ereditaria e la demenza da malattia cardiovascolare [14, 15]. Tra i correlati neuropsicometrici della VaD troviamo deficit di memoria, che si manifestano maggiormente nelle fasi più avanzate della malattia, e una prevalenza assoluta della sindrome disesecutiva frontale [16, 17].

Le funzioni esecutive, coinvolte nell'attuazione di comportamenti adattivi orientati a specifici obiettivi, comprendono il dominio della flessibilità, la memoria di lavoro, la capacità di inibizione della risposta, la velocità di elaborazione, la focalizzazione dell'attenzione, le inferenze di ordine superiore e la pianificazione [18, 19]. Le funzioni esecutive (FE) sono state generalmente allocate nella corteccia prefrontale, con particolare coinvolgimento della corteccia prefrontale dorso laterale (dIPFC) e della corteccia prefrontale ventro laterale (vIPFC) [20-22]. La corteccia prefrontale, e in generale i lobi frontali, sono altamente suscettibili a variazioni emodinamiche cerebrali e solitamente una diminuzione del flusso sanguigno cerebrale è associata a lieve deterioramento cognitivo e quadri di Alzheimer [23-25].

In questo contesto un primo strumento di screening per diagnosticare la VaD è stato il Montreal Cognitive Assessment (MoCA), che sembra possedere una buona sensibilità nel discriminare pazienti con demenza vascolare rispetto al Mini Mental State Examination (MMSE) [17]. Per indagare i vari domini cognitivi coinvolti nelle funzioni esecutive sono state utilizzate dai ricercatori variazioni di batterie neuropsicologiche consolidate in letteratura, come la Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG), la Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI) e la Mattis Dementia Rating Scale (MDRS), molto spesso indicate per diagnosi di malattia di Alzheimer [26-29]. Lo scopo della presente ricerca è indagare le funzioni esecutive del paziente emodializzato, ad alto rischio di patologia cerebrovascolare, per definire i contorni ancora troppo sfumati del deterioramento cognitivo in emodialisi.

Materiali e metodi

Diseqno dello studio

È stato condotto uno studio osservazionale non invasivo presso l'U.O.C. di Nefrologia e Dialisi di Modica (ASP Ragusa). I pazienti sono stati reclutati presso gli ambulatori di emodialisi dell'Ospedale Maggiore "Nino Baglieri" di Modica, dell'Ospedale Maria Paternò Arezzo di Ragusa e presso il CAD dell'Ospedale Busacca di Scicli. Lo studio è stato svolto in un arco di tempo che va da settembre 2022 a luglio 2023. Prima di essere sottoposti alle fasi di ricerca tutti i pazienti sono stati resi edotti sui generali obiettivi dello studio e sulle metodiche utilizzate dagli sperimentatori mediante colloqui individuali al di fuori della seduta emodialitica, nei giorni di non dialisi o prima dell'inizio del trattamento, per assicurare una buona comprensione del paziente ed evitare l'influenza di eventuali effetti negativi causati dal trattamento dialitico sulle funzioni cognitive [30]. Previa lettura della scheda informativa e acquisizione del consenso informato sono stati arruolati pazienti adulti, di età superiore ai 20 anni e non maggiore di 85, di entrambi i sessi, con diagnosi di ESRD e in trattamento emodialitico cronico (HD). Non sono stati inseriti limiti relativi alla tipologia di trattamento emodialitico (Emodialisi standard, Bicarbonato Dialisi, Emodiafiltrazione on line), alla durata media delle sedute o alla frequenza settimanale. Per essere inclusi nello studio tutti i pazienti dovevano avere un'età dialitica di almeno tre mesi, periodo durante il quale è più probabile sviluppare la sindrome da disequilibrio, e non dovevano aver ricevuto diagnosi di sindrome da disequilibrio precedente la valutazione neuropsicologica [31]. Non dovevano presentare diagnosi di patologie cerebrovascolari, diagnosi di disturbi neurologici e malattie neurodegenerative (Malattia di Parkinson, Malattia d'Alzheimer e altre sindromi dementigene), diagnosi di depressione e deficit neuropsicologici prima dell'immissione in dialisi. Sono stati esclusi anche pazienti con conclamata diagnosi di disturbi psichiatrici severi e pazienti sottoposti a interventi neurochirurgici. Dopo la fase di reclutamento sono state raccolte le seguenti variabili dalle cartelle cliniche dei pazienti:

- Dati descrittivi del campione: età, sesso, peso, altezza, BMI, BSA, livello di istruzione, Kt/V, terapia ipnotico-sedativa, terapia antianemica, terapia antipertensiva, politerapia antipertensiva, infezioni Covid-19 contratte nell'arco degli ultimi sei mesi
- Fattori di rischio per la demenza vascolare: fumo, obesità, ipertensione, ipotensione intradialitica, ipercolesterolemia, anemia, fibrillazione atriale, coronaropatia, ictus, iperfibrinogenemia, elevati livelli di D-dimero, iperomocisteinemia.

Strumenti

Per valutare le funzioni esecutive dei pazienti emodializzati è stata scelta una batteria di test ampiamente convalidata in letteratura e creata per indagare questa tipologia di funzioni cognitive. La batteria utilizzata è il Frontal Assessment Battery (FAB), utile a valutare le facoltà generalmente allocate nelle aree frontali e prefrontali del cervello implicate nei processi di flessibilità, memoria di lavoro, attenzione focalizzata, programmazione motoria e inibizione di risposta. La batteria si compone di sei prove cognitive, ognuna con un punteggio che va da 0 a 3; il range del punteggio globale è 0-18. La batteria si può facilmente somministrare al letto del paziente e richiede mediamente 10-15 minuti; questa comprende prove di somiglianza, fluenza fonemica, programmazione motoria con la mano dominante (serie di Luria pugno-taglio-piatto), risposta a istruzioni contrastanti, go-no-go e comportamento di prensione. Per questo studio è stata utilizzata la taratura di Apollonio (2005), adatta a una popolazione con un'età minima di 20 anni e massima di 95 e con anni di scolarità che vanno da 0 a >13. Il cut-off del FAB è individuato nel punteggio 13,50. Una volta ottenuto il punteggio grezzo, questo va successivamente corretto tramite apposita tabella di correzione per età e scolarità e successivamente convertito in punteggio equivalente (PE) [32]. I punteggi equivalenti, caposaldo della valutazione neuropsicologica, costituiscono un metodo di

correzione non parametrico che consente di stabilire a livello statistico la posizione del paziente rispetto alla popolazione nazionale di riferimento, prendendo in considerazione l'influenza di variabili come il sesso, l'età e la scolarità [33]. La valutazione neuropsicologica mediante FAB è stata eseguita dallo psicologo al di fuori della seduta emodialitica.

Analisi statistica

I dati raccolti sono stati tabulati all'interno di un database Excel e successivamente elaborati con SPSS (v25). È stata eseguita la statistica descrittiva dei dati demografici del campione e l'analisi univariata dei fattori di rischio per la demenza vascolare (VaD) tramite frequenze e percentuali per le variabili nominali; media, mediana, deviazione standard, varianza, valore minimo e valore massimo per le variabili continue. La statistica descrittiva è stata eseguita anche sui risultati ottenuti tramite il Frontal Assessment Battery (FAB). A livello inferenziale è stato applicato il T-test per medie dipendenti per verificare l'eventuale associazione tra fattori di rischio per la VaD e i punteggi cognitivi del FAB. Per valutare il valore predittivo dei fattori di rischio per la VaD sugli outcome esecutivi è stata eseguita la regressione lineare multipla secondo un modello complessivo e un modello a blocchi che suddivide i fattori di rischio in macroaree.

Risultati

Il campione è composto da un totale di 103 pazienti in HD che rispettano i criteri di inclusione ed esclusione prestabiliti nel disegno dello studio, con un'età media di 66 ± 14 anni, di cui il 63% di sesso maschile ($m=65$) e un livello medio di istruzione di 8 ± 4 anni. Tramite i dati sul peso e l'altezza sono stati calcolati il Body Mass Index (BMI) e il Body Surface Area (BSA). Il valore medio BMI del campione è di 26, mentre il valore medio BSA è 2. BMI e BSA sono stati calcolati con il peso corporeo rilevato a fine trattamento emodialitico. Mediante la formula di Daugirdas è stato calcolato il Kt/V di ogni paziente. La media del Kt/V è di $1,2 \pm 0,1$. La terapia ipnotico-sedativa è effettuata solo dallo 0,9% del campione. Nell'ambito della terapia antianemica, il 77% dei pazienti viene trattato con carbosimaltoso ferrico, il 12% con sodio ferrigluconato, l'85% con epoietina alfa e il 3% con la darbaepoietina alfa. La terapia antipertensiva viene eseguita dal 63% del campione, il 15% di questi pazienti è in politerapia ipertensiva con due tipologie di farmaci e il 6% è in politerapia ipertensiva con tre tipologie di farmaci. Le percentuali relative alla tipologia di farmaco antipertensivo assunto dai pazienti sono riportate nella Tabella 1. Sono stati raccolti dati sui fattori di rischio per lo sviluppo di demenza vascolare, dai quali spicca un'alta percentuale di pazienti anemici (93%), ipertesi (64%), coronaropatici (68%), diabetici (53%) e modeste percentuali di pazienti con ipotensione intradialitica (42%) e dislipidemicici (33%).

Tutti i dati sui fattori di rischio sono riportati all'interno della Tabella 2. I dati cognitivi ricavati tramite il Frontal Assessment Battery ci mostrano un'alta percentuale di punteggi deficitari pari al 55,3%. Il punteggio globale medio corretto si assesta su un valore decisamente deficitario di 11 ± 4 , con un punteggio equivalente medio di $0,8 \pm 1$, andando a collocarsi tra la fascia deficitaria e quella borderline. I domini cognitivi indagati tramite le diverse prove presentano punteggi medi scarsi, tra i compiti che hanno ottenuto prestazioni peggiori troviamo le serie motorie con la mano dominante con un punteggio medio di $1,7 (\pm 0,7)$, le istruzioni contrastanti con un punteggio medio di $1,7 (\pm 0,9)$ e il go-no-go con un punteggio medio di $1,6 (\pm 0,8)$.

Tutti i punteggi dei singoli item previsti nel FAB e i punteggi globali sono inseriti nella Tabella 3. A livello inferenziale è stata indagata l'associazione tra i risultati cognitivi ottenuti tramite il FAB e i fattori di rischio specifici per la demenza vascolare (VaD), come il fumo, l'obesità, l'ipertensione, l'ipotensione intradialitica, l'ipercolesterolemia, la fibrillazione atriale, la coronaropatia, l'ictus, il diabete, l'iperfibrinogenemia, alti livelli di D-dimero, l'iperomocisteinemia, i globuli rossi,

l'emoglobina e l'ematocrito. A tale scopo è stato applicato il T-test per medie dipendenti ($p < 0,05$) che ha restituito una significativa associazione tra tutti i fattori di rischio per la VaD e i dati cognitivi ottenuti dal FAB.

DATI DESCRITTIVI DEL CAMPIONE	
Numero pazienti	103
Età media	66 ± 14
Sesso	Maschi 63% Femmine 37%
Istruzione (anni)	
0-3	32%
3-5	25%
5-8	22%
8-13	15%
13-17	6%
BMI medio	26 kg/m ²
BSA	2 m ²
Kt/V Daugirdas (media, deviazione standard)	1,2 ± 0,1
Terapia ipnotico-sedativa	0,9%
Terapia antianemica	
– carbossimaltoso ferrico	77%
– sodio ferrigluconato	15%
– epoietina alfa	85%
– darbaepoietina alfa	3%
Terapia antipertensiva	
– Carvedilolo	3,9 %
– Amlodipina	35%
– Doxazosina	26%
– Clonidina	5%
– Nebivololo	15%
– Isradipina	2%
– Telmisartan	1%
Politerapia antipertensiva	
– 2 farmaci	15%
– 3 farmaci	6%
Infezione da Covid-19 precedente la valutazione neuropsicologica (6 mesi)	19%

Tabella 1. Dati descrittivi del campione; Body Mass Index (BMI), Body Surface Area (BSA).

Per valutare il potere predittivo di tali fattori sulle funzioni esecutive dei pazienti emodializzati è stata applicata la regressione lineare multipla sia tramite modello complessivo che tramite modello a blocchi. Il modello complessivo, che comprende tutti i fattori di rischio per la VaD, restituisce una forte relazione tra variabile dipendente e variabili esplicative, con una correlazione pari a $R=0,98$, una relazione pari a $R^2=0,961$ ed R^2 aggiustata pari a 0,439. Dunque, l'outcome esecutivo osservato nel nostro campione di pazienti emodializzati è spiegato per il 43% dei casi dall'insieme di questi fattori. Tuttavia, da questo modello complessivo non si evince nessuna significatività statistica né rispetto ai singoli fattori e covariate esaminate (t Test) né rispetto all'intero modello (Test F). Tutti i dati ottenuti dalla regressione lineare multipla relativa al modello complessivo sono consultabili nella Tabella 5.

ANALISI UNIVARIATA DEI FATTORI DI RISCHIO								
Emocromo	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW-CV	RDW-SD
N	103	103	103	103	103	103	103	103
Media	3.53	10.6	33.3	91.4	30.8	32.4	15.0	50.9
Mediana	3.41	10.1	33.1	94.0	31.4	32.3	14.4	48.9
Deviazione standard	0.624	1.38	3.63	13.9	3.09	1.14	2.29	10.6
Varianza	0.389	1.89	13.2	194	9.56	1.29	5.26	112
Minimo	2.55	8.20	25.6	16.5	20.1	29.0	12.0	36.1
Massimo	5.58	15.9	47.1	117	39.0	35.5	24.8	107
	Fibrinogeno	D-Dimero	Omocisteina	Kt/V				
N	103	103	103	103				
Media	383	0.605	12.7	1.20				
Mediana	362	0.400	13	1.19				
Deviazione standard	97,7	0.605	2.06	0.170				
Varianza	9554	0.367	4.23	0.029				
Minimo	275	0.100	8.30	0.880				
Massimo	737	3.40	16.7	1.90				
	Condizioni	Frequenze	% del Totale	% Cumulata				
Fumo	Fumatori	11	10,7%	10,7%				
	Non fumatori	92	89,3%	100%				
Obesità	Obesi	27	26,2%	26,2%				
	Non obesi	76	73,8%	100%				
Ipercolesterolemia	Presente	34	33%	33%				
	Assente	69	67%	100%				
Fibrillazione atriale	Presente	22	21,4%	21,4%				
	Assente	81	78,6%	100%				
Coronaropatia	Presente	70	68%	68%				
	Assente	33	32%	100%				
Ictus	Presente	27	26,2%	26,2%				
	Assente	76	73,8%	100%				
Diabete	Diabetici	55	53,4%	53,4%				
	Non diabetici	48	46,6%	100%				
infezioni da SARS-CoV-2 nell'arco degli ultimi sei mesi	Assente	83	80,6%	80,6%				
	Presente	20	19,4%	100%				
Anemia	Anemico	96	93,2%	98,2%				
	Non anemico	7	6,8%	100%				
Kt/V	Fuori range	9	8,7%	8,7%				
	Entro i range	94	91,3%	100%				
Fibrinogeno	Fuori range	29	28,1%	28,1%				
	Entro i range	74	71,9%	100%				
D-dimero	Fuori range	22	21,3%	21,3%				
	Entro i range	81	78,7%	100%				
Omocisteina	Fuori range	24	23,3%	23,3%				
	Entro i range	79	76,7%	100%				
Ipertensione	Ipertesi	66	64,1%	64,1%				
	Non ipertesi	37	35,9%	100%				
Ipotensione intradialitica								
	- Condizione 0	Assenza di ipotensione	60	58,3%	58,3%			
	- Condizione 1	Ipotensione asintomatica	21	20,4%	78,6%			
	- Condizione 2	Ipotensione sintomatica	15	14,6%	93,2%			

Tabella 2. Analisi univariata dei fattori di rischio per lo sviluppo della demenza vascolare.

FRONTAL ASSESSMENT BATTERY (FAB)			
Punteggi Item (media e deviazione standard)		Grado di prestazione cognitiva (%)	
Somiglianza (0-3)	1,8 ± 0,8	Deficit	55,3%
Fluenza Fonemica (0-3)	1,9 ± 0,8	Borderline	10,6%
Serie Motorie (0-3)	1,7 ± 0,7	Medio inferiore 1	21,3%
Istruzioni Contrastanti (0-3)	1,7 ± 0,9	Medio inferiore 2	9,8%
Go-no-go (0-3)	1,6 ± 0,8	Medio superiore	3%
Comportamento di prensione (0-3)	2,4 ± 0,6		
Punteggio Globale (media e deviazione standard)			
Punteggio grezzo medio		11,4 ± 3,6	
Punteggio corretto medio		12,2 ± 3,2	
Punteggio equivalente medio		0,7 ± 1	

Tabella 3. Dati cognitivi ottenuti tramite la somministrazione del Frontal Assessment battery.

Tutti i valori ottenuti tramite l'analisi inferenziale con T-test sono riportati nella Tabella 4.

ASSOCIAZIONE TRA FATTORI DI RISCHIO PER DEMENZA VASCOLARE E FRONTAL ASSESSMENT BATTERY	
T-TEST (P <0.05)	FAB
FUMO	p < .00001*
OBESITÀ	p < .00001*
IPERTENSIONE	p < .00001*
IPOPENSIONE INTRADIALITICA	p < .00001*
IPERCOLESTEROLEMIA	p < .00001*
FIBRILLAZIONE ATRIALE	p < .00001*
CORONAROPATIA	p < .00001*
ICTUS	p < .00003*
DIABETE	p < .03832*
FIBRINOGENO	p < .00021*
D-DIMERO	p < .00030*
OMOCISTEINA	p < .00018*
GLOBULI ROSSI	p < .00001*
EMOGLOBINA	p < .00001*
EMATOCRITO	p < .00001*

Tabella 4. Associazione tra fattori di rischio per lo sviluppo della demenza vascolare e dati cognitivi ottenuti tramite FAB. La significatività statistica è contrassegnata da un *.

REGRESSIONE LINEARE MODELLO COMPLESSIVO					
Misure di adattamento del Modello Complessivo	R	R ²	R ² aggiustato	F	P
	0.980	0.961	0.439	1.84	0.413
Coefficienti Modello Complessivo - FAB					
Predittore	Stima	SE	t	p	
Intercettare^a	40.14783	147.9348	0.2714	0.812	
Globuli rossi	7.25359	6.5542	1.1067	0.384	
Emoglobina	-3.70711	7.1653	-0.5174	0.656	
Ematocrito	0.23182	2.0590	0.1126	0.921	
Volume corpuscolare medio	-0.11392	1.9865	-0.0573	0.959	
Contenuto medio Hb	2.36291	5.3713	0.4399	0.703	
Concentrazione cellulare media Hb	-2.18039	3.4181	-0.6379	0.589	
Ampiezza distribuzione eritrocitaria - cv	1.49281	3.1124	0.4796	0.679	
Ampiezza distribuzione eritrocitaria -sd	-0.41898	0.8202	-0.5108	0.660	
Kt/V	-0.89536	4.8441	-0.1848	0.870	
D-Dimero	-0.76484	2.9788	-0.2568	0.821	
Omocisteina	-0.79137	0.7078	-1.1181	0.380	
Fibrinogeno	-0.00661	0.0118	-0.5621	0.631	
Fumo	-8.23096	5.7028	-1.4433	0.286	
Obesità	-1.17706	3.5439	-0.3321	0.771	
Ipercolesterolemia	-1.56465	5.7085	-0.2741	0.810	
Fibrillazione atriale	-0.74284	3.2754	-0.2268	0.842	
Coronaropatia	2.40406	4.0094	0.5996	0.610	
Arteriopatia periferica	0.37963	2.9490	0.1287	0.909	
Ictus	1.28450	3.6406	0.3528	0.758	
Diabete	0.53920	3.6028	0.1497	0.895	
Eritropoietina:	3.09111	2.9441	1.0499	0.404	
darbepoietina alfa - epoietina alfa					
no - epoietina alfa	-0.34602	3.1191	-0.1109	0.922	
Covid	1.07209	2.6694	0.4016	0.727	
Ipertensione	6.47751	7.3476	0.8816	0.471	
Ipotensione intradialitica: condizione 3 - condizione 0	-7.42312	11.7195	-0.6334	0.591	
condizione 2 - condizione 0	-3.60255	9.7340	-0.3701	0.747	
condizione 1 - condizione 0	-3.73986	5.1054	-0.7325	0.540	

^a Rappresenta il livello di riferimento

Tabella 5. Regressione lineare multipla modello complessivo.

La regressione lineare multivariata a blocchi, che comprende diversi modelli creati in base alla tipologia di fattore e covariata, ha restituito risultati statisticamente significativi per il modello anemico ($R=0,477$; $R^2=0,227$; $F=9,71$; $p<0,001$); per il modello delle patologie vascolari ($R=0,263$; $R^2=0,0691$; $F=3,68$; $p<0,029$); per il modello della pressione arteriosa ($R=0,430$; $R^2=0,182$; $F=550$; $p<0,001$) e per il modello dell'omocisteina ($R=0,661$; $R^2=0,437$; $F=77,7$; $p<0,001$). La significatività statistica del modello a blocchi relativa ai singoli fattori e alle singole covariate indagata tramite la t di Student ($p<0,05$) è stata osservata per il modello anemia, in particolar modo per i globuli rossi ($p<0,003$) e per l'emoglobina ($p<0,0049$); per il modello patologie vascolari, nello specifico per la

coronaropatia ($p < 0,023$); per il modello pressione arteriosa, in particolare per l'ipertensione ($p < 0,001$), per l'ipotensione intradialitica- condizione 2 ($p < 0,001$) e per l'ipotensione intradialitica- condizione 3 ($p < 0,001$). Infine, si riconferma la significatività statistica per l'omocisteina ($p < 0,001$). L'andamento delle relazioni tra le variabili conferma nella maggior parte dei casi l'ipotesi di ricerca. Nel modello anemia, i globuli rossi (RBC) e l'emoglobina (HB) sono predittori positivi delle funzioni esecutive (Stima RBC=0,4324; Stima HB=0,3590). Rispetto al modello patologie vascolari, coronaropatia e ictus possiedono entrambe una relazione inversamente proporzionale all'andamento delle funzioni esecutive (Stima coronaropatia = -1,407; Stima ictus=-0,504). All'interno del modello della pressione arteriosa, ipertensione e ipotensione intradialitica si confermano come predittori negativi dell'andamento delle funzioni esecutive (Stima ipertensione = -3,14; stima ipotensione condizione 3= -5,81; Stima ipotensione condizione 2= -4,04; Stima ipotensione condizione 1 = -1,26). Infine, l'omocisteina si conferma come predittore negativo delle funzioni esecutive. Tutti i dati relativi alla regressione lineare multipla a blocchi sono consultabili nella Tabella 6.

REGRESSIONE LINEARE A BLOCCHI					
Misure di Adattamento del Modello Anemia					
Modello	R	R ²	F	P	
1	0.477	0.227	9.71	<.001*	
Coefficienti del Modello Anemia - FAB					
Predittore	Stima	SE	t	p	
Intercettare	7.383	2.399	3.08	0.003*	
Globuli rossi	0.4324	0.2028	2.13	0.035*	
Emoglobina	0.3590	0.1476	2.43	0.017*	
Ematocrito	-0.0659	0.0511	-1.29	0.200	
Misure di Adattamento del Modello Patologie vascolari					
Modello	R	R ²	F	P	
2	0.263	0.0691	3.68	0.029*	
Coefficienti del Modello Patologie vascolari - FAB					
Predittore	Stima	SE	t	p	
Intercettare	13.43499	0.498	27.460	<.001*	
Coronaropatia	-1.408	0.597	-2.358	0.020*	
Ictus	-0.504	0.628	-0.802	0.424	
Misure di Adattamento del Modello Diabete/Ipercolesterolemia					
Modello	R	R ²	F	P	
3	0.172	0.0296	1.51	0.225	
Coefficienti del Modello Diabete/Ipercolesterolemia - FAB					
Predittore	Stima	SE	t	p	
Intercettare	12.461	0.555	22.442	<.001*	
Diabete	-0.873	0.556	-1.571	0.119	
Ipercolesterolemia	-0.511	0.592	0.863	0.390	
Misure di Adattamento del Modello Pressione Arteriosa					
Modello	R	R ²	F	P	
4	0.430	0.185	5.50	<.001*	
Coefficienti del Modello Pressione Arteriosa- FAB					
Predittore	Stima	SE	t	p	
Intercettare	15.59	0.930	16.76	<.001*	
Ipertensione	-3.14	0.914	-3.44	<.001*	
Ipotensione intradialitica					
Condizione 3- Condizione 0	-5.81	1.348	-4.31	<.001*	
Condizione 2- Condizione 0	-4.03	1.145	-3.52	<.001*	
Condizione 1- Condizione 0	-1.26	0.811	-1.56	0.122	
Misure di Adattamento del Modello Coagulazione					
Modello	R	R ²	F	P	
5	0.335	0.112	1.71	0.200	
Coefficienti del Modello Coagulazione- FAB					
Predittore	Stima	SE	T	p	
Intercettare	16.04869	2.37514	6.757	<.001*	
D-Dimero	-2.14719	1.52848	-1.405	0.171	
Fibrinogeno	-0.00421	0.00639	-0.658	0.516	
Misure di Adattamento del Modello Omocisteina					
Modello	R	R ²	F	P	
6	0.661	0.437	77.7	<.001*	
Coefficienti del Modello Omocisteina- FAB					
Predittore	Stima	SE	t	p	
Intercettare	23.712	1.307	18.14	<.001*	
Omocisteina	0.898	0.102	-8.82	<.001*	
Misure di Adattamento del Modello Fumo/Obesità					
Modello	R	R ²	F	P	
7	0.0979	0.00959	0.479	0.621	
Coefficienti del Modello Fumo/Obesità- FAB					
Predittore	Stima	SE	t	p	
Intercettare	12.265	0.331	37.039	<.001*	
Fumo	-0.648	0.922	-0.703	0.484	
Obesità	-0.532	0.649	-0.820	0.414	
Misure di Adattamento del Modello Kt/V					
Modello	R	R ²	F	P	
8	0.122	0.0148	1.50	0.223	
Coefficienti del Modello Kt/V- FAB					
Predittore	Stima	SE	t	p	
Intercettare	9.97	1.95	5.10	<.001*	
Kt/V	1.96	1.60	1.23	0.223	
Misure di Adattamento del Modello Covid					
Modello	R	R ²	F	P	
9	0.0925	0.00856	0.864	0.355	
Coefficienti del Modello Covid- FAB					
Predittore	Stima	SE	t	p	
Intercettare	12.209	0.310	39.410	<.001*	
Covid	-0.650	0.700	-0.929	0.355	

Tabella 6. Regressione lineare multipla a blocchi. Modello Anemia, Modello Patologie vascolari, Modello Diabete/Ipercolesterolemia, Modello Pressione arteriosa, Modello Coagulazione, Modello Omocisteina, Modello Fumo/Obesità, Modello Kt/V, Modello Covid. La significatività statistica è contrassegnata da un *.

Discussione

L'alta frequenza di deterioramento cognitivo è ben caratterizzata nel paziente emodializzato [34]. La fisiopatologia del declino cognitivo ha molteplici fattori, ma tra tutti il danno cerebrale vascolare mediato dall'emodialisi sembra fortemente contribuire a tale fenomeno. L'inizio del trattamento emodialitico è stato recentemente identificato in letteratura come un periodo critico [35]. I primi tre mesi di emodialisi sembrano esporre il paziente a una serie di scompensi, come una scarsa qualità del sonno e un alto rischio di malattia cerebrovascolare, oltre che a un generale alto rischio di mortalità [9, 33, 37]. L'emodializzato ha un tasso di ictus doppio rispetto al tasso di ictus basale pre-HD [32, 36]. L'alto grado di danno ischemico nella popolazione dializzata ha portato i ricercatori ad indagare la perfusione cerebrale di questi pazienti durante il trattamento emodialitico come potenziale fattore di rischio per il deterioramento cognitivo. Studi dimostrano che la maggior parte dei pazienti in emodialisi esperiscono un calo della pressione arteriosa durante il trattamento, che circa il 30% nel tempo diventa ipoteso e che l'ipotensione si associa ad un aumento degli eventi ischemici cerebrali [38, 39]. Anche nel nostro studio, nel quale sono stati impiegati i criteli di Coli et. al (2011), è stata rilevata una considerevole percentuale di ipotensione intradialitica, circa il 42% ha esperito episodi ipotensivi, di questi il 15% ha avuto episodi ipotensivi sintomatici e il 7% episodi ipotensivi sintomatici che richiedevano un intervento terapeutico [40]. Le fluttuazioni della pressione arteriosa, la disfunzione miocardica e la disfunzione vascolare esacerbate dall'infiammazione, dall'anemia e da disturbi immunitari scatenati dal contatto del sangue con materiali artificiali possono comportare instabilità emodinamica e anomalie di perfusione [41–43]. Su questa linea recenti evidenze riportano una significativa riduzione del flusso sanguigno cerebrale (CBF) durante le sedute emodialitiche, confermando l'ipoperfusione come meccanismo principale attraverso il quale l'emodialisi provocherebbe danni ischemici cerebrali [10, 44]. L'ischemia cerebrale è il processo patogeno che definisce per eccellenza la demenza vascolare (VaD), un disturbo neurocognitivo che comporta sintomi cognitivi-comportamentali, anomalie locomotorie e disfunzioni autonome [14]. La VaD è considerata la forma più comune di demenza dopo la malattia di Alzheimer, la cui prevalenza a esordio precoce varia dal 3% al 44%, e rappresenta un rilevante problema di salute pubblica [45, 46]. La demenza vascolare, tra i suoi output cognitivi, conta una compromissione della memoria e dell'attenzione, con deficit predominanti nelle funzioni esecutive [16, 17, 47]. Un profilo comune di VaD è caratterizzato da comportamenti disorganizzati, difficoltà nell'elaborazione di informazioni e di attività complesse, oltre a un generale rallentamento psicomotorio [38]. In questo quadro teorico, il nostro studio si è posto l'obiettivo di indagare l'eventuale compromissione delle funzioni esecutive, marker cognitivo della demenza vascolare, del paziente in emodialisi. Lo scopo principale è individuare i fattori di rischio per la VaD associati al deterioramento cognitivo emodialitico e chiarirne l'eventuale correlazione e relazione. La disfunzione cognitiva a carico delle funzioni esecutive ipotizzata ha trovato conferma nei nostri risultati. Più della metà del campione ha riportato deficit delle funzioni esecutive, con una prevalente compromissione dell'inibizione (go-no-go), un'elevata sensibilità all'interferenza (istruzione contrastanti), un'alterata programmazione motoria con la mano dominante e una modesta compromissione della capacità di concettualizzazione (somiglianza). Il substrato neuroanatomico generalmente associato a tali funzioni è da ricondurre ai lobi frontali, nello specifico alla corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC) e alla corteccia orbitofrontale (OFC), tradizionalmente associate alle funzioni di controllo esecutivo, come la prevenzione delle interferenze, l'inibizione, la pianificazione, la memoria di lavoro, ad alcune funzioni linguistiche e alla corteccia cingolata anteriore (CCA), associata al comportamento di prensione [48, 49]. I lobi frontali, e di conseguenza anche le funzioni esecutive, sono sensibili a importanti variazioni dell'emodinamica cerebrale [50]. Nello specifico, è stata dimostrata una correlazione tra le disfunzioni esecutive e la riduzione del flusso cerebrale sanguigno (CBF) insieme a eventi ictali ischemici o emorragici in sede frontale [51–

54]. Tali alterazioni delle funzioni esecutive osservate potrebbero essere frutto dell'elevato stress vascolare al quale il paziente emodializzato è costantemente sottoposto [55–57]. La completa associazione tra tutti i fattori di rischio per la VaD e l'outcome esecutivo osservata nello studio rafforzano questa ipotesi. Tuttavia, una relazione statisticamente significativa con le funzioni esecutive è stata osservata solo per alcuni dei fattori rischio per la demenza vascolare, come: l'ipertensione, l'ipotensione intradialitica, l'anemia, le patologie vascolari e i livelli di omocisteina. Questi fattori si confermano come predittori negativi dell'integrità delle funzioni esecutive. Al fine di chiarire il quadro, sono state esaminate le pregresse infezioni da Covid-19 contratte nell'arco di sei mesi prima della valutazione neuropsicologica. Tali infezioni possono, infatti, costituirsi come elemento confondente nell'ambito delle disfunzioni cognitive. Prove crescenti suggeriscono un effetto "nebbia cerebrale" dopo la fase acuta dell'infezione, comunemente chiamato "long-Covid", che può perdurare per diversi mesi [58]. Nel nostro campione solo il 19% dei pazienti ha contratto l'infezione nei sei mesi che hanno preceduto la valutazione cognitiva e non è stata riscontrata una correlazione o una relazione statisticamente significativa tra Covid-19 e funzioni esecutive tale da poter inferire un suo ruolo nelle disfunzioni cognitive in ambito emodialitico. Un altro possibile fattore confondente esaminato è stato il Kt/V, uno dei molteplici indici presi in considerazione per valutare l'adeguatezza del trattamento dialitico [59]. Nel nostro studio l'indice è risultato in media nel range di normalità e non è stata rilevata una relazione statisticamente significativa tra l'andamento del Kt/V e l'andamento delle funzioni esecutive esaminate tramite il Frontal Assessment Battery. La natura del deterioramento cognitivo in emodialisi è certamente multifattoriale [7, 60]; tuttavia, alla luce di questi risultati un meticoloso controllo dei fattori di rischio per le malattie cerebrovascolari può essere un piano d'azione utile a limitare l'incidenza del declino cognitivo in emodialisi [61]. D'altro canto, un'ottimale gestione del paziente emodializzato con conclamato deterioramento cognitivo dovrebbe contemplare l'avvio di un percorso multispecialistico in grado di definire i contorni di tale fenomeno, come l'invio a uno specialista neurologo per la prescrizione di eventuali indagini strumentali e un'approfondita valutazione neuropsicologica da parte dello psicologo, con l'obiettivo di fornire quanto più possibile al paziente strumenti per il contenimento sintomatologico e la prevenzione secondaria del deterioramento cognitivo. Allo stato dell'arte sono necessarie ulteriori indagini per valutare il fenomeno del declino cognitivo in combinazione a diversificate tecniche dialitiche volte al contenimento dei danni cerebrovascolari, come il raffreddamento del dialisato, l'impiego di profili di sodio e di ultrafiltrazione abbinati a un corretto bilancio del sodio che hanno effetti positivi sulla stabilità emodinamica intradialitica e una particolareggiata gestione della frequenza e della adeguatezza dialitica, manovre che potrebbero permettere di ridurre il rischio di sviluppare deterioramento cognitivo e innalzare la qualità di vita del paziente emodializzato [62–66].

Conclusioni

Nel presente studio è stata rilevata nel paziente in trattamento emodialitico cronico una marcata compromissione delle funzioni esecutive, generalmente allocate nei lobi frontali del cervello, che potrebbe costituire il sintomo dello sviluppo di una demenza di natura vascolare ancora tutta da indagare. Una maggiore attenzione ai fattori di rischio per le patologie vascolari e l'implementazione di screening neuropsicologici e neurologici volti alla prevenzione del deterioramento cognitivo possono essere strumenti utili a migliorare la qualità della vita del paziente in trattamento emodialitico cronico.

BIBLIOGRAFIA

1. McAdams-DeMarco MA, Daubresse M, Bae S, Gross AL et al. Dementia, Alzheimer's Disease, and Mortality after Hemodialysis Initiation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Sep 7;13(9):1339-1347. <https://doi.org/10.2215/CJN.10150917>.
2. Kurella Tamura M, Xie D, Yaffe Ket al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 248–256. <https://doi.org/10.2215/CJN.02660310>.
3. Burns CM, Knopman DS, Tupper DE e altri. Prevalence and Risk of Severe Cognitive Impairment in Advanced Chronic Kidney Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73 : 393–399. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx241>.
4. Shea YF, Lee M-SC, Mok M-YMet al. Prevalence of cognitive impairment among peritoneal dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinica Exp Nephrol* 2019; 23 : 1221–1234. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01762-1>.
5. Etgen T, Chonchol M, Förstl Het al. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2012; 35: 474–48. <https://doi.org/10.1159/000338135>.
6. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe Ket al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 227–234. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.05.004>.
7. Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive impairment in CKD: pathophysiology, management, and prevention. *Am J Kidney Dis* 2019; 74: 782–790. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.017>.
8. Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol*. (2008) 4: 672–81. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0954>.
9. McAdams-DeMarco MA, Daubresse M, Bae S, et al. Dementia, Alzheimer's Disease, and mortality after Hemodialysis Initiation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Sep 7;13(9):1339-1347. <https://doi.org/10.2215/CJN.10150917>.
10. Polinder-Bos HA, García DV, Kuipers J et al. Hemodialysis Induces an Acute Decline in Cerebral Blood Flow in Elderly Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Apr;29(4):1317-1325. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017101088>.
11. Power A. Stroke in dialysis and chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2013;36(3-4):179-83. <https://doi.org/10.1159/000356086>.
12. Power A, Chan K, Singh SK, Taube D, Duncan N. Appraising stroke risk in maintenance hemodialysis patients: a large single-center cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2012 Feb;59(2):249-57. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.07.016>.
13. Kalaria RN. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology*. 2018 May 15;134(Pt B):226-239. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.030>.
14. McVeigh C, Passmore P. Vascular dementia: prevention and treatment. *Clin Interv Aging*. 2006;1(3):229-35. <https://doi.org/10.2147/cia.2006.1.3.229>.
15. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet*. 2015 Oct 24;386(10004):1698-706. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00463-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00463-8).
16. Uwagbai O, Kalish VB. Vascular Dementia. 2022 Jan 14. In: *StatPearls* [[Internet]]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613567/>.
17. Desmond DW. The neuropsychology of vascular cognitive impairment: is there a specific cognitive deficit? *J Neurol Sci*. 2004;226:3–7. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.09.002>.
18. Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2016 May;131(5):659-85. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1571-z>.
19. Goldstein, S., Naglieri, J. A., Princiotta, D., & Otero, T. M. (2013). Introduction: A history of executive functioning. In S. Goldstein & J. A. Naglieri (Eds.), *Handbook of executive functioning*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8106-5_1.
20. Robledo-Castro C, Hederich-Martínez C, Castillo-Ossa LF. Cognitive stimulation of executive functions through computational thinking. *J Exp Child Psychol*. 2023 Nov;235:105738. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2023.105738>.
21. Gilbert SJ, Burgess PW (2008). Function executive. *Curr. Biol*. 18, R110-R114. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.12.014>.
22. Wood JN, Grafman J. Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nat Rev Neurosci*. 2003 Feb;4(2):139-47. <https://doi.org/10.1038/nrn1033>.
23. Agbangla NF, Audiffren M, Pylouster J, Albinet CT. Load-Dependent Prefrontal Cortex Activation Assessed by Continuous-Wave Near-Infrared Spectroscopy during Two Executive Tasks with Three Cognitive Loads in Young Adults. *Brain Sci*. 2022 Oct 28;12(11):1462. <https://doi.org/10.3390/brainsci12111462>.
24. Tsunoda S, Inoue T, Ohwaki K, Takeuchi N, Shinkai T, Fukuda A, Segawa M, Kawashima M, Akabane A, Miyawaki S, Saito N. Association

- Between Frontal Lobe Hemodynamics and Neurocognitive Dysfunction in Adults With Moyamoya Disease: Retrospective Cohort Analysis. *Neurosurgery*. 2023 Mar 1;92(3):547-556. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002246>.
25. Swinford CG, Risacher SL, Wu YC, Apostolova LG, Gao S, Bice PJ, Saykin AJ. Altered cerebral blood flow in older adults with Alzheimer's disease: a systematic review. *Brain Imaging Behav*. 2023 Apr;17(2):223-256. <https://doi.org/10.1007/s11682-022-00750-6>.
 26. Sui H, Yang J, Xiang H, Yan C. Combining ADC values in DWI with rCBF values in arterial spin labeling (ASL) for the diagnosis of mild cognitive impairment (MCI). *Medicine (Baltimore)*. 2023 Sep 15;102(37):e34979. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034979>.
 27. Launer LJ, Hughes TM, White LR. Microinfarcts, brain atrophy, and cognitive function: the Honolulu Asia Aging Study Autopsy Study. *Ann Neurol*. 2011;70:774-780. <https://doi.org/10.1002/ana.22520>.
 28. White L. Brain lesions at autopsy in older Japanese-American men as related to cognitive impairment and dementia in the final years of life: a summary report from the Honolulu-Asia aging study. *J Alzheimers Dis*. 2009;18:713-725. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1178>.
 29. Smallwood A, Oulhaj A, Joachim C, Christie S, Sloan C, Smith AD, Esiri M. Cerebral subcortical small vessel disease and its relation to cognition in elderly subjects: a pathological study in the Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA) cohort. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2012;38:337-343. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2011.01221.x>.
 30. Karakizlis, H., Thiele, S., Greene, B. et al. Cognitive performance in dialysis patients – “when is the right time to test?”. *BMC Nephrol* 22, 205 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02333-x>.
 31. Tarhan N. C., Agildere A. M., Benli U. S., Ozdemir F. N., AYTEKIN C., Can U., Osmotic Demyelination Syndrome in End-Stage Renal Disease After Recent Hemodialysis: MRI of the Brain. *American Journal of Roentgenology*, 2004; 182: 809-816, 3. <https://doi.org/10.2214/ajr.182.3.1820809>.
 32. Appollonio I, Leone M, Isella V, Piamarta F, Consoli T, Villa ML, Forapani E, Russo A, Nichelli P. The Frontal Assessment Battery (FAB): Normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci*. 2005 Jun;26(2):108-16. <https://doi.org/10.1007/s10072-005-0443-4>.
 33. Bianchi A. L'esame neuropsicologico dell'adulto. Applicazioni cliniche e Forensi, 2° Edizione. In: Giunti Editore, Milano, 2013.
 34. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S, Smith GE, Hochhalter AK, Collins AJ, Kane RL. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology*. 2006 Jul 25;67(2):216-23. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000225182.15532.40>.
 35. Deramecourt V, Slade JY, Oakley AE, Perry RH, Ince PG, Maurage CA, Kalaria RN. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology*. 2012;78:1043-1050. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f>.
 36. Murray AM, Seliger S, Lakshminarayan K, Herzog CA, Solid CA. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Jun;24(7):1166-73. doi: 10.1681/ASN.2012080841. Epub 2013 Apr 25. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012080841>.
 37. Belluardo G, Frasca L, Sessa C, Galeano D, Zanolli L, Morale W. [[Sleep quality of patients in End Stage Renal Disease before and after starting chronic hemodialysis treatment: a longitudinal study]]. *G Ital Nefrol*. 2023 Aug 31;40(4):2023-vol4. Italian.
 38. Stefánsson BV, Brunelli SM, Cabrera C, Rosenbaum D, Anum E, Ramakrishnan K, Jensen DE, Stålhammar NO. Intradialytic hypotension and risk of cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Dec 5;9(12):2124-32. <https://doi.org/10.2215/CJN.02680314>.
 39. MacEwen C, Sutherland S, Daly J, Pugh C, Tarassenko L. Relationship between Hypotension and Cerebral Ischemia during Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Aug;28(8):2511-2520. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060704>.
 40. Coli L, La Manna G, Comai G, Ursino M, Ricci D, et al. Automatic adaptive system dialysis for hemodialysis-associated hypotension and intolerance: a noncontrolled multicenter trial. *Am J Kidney Dis*. 2011 Jul;58(1):93-100. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.01.030>.
 41. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L, Korsheed S, Baker CS, Camici PG. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;3(1):19-26. <https://doi.org/10.2215/CJN.03170707>.
 42. Angeletti A, Zappulo F, Donadei C, Cappuccilli M, Di Certo G, Conte D, Comai G, Donati G, La Manna G. Immunological Effects of a Single Hemodialysis Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Feb 12;56(2):71. <https://doi.org/10.3390/medicina56020071>.
 43. Wolfgram DF. Intradialytic Cerebral Hypoperfusion as Mechanism for Cognitive Impairment in Patients on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Nov;30(11):2052-2058. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019050461>.
 44. Tayler H, Miners JS, Güzel Ö, MacLachlan R, Love S. Mediators of cerebral hypoperfusion and blood-brain barrier leakiness in Alzheimer's disease, vascular dementia and mixed

- dementia. *Brain Pathol.* 2021 Jul;31(4):e12935. <https://doi.org/10.1111/bpa.12935>.
45. Vieira RT, Caixeta L, Machado S, Silva AC, Nardi AE, Arias-Carrión O, Carta MG. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2013 Jun 14;9:88-95. <https://doi.org/10.2174/1745017901309010088>.
 46. Khan A, Kalaria RN, Corbett A, Ballard C. Update on Vascular Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2016 Sep;29(5):281-301. <https://doi.org/10.1177/0891988716654987>.
 47. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron.* 2013 Nov 20;80(4):844-66. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>.
 48. Hertrich I, Dietrich S, Blum C, Ackermann H. The Role of the Dorsolateral Prefrontal Cortex for Speech and Language Processing. *Front Hum Neurosci.* 2021 May 17;15:645209. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.645209>.
 49. Rahman Z, Murray NWG, Sala-Padró J, Bartley M, Dexter M, Fung VSC, Mahant N, Bleasel AF, Wong CH. Investigating the Precise Localization of the Grasping Action in the Mid-Cingulate Cortex and Future Directions. *Front Hum Neurosci.* 2022 Feb 24;16:815749. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.815749>.
 50. Leeuwis AE, Smith LA, Melbourne A, Hughes AD, Richards M, Prins ND, Sokolska M, Atkinson D, Tillin T, Jäger HR, Chaturvedi N, van der Flier WM, Barkhof F. Cerebral Blood Flow and Cognitive Functioning in a Community-Based, Multi-Ethnic Cohort: The SABRE Study. *Front Aging Neurosci.* 2018 Sep 18;10:279. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00279>.
 51. Uchikawa K, Inaba M, Kagami H, Ichimura S, Fujiwara T, Tsuji T, Otaka Y, Liu M. Executive dysfunction is related with decreased frontal lobe blood flow in patients with subarachnoid haemorrhage. *Brain Inj.* 2014;28(1):15-9. <https://doi.org/10.3109/02699052.2013.847209>.
 52. Kanthan R, Shuaib A, Griebel R, el-Alazounni H, Miyashita H, Kalra J. Evaluation of monoaminergic neurotransmitters in the acute focal ischemic human brain model by intracerebral in vivo microdialysis. *Neurochem Res.* 1996 May;21(5):563-6. <https://doi.org/10.1007/BF02527754>.
 53. Weinberger J, Nieves-Rosa J. Monoamine neurotransmitters in the evolution of infarction in ischemic striatum: morphologic correlation. *J Neural Transm.* 1988;71(2):133-42. <https://doi.org/10.1007/BF01245255>.
 54. Wurtman RJ, Zervas NT. Monoamine neurotransmitters and the pathophysiology of stroke and central nervous system trauma. *J Neurosurg.* 1974 Jan;40(1):34-6. <https://doi.org/10.3171/jns.1974.40.1.0034>.
 55. Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Hemodialysis-induced cardiovascular disease. *Semin Dial.* 2018 May;31(3):258-267. <https://doi.org/10.1111/sdi.12694>.
 56. Titapiccolo JI, Cerutti S, Garzotto F, Cruz D, Moissl U, Tetta C, Signorini MG, Ronco C, Ferrario M. Alteration of autonomic blood pressure control during hemodialysis in peripheral vascular disease patients. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;2011:5511-4. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6091406>.
 57. Kakani E, Elyamny M, Ayach T, El-Husseini A. Pathogenesis and management of vascular calcification in CKD and dialysis patients. *Semin Dial.* 2019 Nov;32(6):553-561. <https://doi.org/10.1111/sdi.12840>.
 58. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, Frontera J, García-Azorín D, Westenberg E, Winkler AS, Mangialasche F, Allegri RF, Kivipelto M. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2022 May;18(5):1047-1066. <https://doi.org/10.1002/alz.12644>.
 59. Aatif T, Hassani K, Alayoud A, Zajjari Y, Maoujoud O, Benyahia M, Oualim Z. Quantification of hemodialysis dose: what Kt/V to choose? *Int J Artif Organs.* 2014 Jan;37(1):29-38. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000236>.
 60. Kelly D, Rothwell PM. Disentangling the multiple links between renal dysfunction and cerebrovascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Jan;91(1):88-97. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320526>.
 61. Johansen KL, Garimella PS, Hicks CW, Kalra PA, Kelly DM, Martens S, Matsushita K, Sarafidis P, Sood MM, Herzog CA, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC, Reinecke H; Conference Participants. Central and peripheral arterial diseases in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021 Jul;100(1):35-48. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.029>.
 62. Mustafa RA, Bdair F, Akl EA, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Salameh H, Kisra S, Nesrallah G, Al-Jaishi A, Patel P, Patel P, Mustafa AA, Schünemann HJ. Effect of Lowering the Dialysate Temperature in Chronic Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Mar 7;11(3):442-57. <https://doi.org/10.2215/CJN.04580415>.
 63. Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Apr;26(4):957-65. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013101086>.
 64. Kurella Tamura M, Unruh ML, Nissenson AR, Larive B, Eggers PW, Gassman J, Mehta RL, Klinger AS, Stokes JB; Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trial Group. Effect of more frequent hemodialysis on cognitive function in the frequent hemodialysis network trials. *Am J*

- Kidney Dis. 2013 Feb;61(2):228-37.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.09.009>.
65. Unruh ML, Larive B, Chertow GM, Eggers PW, Garg AX, Gassman J, Tarallo M, Finkelstein FO, Kimmel PL; FHN Trials Group. Effects of 6-times-weekly versus 3-times-weekly hemodialysis on depressive symptoms and self-reported mental health: Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trials. *Am J Kidney Dis*. 2013 May;61(5):748-58.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.11.047>.
66. Donati G, Ursino M, Spazzoli A, Natali N, Schillaci R, Conte D, Angeletti A, Croci Chiocchini AL, Capelli I, Baraldi O, La Manna G. Sodium Prescription in the Prevention of Intradialytic Hypotension: New Insights into an Old Concept. *Blood Purif*. 2018;45(1-3):61-70.
<https://doi.org/10.1159/000480221>.