

Üremik Ensefalopati

Dr. Beratgöl GÜR¹, Dr. Nilgün CENGİZ¹, Dr. Kuddusi CENGİZ²

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı¹ ve Nefroloji Bilim Dalı², SAMSUN

- ✓ Üremik ensefalopati (ÜE) son dönem renal yetmezlikli hastalarda sık rastlanan bir klinik sendromdur. Patofizyolojisi multifaktöriyeldir ve tam açıklık kazanmamıştır. Hastalarda hafif mental değişikliklerden komaya kadar varan klinik özellikler gözlenebilir. Bu nedenle ÜE'de hastada erken dönemde görülen konsantrasyon bozukluğu, dikkat eksikliği, isteksizlik ve halsizlik gibi belirtiler hasta yakınları tarafından ya da takip eden hekim tarafından fark edilmeyebilir ya da primer hastalığın bir sonucu olarak düşünülebilir. Renal transplantasyon ve gelişen diyaliz teknikleri sonucu ÜE görülme sıklığı azalmaktayken, tedavi komplikasyonları olarak farklı klinik tablolar sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle renal yetmezlikli bir hastanın takibini üstlenen nefrologlar ve nörologlar arasında sıkı bir işbirliği olmalıdır. Bu bakımdan; bu makalede, ÜE patofizyolojisindeki son gelişmeler, kliniği, tanı ve ayırıcı tanı yöntemleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Üremik ensefalopati, renal yetmezlik

✓ **Uremic Encephalopathy**

Uremic encephalopathy (UE) is a clinical syndrome that was frequently seen in patients with end stage renal disease. Pathophysiology is multifactorial and partially characterised. Patients may have symptoms ranging from mild sensorial clouding to coma. Because of those, clinical symptoms like disorder of consantration, decrease in attention span, unwillingness and debility which may be seen on early stage couldn't realised by the patient's family or the clinician or was thought to be the clinical features of the primary disease. With renal transplantation and advanced dialysis techniques UE becomes less frequent but also different clinical features present as a problem. For these reasons, good cooperation between nephrologists and neurologists who care for these patients are important. This article consantrates on recent developments in pathophysiology, clinics, diagnosis and differential diagnosis of UE.

Key words: Uremic encephalopathy, renal failure

GİRİŞ

Son dönem renal yetmezlikli hastalarda, sinir sistemi disfonksiyonu kendine yetemenin önemli nedenlerinden biri olarak yerini korumaktadır. Henüz diyaliz tedavisi almamış kronik renal yetmezlikli (KRY) hastalar, hafif sensoriyal bozukluktan deliryum ve komaya varan semptom spektrumuna sahiptirler⁽¹⁾. Üremi hem santral sinir sistemini (SSS) hem de periferik sinir sistemini (PSS) etkiler. Üreminin klinik özellikleri iyi belirlenebilmiş olmasına rağmen patofizyoloji tam anlaşılabilmiş değildir ve olasılıkla multifaktöriyeldir⁽²⁾.

KRY oluşturulmuş nöron hücre kültürlerinde, presinaptik sinir terminallerinde (sinaptozomlar) in vitro iyon transportu ve nörotransmitter metabolizması ve in vivo beyin yapılarında mikrodializ çalışmaları yapılmıştır. KRY'li ratlarda sitozolik kalsiyumun (Ca) sinaptozomlarda artmış seviyesinin bir sonucu olarak serebral korteksin total Ca içeriğinin artması varılan ortak sonuçtur. KRY'li ratlarda Ca'un artmasına, sinaptozomlarda Ca geri alınımının artması ve sodyum-potasyum adenozin trifosfat (Na-K ATP'az) ve Ca ATP'az aktivitesinin azalması neden olmaktadır. Dahası, sinapto-

zomlar depolarizasyona yetersiz cevap vererek nörotransmitter metabolizmasında bozulmaya yol açmaktadırlar⁽³⁾. Biyokimyasal olarak; renal yetmezlikte artan parathormon (PTH), Ca'un artmasına yol açmaktadır. Sinaptozomlar üzerinde yapılan çalışmalar PTH'un Ca'un beyne transportuna yol açtığını göstermiştir⁽¹⁾. Renal yetmezlikli hastalarda görülen nörolojik komplikasyonlar; üremik ensefalopati (ÜE), üremik nöropati (ÜN), hemodiyaliz ve renal transplantasyonun nörolojik komplikasyonlarını kapsar⁽⁴⁾. Renal yetmezlik ve onun klinik belirtilerinin doğal seyri, diyaliz programlarının ve transplantasyonun yaygınlaştırılması sonucu değişmiştir ancak artan yaşam süresi ve tedavi komplikasyonlarının bir sonucu olarak yeni nörolojik sendromlar tanımlanmaktadır⁽⁵⁾.

Üremik ensefalopati

Üremi ile ilgili serebral sendromlar ilk kez 1839'da Thomas Addison tarafından tanımlanmıştır. Addison; serebral bozukluğun bu formunu, zekada durağanlaşma, uyuşukluk, uyku hali ile başlayıp kademeli olarak nöbetin eşlik ettiği ya da etmediği koma haline ilerleyebilen bir durum olarak tanımlamıştır⁽⁵⁾.

ÜE, tedavi edilmemiş renal yetmezlikli ya da diyaliz tedavisi alan hastalarda ortaya çıkan organik beyin sendromudur. Ensefalopati genelde ciddidir ve renal fonksiyonlardaki akut bozulma ile hızlı ilerleme gösterir⁽²⁾. Sensoriyel bozukluk, dizartri, tremor, asteriksiz, asteni, apraksi gibi metabolik bozuklukların klinik özellikleri benzer şekilde üremide de görülür. Fakat nörolojik belirtilerin günler ve hatta saatler içinde dalgalanma göstermesi üremik sendrom için tipiktir⁽⁶⁾.

Patofizyoloji

ÜE'nin kesin nedeni bilinmemektedir. KRY nedeni ile ölen hastaların beynindeki değişiklikler hafif ve spesifik olmayan bulgulardır⁽⁷⁾.

Metabolik değişiklikler

Renal yetmezliği olan hayvan beyinlerinde yapılan biyokimyasal çalışmalar, beyin sod-

yum, potasyum, magnezyum, klorid, bikarbonat gibi iyon hatta su içeriğinin normal olduğunu göstermiştir. KRY'li köpeklerde, metabolik asidoza rağmen beynin intraselüler pH'sı normaldir. Bu stabil durum, nöron fonksiyonunun bütünlüğünü göstermede yeterli değildir çünkü normal sodyum seviyesine rağmen Na-K ATP'az aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak üremide, veratridine ile stimüle Na geri alımı artmıştır. KRY'teki beyin osmolalitesi, beyinde üre ve idiyojenik osmollerin artmasına bağlı olarak artmıştır. Akut renal yetmezlikli (ARY) ratlardaki beyin dokusunda, kreatinin fosfat, ATP (adenozin trifosfat) ve glukoz seviyeleri artmış beraberinde kreatinin, adenozin difosfat (ADP), adenozin monofosfat (AMP) ve laktat seviyeleri azalmıştır. Bu, üremik beyin az ATP kullandığı ve dolayısıyla az ADP, AMP ve laktat ürettiği anlamına gelir ki, metabolik aktivitedeki jeneralize yavaşlama ile uyumludur. Üremik ratlardaki beyin sinaptozomlarında ATP miktarı, normal hayvanlarınkine oranla %35 azalmıştır⁽³⁾.

Nörotansmitterler

KRY'li hastalarda plazma aminoasit (AA) dağılımı anormallik gösterir. İntra-ekstra selüler AA konsantrasyonu oranı bozulmuştur⁽⁶⁾, dolayısıyla plazma AA değerleri daima intraselüler değerleri yansıtmaz. İlerlemiş renal yetmezlikte birçok AA'nın ve proteinin dağılımı ve metabolizması; malnutrisyon, üremik toksinler, Ca ve fosfat dengesizliği, endokrin değişiklikler ve böbreklerin bazı hormonları metabolize etme yeteneğindeki azalmaya bağlı olarak bozulmuştur. Son birkaç yıldır üremide; beyin omurilik sıvısı (BOS) AA dağılımının plazma kompozisyonunu yansıtmadığı ve BOS/Plazma AA oranını değerlendirmenin tek başına BOS AA oranından daha değerli olduğuna dikkat çekilmektedir. KRY hastalarında, glisin ve sisteinin serebral geri alınımı artmış, izolözin, valin ve NH₃'ün azalmıştır. Glutamin geri alınımı hiç olmayacağı gibi belirgin azalmış olabilir. BOS'nda ve plazmada glisin/valin, glisin/ Dalı zincirli aminoasit (DZAA) oranları belirgin artmış; glisin/serin ve fenilala-

nin/tirozin oranı değişmeden kalmıştır. 5-hidroksiindolasetikasit (5-HİAA), homovalinik asit (HVA) ve 5-HİAA/HVA oranı belirgin olarak artmıştır.

Glutamin ve glisin bütünü SSS nöronlarını (GABA) ve çoğu spinal nöronları (glisin) inhibe ettiği iyi bilinmektedir. HVA ve 5-HİAA, dopamin ve seratonin gibi, istemli hareketlerin (dopamin) ve uyku-uyanıklık siklusunun, vücut ısısının, davranışın (seratonin) modülasyonunda görevli iki önemli AA'nın ana metabolitidir. Sonuçta beyinde, GABA azalmış, glisin artmış, aromatik AA/DZAA oranı değişmiş, bunların ötesinde dopamin ve seratonin sisteminin aktivasyonu artmıştır⁽⁶⁾. Ratlarda alfa metil tirozin (α -MT: tirozinin dopaya hidrosilasyonunu sağlar) ile enzim inhibisyonu tekniği ile beyinde katekolaminin metabolizması araştırılmıştır. Üremide dopamin çevriminin azaldığı gösterilmiştir, norepinefrin (NE) sentezinin ise etkilenmemiş olduğu düşünülmüştür⁽⁸⁾. Biriken protein ve AA metabolitleri, tüm beyin-omurilik aksını etkiler. Üre, guanidin bileşikler, ürikasit, hippurikasit, çeşitli AA'ler, polipeptidler, poliaminler, fenoller ve fenol konjugatları, fenolik ve indolikasitler, aseton, glukronik asit, karnitin, miyoinositol, sülfatlar, fosfatlar ve orta ağırlıklı moleküller gibi çeşitli organik maddeler birikir. Guanidinosüksinik asit (GSA), metil guanidin (MG), guanidin (G) ve kreatinin gibi guanidin bileşiklerinin seviyeleri hem diyalizdeki hem de diyaliz tedavisi almayan üremik hastalarda yükselir. Son dönem renal yetmezlikli hastaların beyinlerinin değişik bölgelerinde GSA (>100-fold), MG (20-fold), G (100-fold), ve kreatinin (5-fold) normale göre daha yüksektir. GSA, MG, G ve kreatinin fare nöron kültürlerinde GABA ve glisine yanıtı inhibe eder. MG ise, ÜE'deki nöbetlere benzer şekilde nöbetlerle karakterize durumlar yaratabilir⁽⁹⁾.

Epileptik ve kognitif semptomlar ÜE'nin tipik özellikleri arasında sayılabilir. Çeşitli guanidino bileşikler ÜE etiolojisinde önemli rol oynayabilmektedir. Bunlardan ÜE'li hastalarda belirgin olarak yükselen 4 tanesi; kreatinin, G, GSA ve MG'dir. Bu maddelerin, üremik be-

yindeki benzer konsantrasyonlarda, normal beyinde deneysel konvülsanlar oldukları gösterilmiştir. İn vitro biyokimyasal ve elektrofizyolojik bulgulara dayanılarak, üremik guanidino bileşiklerinin SSS'ndeki eksitator etkileri GABA-A reseptör inhibisyonu ve selektif NMDA reseptör aktivasyonu ile açıklanabilir⁽¹⁰⁾.

GSA, memeli SSS ve fizyolojik sıvılarda bulunan bir guanidino bileşiktir. Anestezi verilmiş ratlara intrahipokampal GSA enjeksiyonu sonucu hayvanlarda parsiyel klonik nöbetler (jeneralize olabilen) ve status epilepticus görülmüştür. Bu ratların beyin kesitleri mikroskobik olarak incelendiğinde, hipokampusun CA1 bölgesinde (kognitif fonksiyonlardan sorumlu olabilecek bir bölge) ciddi nöronal hasar gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

Triptofan (TRP) metabolizması, kynurenine (KYN) yolağı üzerinden, nöroaktif özellikleri olan ve çeşitli beyin hastalıklarında gözlenebilen KYN ve 3-hydroxykynurenin (3-HK) gibi maddelerin oluşumunda önemlidir. KRY'li ratlarda beyin çeşitli bölgelerinde ve plazmada TRP, KYN ve 3-HK ölçülmüştür. TRP'nin hem plazmada hem de beyin örneklerinde azaldığı, KYN ve 3-HK'ninse plazmada ve beyin bazı bölgelerinde (serebelum, mezensefalon ve korteks) artmış olduğu bulunmuştur. Bu artış değişik nörolojik anormalliklerden sorumlu tutulmaktadır⁽¹²⁾.

Ca ve PTH

ARY ve KRY'li insan ve hayvanlarda en güvenilir biyokimyasal bulgu, total beyin Ca içeriğinin artmış olmasıdır. Bu bozukluk, renal yetmezliğin oluşturduğu sekonder hiperparatiroidizme bağlıdır, hayvanlara paratiroidektomi uygulanması ile beyinde Ca birikimi önlenmektedir. Sinaptozomlara Ca girişi direkt Ca kanallarından olmaktadır ve artmış Ca girişine rağmen Ca seviyesi yükselmemektedir çünkü hücreler artan Ca'ı dışarı atabilen güçlü pompalara sahiptirler. Bunlar; Ca ATP'az, Na-K ATP'az ve Na-Ca deşitricisini içerir. Ancak sinaptozomlara PTH ile indüklenen artmış Ca girişi, ATP'nin mitokondriyal üretimini bozmak-

tadır. Dolayısıyla aktiviteleri için ATP'ya ihtiyaç duyan bu pompalar, sinaptozomlarda ATP'nin azalmasıyla fonksiyon göremezler. KRY'de beyin sinaptozomlarında Ca çıkışı sağlanamadığından, beyinde bazal Ca seviyesi artar⁽³⁾.

Fosfolipler

KRY'li ratlarda ya da PTH tedavisi verilen normal renal fonksiyonlu hayvanlarda, sinaptozomlarda total fosfolipid, fosfatidilinositol (Fİ), fosfatidilserin (FS) ve fosfatidiletanolamin seviyeleri belirgin azalmaktadır. Paratiroidektomi yapılan ya da Ca kanal blokeri (verapamil) verilen ratlarda beyin sinaptozomlarındaki fosfolipid seviyelerindeki değişiklikler engellenmiştir. Bu gözlemler, sinaptozomal fosfolipid seviyelerinin aynı zamanda PTH'un arttırdığı Ca tarafından modifiye edildiğini desteklemektedir.

FS, sinaptozomal veziküllerin sinaptozom membranına füzyonu ve içeriklerinin salınımından sorumludur. Bu nedenle sinaptozomal FS seviyesinin azalması nörotransmitter salınımını etkiler. KRY'li ratlarda ve PTH verilen hayvanlarda NE salınımı azalmıştır. Sinaptozomdaki fosfolipidlerin azalması, NE geri alınımında görevli Na-K ATP'az enzimin aktivitesini de azaltmaktadır. Fİ metabolizması, agonist-reseptör ilişkisi sonucu ortaya çıkacak yanıtlarda rol oynar. Sinaptozomda Fİ azalınca, birçok agoniste yanıt verilebilirlik de azalacaktır. Sonuçta, beyin sinaptozomlarında fosfolipidlerin azalması ile sinaptozomlar Ca'ya karşı daha geçirgen hale gelecek, sinaptozomlara Ca'un girişi daha da artacaktır⁽³⁾.

Klinik Bulgular

ÜE'de semptomların ortaya çıkışında renal yetmezliğin şiddetinden çok üreminin gelişme hızı rol oynar. KRY ensefalopati gelişiminde benzer etkiye yol açsa da tablo ARY'e göre daha ılımlıdır^(2,5).

Birçok metabolik ensefalopatide olduğu gibi, uyarılabilirlik ve çevrenin farkında olma halindeki azalma ÜE'nin en erken ve en güvenilir belirtisidir⁽⁵⁾. Ensefalopati ilerledikçe; emosyonel labilite, unutkanlık, persepsiyon ve

uyku bozukluğu tabloya hakim olur. Bozulmuş soyut düşünce ve davranış değişiklikleri frontal lob tutulumunu gösterir. Frontal lob disfonksiyonunu gösteren diğer bulgular; paratonia (gegenhalten rijiditesi) ve palmomental refleks pozitifliğidir. ÜE'nin geç evrelerinde; deliryum, görsel halüsinasyonlar, dezoryantasyon ve ajitasyon, preterminal koma ve konvülsyonlar görülür. Fokal motor nöbetler yaygın görülmesine rağmen genellikle jeneralize tonik klonik nöbetler (JTK) görülür. Hastaların üçte birinde menenjizm görülebilir⁽⁶⁾.

Multifokal myoklonus ve asteriksiz (negatif myoklonusun bir formu, sabit pozisyon sürdürmemeye) ensefalopatinin geç dönem bulgusu olabilir. Üremik komada ekstremitte tonusu artmıştır, hiperrefleksi görülür, klonus ve ekstensör plantar yanıt bulunabilir. Hastaların %45'inde görülen belirgin hemiparezisinde bu belirtiler asimetric olabilir. Bu belirtiler hastalık seyri sırasında taraf değiştirdiği için alterne hemiparezi şeklinde tanımlanır. Son evrede hastalar çoğunlukla katatonik ve mutiktirler ve derin tendon refleksleri sıklıkla azalmıştır⁽⁶⁾.

İşitme kaybı üremili hastalarda ortak bir bulgudur. Üremik toksinler, ototoksinler ve aksonal üremik nöropati patogeneizde rol oynamaktadır. KRY'de görülen aneminin de kohear disfonksiyona yol açabileceği ve anemi düzeltilmediği takdirde kohear fonksiyonların geri çevrilebileceği düşünülmektedir⁽¹³⁾.

Tanı

Azotemi seviyesi nörolojik disfonksiyonun derecesi ile zayıf olarak korelasyon gösterir. Bu nedenle laboratuvar (kan testleri) renal yetmezliği doğrulamada kullanılabilir fakat ensefalopatinin diğer nedenlerini dışlamada ve nörolojik ilerlemeyi monitörize etmede faydasızdır. Menenjizmi olan üremik hastada BOS analizinde milimetreküpde 250 lenfosit ve polimorfonükleer lökosit saptanır. BOS proteinini 1gr/l'te kadar yükselebilir^(2,4).

Kraniyal BT ve MRG ile beyin görüntülemesi genellikle tanısız değer taşımaz, konfüzyonun; subdural hematoma ve hidrosefali gibi di-

ğer nedenlerini dışlamak amacıyla yapılabilir. BT'de; bilateral bazal gangliyonlarda, internal kapsulalarda, periventriküler beyaz cevherde hipodensite, MRG'de T1 ağırlıklı kesitlerde düşük sinyal intensitesi, T2 ağırlıklı MRG'de yüksek sinyal intensitesi görülebilir⁽¹⁴⁾. Hemodiyaliz kortikal ve subkortikal sinyal intensitelerini geri çevirebilmede önemli bir rol oynar⁽¹⁵⁾. Yapılan bir çalışmada üremik hastalarda görülen serebral atrofi ve hipertansiyon arasında çarpıcı bir korelasyon bulunmuştur. Üremik hastalarda fokal iskemi alanlarına ve lökoariyozise rastlanmıştır⁽¹⁶⁾.

EEG'de renal yetmezliğin ilk 48 saatinde, akut ensefalopati durumunda sıklıkla bozukluk vardır. Frontalde hakim jeneralize yavaşlama ile delta ve teta dalga hakimiyeti vardır. KRY'te değişiklikler daha az dramatiktir. Üremik durum ilerledikçe EEG daha da yavaşlar, bilateral diken dalga kompleksleri klinik olarak nöbetlerin gözlenmediği KRY'li hastaların %14'ünde EEG bulgusu olarak karşımıza çıkar^(2,6). Spesifik paroksizmal değişiklikler fokal nöbetlerin ortaya çıktığı durumlarda gözlenebilir⁽⁶⁾. Kronik üremik hastalarda anormal EEG profili ile kognitif fonksiyon bozuklukları arasında bir korelasyon bulunmuştur⁽¹⁷⁾. BOS basıncı ve proteini, beyin hücrelerinde endotel geçirgenlik özelliğinin değişmesi ile artmıştır. BOS pleositozu gözlenmiştir⁽⁷⁾.

Tedavi

ÜE'nin primer tedavisi diyalizdir. Sıklıkla hemodiyaliz tercih edilir. Hasta stabil hale getirilince renal transplantasyon uygulanabilir.

Üremik nöbetlerin tedavisi

Üremik hastalarda antikonvülzan ilaçların farmakokinetiği farklılık gösterir. Örneğin, uygulama yoluna bakılmaksızın üremik hastalarda üremik olmayan hastalara oranla, fenitoinin plazma düzeyi düşük ve metaboliti olan 5-phenyl-5-para-hydroxyl-phenylhydantoinin ki yüksektir. Ayrıca plazma proteinlerine bağlanma oranı ya da dağılım hacminden bağımsız olarak, yarı ömrü kısalmıştır. Normal kişilerde fenitoinin serbest fraksiyonu %8'ken

üremik hastalarda %8-%25 arasında bulunmuştur. Serbest fraksiyon kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeyleri ile korelasyon gösterir. Üremik hastaların fenitoin düzeylerini regüle etmede kritik nokta, daha yaygın olarak kullanılan total ilaç plazma seviyesinin değil de serbest ilaç düzeyinin kullanılmasıdır. Genel bir kural olarak, serbest ilaç düzeyi, total fenitoinin terapötik düzeyinin yaklaşık %10'u kadar olan, 1-2 µg/ml arasında tutulmalıdır. Üremik hastalarda ilaç diyalizle uzaklaştırılmadığından, toksisitesi ile baş etmek zordur⁽¹⁸⁾. Fenobarbital de böbreklerden atılmasına rağmen üremik nöbetlerde yararlıdır. Doz ayarlaması sonucu sedasyon yapmaksızın etkisini gösterebilir.

Status epileptikus çok sık görülmemekle birlikte acil girişim normal kişilere yapılan tedavinin aynısıdır. Fenitoin ve diyazepam verilebilir.

Diğer potent antikonvülzan, minör sedatif etkisi olan lidokaindir. Yarılanma ömrü 2 saattir, karaciğerde metabolize olur ve hızla kan beyin bariyerini geçer. Fenitoin ve diyazepam kullanılmaya başlandıktan sonra lidokain kullanımını önemli ölçüde azalmıştır.

Asteriksiz, tremor ve myoklonus için spesifik bir tedaviye gerek yoktur. Mental durum diyaliz ve transplantasyon tedavisine cevap verince kendiliğinden düzelirler⁽⁷⁾.

Prognoz

Tedavi başarılı olduğu takdirde prognoz iyidir.

Ayırıcı tanı

Alzheimer Hastalığı, Down Sendrom'lu bireylerde görülen Alzheimer Hastalığı, Afazi, Apraksi ve eşlik eden sendromlar, Motor Nöron Hastalığında görülen Demans, Lewy Body Demansı, Frontal ve Temporal Lob Demansı, Huntington Hastalığı, İntrakranial Kanama, Normal Basıncılı Hidrosefali, Pick Hastalığı, Tonik-Klonik Nöbetler, Kompleks Parsiyel Nöbetler, Status Epileptikus, Transient Global Amnezi, Subdural Hematom ayırıcı tanıda düşünülmelidir⁽⁹⁾.

Geliş Tarihi : 04.02.2003

Yayına kabul tarihi : 28.05.2003

Yazışma adresi:

Dr. Kuddusi CENGİZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit / SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Cosmo LF, Allen IA. Nervous System Complications in Uremia. *Annals of Internal Medicine* 1988; 109: 143-153.
2. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 810-821.
3. Smogorzewski MJ. Central Nervous Dysfunction in Uremia. *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 38(4) (suppl. 1): 122-128.
4. Aminof MY. Neurology & General Medicine. Raskin NH. *Neurological Aspects of Renal failure*. Churchill Livingstone, New York 1989; 231-246.
5. Cheryl AP. Neurologic Manifestations of Renal Disease. *Neurologic Clinics* 2002; 20: 23-33.
6. Biasoli S, D'Andrea G, Feriani M et al. Uremic Encephalopathy: an updating. *Clinical Nephrology* 1986; 25: 57-63.
7. <http://www.itfnoroloji.org/metabolic/metabolik.htm>
8. Naoto A, Baiping L, Gautam D et al. Uremia suppresses central dopaminergic metabolism and impairs motor activity in rats. *Intensive Care Medicine* 2001; 27: 1655-1660.
9. <http://www.emedicine.com/neuro/contents.htm>
10. De Deyn PP, Saxena VK, Abts H et al. Clinical and pathophysiological aspects of neurological complications in renal failure. *J Neurol Sci* 1991; 101: 7-18.
11. Pan JC, Pei YQ, An L et al. Epileptiform activity and hippocampal damage produced by intrahippocampal injection of guanidinosuccinic acid in rat. *Neuroscience Letters* 1996; 209: 121-124.
12. Topczewska-Bruns J, Pawlak D, Chabielska E et al. Increased levels of 3-hydroxykynurenine in different brain regions of rats with chronic renal insufficiency. *Brain Res Bull* 2002; 58: 423-428.
13. Faissal AMS, Facharzt. Reversible Uremic Deafness. Is it correlated with the degree of anemia? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 391-393
14. Okada J, Yoshikawa K, Matsuo H et al. Reversible MRI and CT findings in uremic patients. *Neuroradiology* 1991; 33: 524-526.
15. Schmidt M, Sitter T, Lederer SR et al. Reversible MRI changes in a patient with uremic encephalopathy. *J Nephrology* 2001; 14: 424-427.
16. Savazzi GM, Cusmano F. Brain Atrophy in Uremia. *Nephron* 2002; 92: 748.
17. Sujic RD, Vukovic MG. The relationship between the abnormalities in the electroencephalogram and cognitive dysfunction in patients with uremic encephalopathy. *Electroencephalopathy and Clinical Neurophysiology* 1996; 99: 325.
18. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM et al. *Neurology in Clinical Practise*. Lockwood AH: Toxic and Metabolic Encephalopathies. Butterworth-Heinemann, Woburn MA, 2000; 1475-1493.

