

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Mozková hypoxie pacientů s chronickým onemocněním ledvin
a její souvislost s kognitivním deficitem

MUDr. Lucie Kalendová

2023

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc.

Školící pracoviště: III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Školitel: Prof. MUDr. Jan Malík, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

Abstrakt.....	4
Abstract.....	5
1. Úvod	6
2. Hypotézy a cíle práce	7
3. Materiál a metodika.....	7
4. Výsledky	9
5. Diskuze	12
6. Závěr.....	14
7. Použitá literatura	14
Seznam publikací autorky.....	16

Abstrakt

Úvod: Populace pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyžadujícím pravidelnou hemodialyzační léčbu je zatížena vysokou prevalencí kognitivního deficitu. V jeho multifaktoriální etiologii hrají významnou roli vaskulární změny, ischemie a hypoxie mozku. V naší práci jsme se nejprve věnovali studiu souvislosti snížené mozkové oxygenace a kognitivního deficitu v populaci hemodialyzovaných pacientů. Následně jsme se zaměřili na jeden z možných etiologických faktorů zmíněné souvislosti – přítomnost cévního zkratu pro hemodialýzu.

Metodika: Účastníky studií byli chronicky hemodialyzovaní pacienti bez zjevného kognitivního deficitu. Pro měření mozkové oxygenace (rSO_2) byl využit přístroj INVOS pracující na principu blízké infračervené spektroskopie (NIRS). Kognitivní funkce byla hodnocena Montrealským kognitivním testem (MoCA). Pro hodnocení role cévního zkratu byla provedena intervenční studie s jeho krátkodobou ultrazvukem kontrolovanou manuální kompresí za současného monitoringu rSO_2 .

Výsledky: U souboru 39 pacientů (49 % žen, věk 64 ± 14 let) jsme pozorovali významně nižší rSO_2 v podskupině pacientů s kognitivním deficitem než u pacientů bez této diagnózy (48 ± 9 vs. 57 ± 10 ; $p = 0,01$). Souvislost zůstala významná i po adjustaci na vliv věku a pohlaví. Ve skupině 19 pacientů (68 % žen, věk 66 ± 11 let) byl pozorován významný nárůst rSO_2 mozku po kompresi zkratu (z $53,6 \pm 11,4$ % na $55,6 \pm 10,8$ %; $p = 0,000001$), přičemž výraznější nárůst rSO_2 byl patrný u jedinců s nižší vstupní hodnotou rSO_2 ($r = -0,46$; $p = 0,045$).

Závěr: Jakožto první výzkumná skupina jsme popsali, že u hemodialyzovaných pacientů je chronicky snížená oxygenace mozku měřená metodou NIRS spojena s kognitivním deficitem. Pozorovali jsme rovněž její mírný vzestup ve vazbě na krátkodobé přerušování toku zkratem. Toto pozorování bylo dalšími pracemi naší skupiny následně rozšířeno na komplexní studii vlivu cévního zkratu na rSO_2 hemodialyzovaných pacientů.

Klíčová slova: hemodialýza, oxygenace mozku, blízká infračervená spektroskopie, kognitivní deficit, cévní přístup

Abstract

Introduction: Patients with chronic kidney disease in need of regular hemodialysis treatment have high rates of cognitive impairment. In its multifactorial etiology, vascular changes, cerebral ischemia and hypoxia play a major role. In our work we first studied the association between low cerebral oxygenation and cognitive impairment in this population. Subsequently, we focused on one of the possible etiological factors in this association – the presence of a vascular shunt for hemodialysis.

Methods: Chronic hemodialysis patients without overt cognitive impairment participated in the studies. We used a near-infrared spectroscopy (NIRS) device named INVOS for monitoring cerebral oxygenation (rSO₂). Cognitive function was assessed with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). To assess the effect of vascular shunt, we performed an interventional study based on short-term ultrasound-confirmed manual compression with continuous monitoring of rSO₂.

Results: In 39 patients (49 % women, age 64 ± 14 years) we observed a significantly lower rSO₂ in the subgroup presenting cognitive decline than in patients without this diagnosis (48 ± 9 vs. 57 ± 10; p = 0.01). The association remained significant even after adjustment for age and gender. In a group of 19 patients (68 % women, age 66 ± 11 years) we observed a significant rise in cerebral rSO₂ following the compression of the shunt (from 53,6 ± 11,4 % to 55,6 ± 10,8 %; p = 0,000001) while patients with lower baseline rSO₂ displayed a more pronounced increase of rSO₂ (r = -0,46 ; p = 0,045).

Conclusion: We have been the first study group to describe an association between low NIRS-measured cerebral oxygenation in hemodialysis patients and cognitive impairment. We described its slight increase in relation to short-term manual compression of arteriovenous shunt. Subsequent work by our group expanded this finding into a complex study of the relation between vascular shunt and rSO₂ in hemodialysis patients.

Key words: hemodialysis, cerebral oxygenation, near-infrared spectroscopy, cognitive impairment, vascular access

1. Úvod

Populace pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) vyžadujícím pravidelnou hemodialyzační léčbu je zatížena vysokou prevalencí neurologického poškození. Byly popsány charakteristické strukturální i funkční změny mozku (Michna M. et al., 2020). Klinicky je vysoká významnost přisuzována zejména kognitivnímu deficitu, který má bezprostřední dopad na kvalitu života pacienta i na efektivitu léčebného režimu. Vysoká incidence a prevalence kognitivního deficitu je spojena jak se samotným CKD, tak i s hemodialyzační léčbou.

Klinický obraz kognitivního poškození u hemodialyzovaných pacientů ukazuje na jeho cerebrovaskulární etiologii (Murray A. M., 2008). Nálezy ze zobrazovacích metod tuto hypotézu podporují – objevují se mikroinfarkty, mikrokrvácení či ischemické léze bílé hmoty, tzv. leukoaraióza (Eldehni M. T. et al., 2019).

Nové metody neinvazivního měření oxygenace mozkové tkáně umožnily podrobnější studium oxygenačních poměrů v mozku a jejich změn v rozličných klinických situacích. Pomocí blízké infračervené spektroskopie (NIRS) byly popsány akutní fluktuace oxygenace mozku během hemodialyzační procedury, stejně jako chronicky nižší hodnota oxygenace jak u pacientů léčených hemodialýzou, tak i u populace pacientů s CKD bez potřeby hemodialýzy (Ito K. et al., 2015; Miyazawa H. et al., 2018).

Dosud nejsou uspokojivě popsány ani příčiny této snížené oxygenace, ani důsledky, které s sebou pro pacienty přináší. Etiologie poklesu bude pravděpodobně multifaktoriální, uvažuje se například o možné roli poruch srdeční funkce, (cerebro)vaskulárních změn, výkyvů osmotické a tekutinové rovnováhy či o hemodynamických změnách spojených s hemodialyzační léčbou včetně průtoku arteriovenózním zkratem (Ito K. et al., 2015; Valerianova A. et al., 2019). Řada z těchto faktorů byla již spojena se zhoršenou kognitivní funkcí a právě pokles mozkové oxygenace by mohl být propojujícím mechanismem.

2. Hypotézy a cíle práce

1. U hemodialyzovaných pacientů je kognitivní deficit spojen se sníženou oxygenací mozku.

Provedení studie s využitím NIRS a validovaného kognitivního testu.

2. Cévní zkrat pro hemodialýzu může mít vliv na oxygenaci mozku hemodialyzovaných pacientů.

Provedení studie s využitím NIRS a krátkodobé ultrazvukem kontrolované manuální komprese cévního zkratu.

3. Materiál a metodika

Hypotézy byly testovány ve dvou studiích, které byly součástí rozsáhlejšího výzkumného záměru řešeného v rámci Centra pro cévní přístupy pro extrakorporální očišťovací metody a Kardionefrologického centra 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (1. LF UK) a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (VFN). Účastníky studií byli dospělí pacienti s diagnózou ESRD zařazení v chronickém hemodialyzačním programu a léčení v rámci VFN. Vylučovací kritéria zahrnovala klinicky nestabilní stav, zjevnou přítomnost kognitivního deficitu (demence), přítomnost významné stenózy cévního zkratu či symptomů končetinové ischemie, anémii (koncentraci hemoglobinu < 90 g/l) a stáří cévního zkratu menší než 2 měsíce.

V první ze studií (studie „Kognice“) byla primárním sledovaným parametrem souvislost mezi hodnotou mozkové regionální saturace hemoglobinu kyslíkem (rSO₂) a výsledkem testu kognitivních funkcí. Ve druhé studii („Komprese“) byla sledována změna v rSO₂ vyvolaná krátkodobou manuální kompresí cévního zkratu pro dialýzu. Podrobnější vysvětlení jednotlivých metod následuje níže.

K hodnocení oxygenace mozku pacientů byl využit přístroj INVOS 5100C (Medtronic, USA), který pracuje na principu blízké infračervené spektroskopie (*near-infrared spectroscopy*; NIRS). Samolepící senzor přístroje byl umístěn na levou polovinu čela pacienta. Bylo-li prováděno měření před zahájením dialýzy (pro studii „Kognice“), byly použity průměrované hodnoty za 1 minutu měření. V případě měření změn rSO₂ ve studii „Komprese“ byly zjišťovány dvě hodnoty rSO₂ – hodnota získaná před zahájením komprese cévního zkratu a po 1 minutě komprese. Při kompresi zkratu bylo nutné pracovat s časovým omezením, doba měření tedy v tomto případě činila přibližně 20 s.

K hodnocení kognitivních funkcí byl zvolen Montrealský kognitivní test (The Montreal Cognitive Assessment; MoCA). Při provádění a hodnocení vyšetření Montrealským kognitivním testem byl následován standardizovaný, jinými autory publikovaný postup, který zohledňuje specifika pacientů v chronickém hemodialyzačním programu (Tholen S. et al., 2014).

Pro vyšetření průtoku arteriovenózním (AV) zkratem byl použit ultrazvukový přístroj Vivid E9 (GE, Norsko) s lineární sondou (vyšetřovací frekvence 15 MHz). Průměrný krevní průtok byl změřen v příslušné *a.brachialis* (v případě nativní AV fistule – AVF) nebo v rovné a hladkostěnné části cévní protézy (v případě AV graftu – AVG). Po změření průtoku zkratem, „klidové“ hodnoty krevního tlaku a rSO₂ následovala fáze komprese zkratu. Místem komprese byla cévní anastomóza (v případě AVG pak arteriální anastomóza). Pomocí dvou prstů byl vyvinut tlak na anastomózu vedoucí k úplnému přerušení průtoku zkratem. Jako průkaz úplného přerušení průtoku byla, kromě vymizení hmatného rytmického chvění nad anastomózou, využita také dopplerovská ultrazvuková kontrola v oblasti za anastomózou. Doba komprese činila 1 minutu, během níž byl pacient opakovaně tázán, zda pociťuje bolest či dyskomfort; v takovém případě byla intervence okamžitě ukončena. V závěru fáze komprese byla změřena „intervenční“ hodnota rSO₂, krevního tlaku a srdeční frekvence. Krevní tlak a srdeční frekvence byly měřeny kalibrovaným digitálním tonometrem Omron M3 (Omron, Japonsko).

Pro statistickou analýzu byl použit program STATISTICA, verze 12 (StatSoft, USA). Ve studii „Kognice“ byl pro srovnání hodnot rSO₂ a výsledku kognitivního testu (který zařadil pacienta buď do skupiny s normální, či se zhoršenou kognitivní funkcí) použit nepárový t-test. Z důvodů podrobněji popsanych ve vlastní práci byly provedeny dvě analýzy, které se

odlišovaly prahovou hodnotou MoCA skóre – ta činila 26 či 24 bodů (z maximálních 30). Potenciální zkreslující vliv věku a pohlaví na vztah mezi rSO₂ a MoCA skóre byl hodnocen mnohonásobnou regresní analýzou. Ve studii „Kompresse“ byla významnost změny rSO₂ po kompresi zkratu studována párovým t-testem. Pro hodnocení vztahu vybraných laboratorních a anamnestických dat byla využita také korelační analýza (v případě kontinuálních proměnných) či nepárový t-test (pro vztahy mezi kategorickými a kontinuálními proměnnými).

4. Výsledky

1. Studie „Kognice“

Soubor této studie čítal 39 pacientů, z nich 19 (49 %) bylo ženského pohlaví. Průměrný věk účastníků činil 64 ± 14 let, věkové rozmezí 22–86 let. Další vybrané charakteristiky souboru jsou prezentovány v **Tabulce 1**.

Tabulka 1: Vybrané charakteristiky souboru

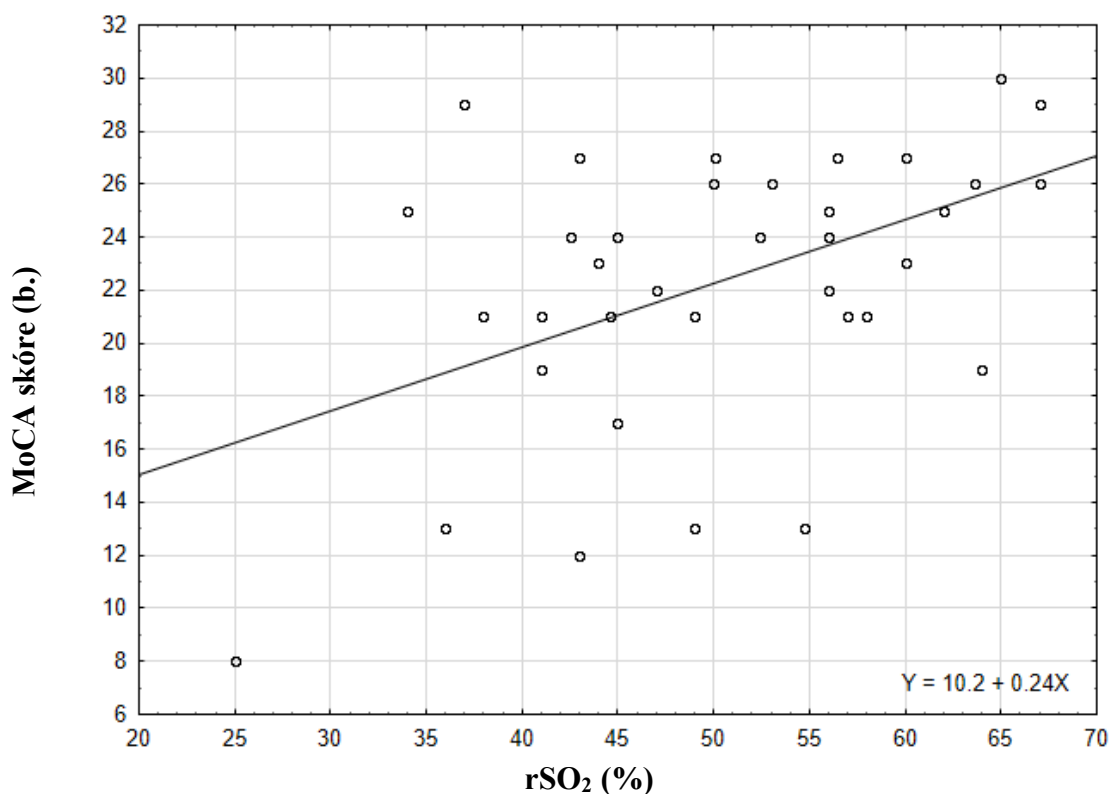
Chronické srdeční selhání (%)	18
Diabetes mellitus (%)	33
Doba dialyzační léčby (průměr \pm SD; měsíce)	41 ± 43
Hemoglobin (průměr \pm SD; g/l)	$102,6 \pm 13,2$
RDW (průměr \pm SD; %)	$15,2 \pm 2,0$
Trombocyty (průměr \pm SD; 1000/l)	$197,9 \pm 61,0$
Albumin (průměr \pm SD; g/l)	$39,7 \pm 6,7$
Celková bílkovina (průměr \pm SD; g/l)	$63,9 \pm 7,8$
MoCA skóre (body)	22 ± 5
rSO ₂ (%)	51 ± 10

RDW=distribuční šíře erytrocytů, SD=směrodatná odchylka

Dle Pearsonovy korelační analýzy MoCA skóre významně korelovalo s rSO₂ ($r=0,48$), RDW ($r=-0,4$) a věkem ($r=-0,46$), nebyla zjištěna statisticky významná korelace s hladinou hemoglobinu ani dobou dialýzy. Vizualní znázornění vztahu MoCA skóre a rSO₂ nabízí bodový **Graf 1** s proloženou regresní přímkou (jednoduchá lineární regrese).

Výsledky nepárového t-testu jsou prezentovány v **Tabulce 2**. Kognitivní deficit (tzn. MoCA skóre 25 bodů či méně) byl spojen s významně nižší rSO₂ mozku. S kognitivním deficitem byla spojena také vyšší RDW, naopak významná souvislost s koncentrací hemoglobinu a s věkem zjištěna nebyla.

Graf 1: Vztah MoCA skóre a rSO₂ dle jednoduché lineární regrese



Pro druhé provedené hodnocení výsledků byla využita alternativní prahová hodnota MoCA skóre (24 b.), která byla zároveň mediánem MoCA ve sledovaném souboru. Střední rSO₂ u pacientů s MoCA pod mediánem byla významně nižší než rSO₂ pacientů s MoCA nad mediánem ($48 \pm 9\%$ vs. $55 \pm 10\%$, $p = 0,04$). Vztah MoCA skóre a RDW v této analýze pozbyl statistické významnosti, ačkoliv mírně vyšší RDW bylo stále ve skupině s nižším MoCA skóre, tj. pod mediánem ($RDW 15,8 \pm 1,5$ vs. $14,6 \pm 2,3$, $p=0,07$). Nově se objevila významná inverzní

asociace věku a MoCA skóre (70 ± 14 let vs. 57 ± 12 let, $p < 0,01$), souvislost s koncentrací hemoglobinu byla opět nevýznamná.

Tabulka 2: Vztah rSO₂, dalších vybraných proměnných a kognitivního deficitu (KD) hodnocený nepárovým t-testem

Proměnná	Skupina bez KD Průměr ± SD	Skupina s KD Průměr ± SD	p
rSO ₂ (%)	57 ± 10	48 ± 9	0,01
Věk (roky)	58 ± 15	67 ± 14	0,06
Hemoglobin (g/l)	102,6 ± 14,3	102,5 ± 12,9	0,99
RDW (%)	13,8 ± 1,6	15,8 ± 1,9	0,01

KD=kognitivní deficit, RDW=distribuční šíře erytrocytů, SD=směrodatná odchylka

Mnohonásobná lineární regrese označila za nezávislé prediktory MoCA skóre rSO₂ ($\beta = 0,19$, $p = 0,007$) a věk, významný vliv pohlaví zjištěn nebyl.

2. Studie „Kompresa“

Soubor této studie čítal 19 pacientů, z toho 13 (68 %) žen, průměrný věk účastníků 66 ± 11 let. Další vybrané vstupní charakteristiky souboru jsou prezentovány v **Tabulce 3**.

Tabulka 3: Vybrané charakteristiky souboru

Diabetes mellitus (%)	42,1
Doba dialyzační léčby (průměr ± SD; měsíce)	55,7 ± 48,2
Hemoglobin (průměr ± SD; g/l)	140 ± 11,6
Albumin (průměr ± SD; g/l)	37,5 ± 3,1
Celková bílkovina (průměr ± SD; g/l)	75,4 ± 5,2
Průtok zkratem (Q _A) (průměr ± SD; mL/min)	1396,6 ± 822

Průměrná rSO₂ mozku po kompresi cévního zkratu významně vzrostla (z 53,6 ± 11,4 % na 55,6 ± 10,8 %; p = 0,000001; 95% CI = 1,39–2,56). V absolutních číslech se jednalo o průměrný nárůst o 2,0 ± 1,2 %. Výraznější rozdíl v hodnotách před a po intervenci, tedy vyšší míra nárůstu rSO₂, byla u jedinců s nižší vstupní hodnotou rSO₂ (r = -0,46 ; p = 0,045).

Nebyla pozorována souvislost mezi vstupní hodnotou rSO₂ ani změřenou změnou rSO₂ a dalšími parametry – věkem pacientů, pohlavím, dobou dialyzační léčby, průtokem dialyzačním zkratem, komorbiditami, laboratorními parametry ani naměřenou změnou krevního tlaku.

5. Diskuze

Snížená neinvazivně měřená oxygenace mozku u pacientů léčených chronickou hemodialýzou byla v naší studii spojena s kognitivním deficitem. Jsme přesvědčeni, že jsme byli první skupinou, která takové zjištění publikovala. V období bezprostředně před či po zveřejnění naší publikace se objevily i další práce, které naše nálezy doplňují či rozšiřují. V práci MacEwena a kol. byla prokázána asociace mezi intradialytickou ischemií mozku, definovanou jako pokles v rSO₂ o minimálně 15 %, a poklesem exekutivních funkcí během 12měsíčního sledování (MacEwen C. et al., 2017). Tím je teorie o existenci vztahu mezi kognicí a mozkovou ischemií HD pacientů dále posílena a oproti naší práci, která se zaměřovala na chronický pokles rSO₂, rozšířena o vliv akutních ischemických epizod. Miyazawa a kol. se věnovali vztahu mezi rSO₂ a výsledkem testu kognitivních funkcí Mini-Mental State Examination (MMSE) u pacientů s CKD nevyžadujících náhradu funkce ledvin a popsali klesající rSO₂ i kognitivní výkon s klesající eGFR. Na základě toho nastínili také možnost využití NIRS jako rychlého, na přístrojové technice založeného screeningového nástroje pro kognitivní deficit u CKD populace – dle naší práce lze o tomtéž uvažovat i prostředí HD (Miyazawa H. et al., 2018).

Druhým hlavním zjištěním naší práce byl efekt manuální komprese arteriovenózního zkratu na zvýšení oxygenace mozku. Pravděpodobným podkladem této reakce jsou okamžité hemodynamické změny – zvýšení periferní vaskulární rezistence, jinými slovy přesměrování srdcem přečerpané krve, kterou jinak „krade“ zkrat, do jiných cévních řečišť. Hypotézou, že kompetice průtoků mezi cévním zkratem a jinými cévními řečišti může vést k hypoperfuzi tkání

a orgánů včetně mozku, se zabývali i jiní autoři. Častěji než o steal fenoménu lokálního charakteru (mezi AVF¹, tepnami pro horní končetinu a cévami zásobujícími mozek), o kterém vypovídá pouze jedna publikovaná kazuistika (Kaneko Y. et al., 2018), se hovoří o „systémovém stealu“. Studována byla například souvislost s perfuzí transplantované ledviny – manuální komprese AVF vedla k poklesu indexu renální vaskulární rezistence v transplantátu, což nepřímo vypovídá o lepší perfuzi transplantátu (Laranjinha I. et al., 2019), stejný efekt byl popsán i u ligace AVF (Magnetti M. et al., 2021). Kazuistika publikovaná ve spolupráci s naší skupinou popisuje „zrcadlový“ fenomén – skokové navýšení průtoku AVF vyvolané angioplastikou stenotického zkratu vedlo k poklesu oxygenace mozku měřené NIRS (Shindo M. et al., 2020).

S přítomností AVF je spojen pokles efektivního srdečního výdeje, což vede ke zvýšeným nárokům na srdeční práci a v nejtěžších případech může dojít až k rozvoji hyperkinetické cirkulace a srdečního selhání s vysokým průtokem. Dopadům zúžení či ligace AVF bylo věnováno několik publikací. Práce naší skupiny popisující změny srdeční funkce a mozkové oxygenace po chirurgické redukci vysokoprůtokového zkratu ukázala na významný vzestup jak efektivního srdečního výdeje, tak i mozkové oxygenace, který přetrvával 6 týdnů po výkonu (Malik J. et al., 2021). Tím logicky navázala na dřívější zjištění popsána v této disertační práci a doplnila je o informaci, že pozorovaný krátkodobý dopad přerušení průtoku zkratem na nárůst oxygenace mozku má v případě dlouhodobější redukce průtoku chirurgickým výkonem i svůj trvalejší korelát. Jsme přesvědčeni, že se jedná o vůbec první soubor prací, který se systematicky věnuje souvislosti AVF, jejího průtoku, a oxygenace mozku u HD pacientů.

Hlavním nedostatkem obou studií byl malý počet účastníků, dále také vysoká heterogenita studované populace z hlediska komorbidit, doby dialyzační léčby atd., která se mohla společně s malým souborem stát zdrojem zkreslení výsledků. V obou publikacích jsme proto hovořili o vhodnosti dalších, rozsáhlejších studií pro upřesnění výsledků – v některých případech již byly takové práce publikovány (viz výše) či probíhají.

¹ AVF = arteriovenózní fistule. V dalším textu je, v souladu s územ i českojazyčnou literaturou, zkratka AVF použita souhrnně pro oba druhy cévního zkratu pro hemodialýzu – graft (cévní protézu) i nativní AVF.

6. Závěr

Naše výzkumná práce vedla ke zjištění, že kognitivní deficit je u hemodialyzovaných pacientů spojen se sníženou oxygenací mozku, a že na tuto oxygenaci může mít vliv přítomnost a funkce cévního zkratu pro dialýzu. Tyto vztahy byly popsány nikoliv izolovaně, ale v souvislostech s ostatními klinickými a laboratorními parametry. Obě zjištění byla publikována v odborných časopisech, kde se dočkala také množství citací. Zároveň byly navrženy a zahájeny cesty dalšího výzkumu na související témata.

7. Použitá literatura

Eldehni M. T., A. Odudu a C. W. McIntyre. *Brain white matter microstructure in end-stage kidney disease, cognitive impairment, and circulatory stress*. Hemodialysis International, 2019, 23(3), 356-365.

Ito K., S. Ookawara, Y. Ueda, S. Goto et al. *Factors affecting cerebral oxygenation in hemodialysis patients: cerebral oxygenation associates with pH, hemodialysis duration, serum albumin concentration, and diabetes mellitus*. PLoS One, 2015, 10(2), e0117474.

Kaneko Y., T. Yanagawa, Y. Taru, S. Hayashi et al. *Subclavian steal syndrome in a hemodialysis patient after percutaneous transluminal angioplasty of arteriovenous access*. J Vasc Access, 2018, 19(4), 404-408.

Laranjinha I., P. Matias, R. Oliveira, A. Casqueiro et al. *The impact of functioning hemodialysis arteriovenous accesses on renal graft perfusion: Results of a pilot study*. J Vasc Access, 2019, 20(5), 482-487.

Macewen C., S. Sutherland, J. Daly, C. Pugh et al. *Relationship between Hypotension and Cerebral Ischemia during Hemodialysis*. Journal of the American Society of Nephrology, 2017, 28, 2511-2520.

Magnetti M., G. Leonardi, C. Guarena, C. Dolla et al. *Hemodialysis arteriovenous fistula ligation after renal transplantation: Impact on graft resistive index*. J Vasc Access, 2021, 22(1), 129-134.

Malik J., A. Valerianova, V. Tuka, P. Trachta et al. *The effect of high-flow arteriovenous fistulas on systemic haemodynamics and brain oxygenation*. ESC Heart Fail, 2021, 8(3), 2165-2171.

Michna M., L. Kovarova, A. Valerianova, H. Malikova et al. *Review of the structural and functional brain changes associated with chronic kidney disease*. Physiol Res, 2020, 69, 1013-1028.

Miyazawa H., S. Ookawara, K. Ito, Y. Ueda et al. *Association of cerebral oxygenation with estimated glomerular filtration rate and cognitive function in chronic kidney disease patients without dialysis therapy*. PLoS One, 2018, 13(6), e0199366.

Murray A. M. *Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden*. Adv Chronic Kidney Dis, 2008, 15(2), 123-132.

Shindo M., S. Ookawara, L. Kovarova, J. Morino et al. *Decrease in hand and cerebral oxygenation after percutaneous transluminal angioplasty for arteriovenous fistula stenosis in a patient on chronic hemodialysis*. Radiol Case Rep, 2020, 15(9), 1493-1495.

Tholen S., C. Schmaderer, E. Kusmenkov, S. Chmielewski et al. *Variability of cognitive performance during hemodialysis: standardization of cognitive assessment*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2014, 38(1-2), 31-38.

Valerianova A., J. Lachmanova, L. Kovarova, T. Kmentova et al. *Factors responsible for cerebral hypoxia in hemodialysis population*. Physiol Res, 2019, 68(4), 651-658.

Seznam publikací autorky

1. Publikace, které jsou přímým podkladem disertace

a. S impact faktorem (IF)^{2,3}

- i. **KOVAROVA, Lucie**, Anna VALERIANOVA, Martin MICHNA a Jan MALIK. Short-term manual compression of hemodialysis fistula leads to a rise in cerebral oxygenation. *Journal of Vascular Access*. 2021, 22(1), 90-93. doi:10.1177/1129729820924561
IF 2020: 2,283
- ii. **KOVAROVA, Lucie**, Anna VALERIANOVA, Tereza KMENTOVA, Jana LACHMANOVA, Zuzana HLADINOVA a Jan MALIK. Low Cerebral Oxygenation Is Associated with Cognitive Impairment in Chronic Hemodialysis Patients. *Nephron*. 2018, 139(2), 113-119.
doi:10.1159/000487092
IF 2017: 2,203

2. Další publikace vztahující se k tématu disertace

a. S IF

- i. VALERIANOVA, Anna, Jan MALIK, Jana JANECKOVA, **Lucie KOVAROVA** et al. Reduction of arteriovenous access blood flow leads to biventricular unloading in haemodialysis patients. *International Journal of Cardiology*. 2021, 334, 148-153. doi:10.1016/j.ijcard.2021.04.027.
IF 2020: 4,164
- ii. MICHNA, Martin, **Lucie KOVAROVA**, Anna VALERIANOVA, Hana MALIKOVA, Jan WEICHET a Jan MALIK. Review of the structural and functional brain changes associated with chronic kidney disease. *Physiological Research*. 2020, 69(6), 1013-1028.
doi:10.33549/physiolres.934420

² Uvádím *impact factor* (IF) platný v roce publikace, tzn. příslušný roku předcházejícímu.

³ Zdroj IF: Journal Citation Reports™, © 2022 Clarivate. <https://jcr.clarivate.com/jcr/home>

IF 2019: 1,655

- iii. VALERIANOVA, Anna, **Lucie KOVAROVA**, Zdenka HRUSKOVA, Vladimira BEDNAROVA, Vladimir TUKA, Pavel TRACHTA a Jan MALIK. P1359 Left ventricle hypertrophy and diastolic dysfunction in haemodialysis patients after surgical reduction of arteriovenous fistula blood flow. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020, 21(Supplement_1). doi:10.1093/ehjci/jez319.794

IF 2019: 4,841

- iv. VALERIANOVA, Anna, Jana LACHMANOVA, **Lucie KOVAROVA**, Tereza KMENTOVA, Magdalena BARTKOVA a Jan MALIK. Factors responsible for cerebral hypoxia in hemodialysis population. *Physiological Research*. 2019, 68(4), 651-658. doi:10.33549/physiolres.934064

IF 2018: 1,701

- v. **KOVAROVA, Lucie**, Anna VALERIANOVA a Jan MALIK. Intra- and interdialytic cerebral hypoxia: A culprit of cognitive decline going unpunished? *Nephrology*. 2019, 24(9), 992. doi:10.1111/nep.13529

IF 2018: 1,913

- vi. MALIK, Jan, Jaroslav KUDLICKA, Anna VALERIANOVA, **Lucie KOVAROVA**, Tereza KMENTOVA a Jana LACHMANOVA. Diastolic dysfunction in asymptomatic hemodialysis patients in the light of the current echocardiographic guidelines. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019, 35(2), 313-317. doi:10.1007/s10554-019-01564-2

IF 2018: 1,860

- vii. KMENTOVA, Tereza, Anna VALERIANOVA, **Lucie KOVAROVA**, Jana LACHMANOVA, Zuzana HLADINOVA a Jan MALIK. Decrease of muscle strength in vascular access hand due to silent ischaemia. *Journal of Vascular Access*. 2018, 19(6), 573-577. doi:10.1177/1129729818763287

IF 2017: 1,306

b. Bez IF

- i. **KOVÁŘOVÁ, Lucie** a Jan MALÍK. Cirkulační stres při hemodialýze a jeho dopady na srdce a mozek. *Postgraduální nefrologie*. 2022, 20, 2, 20-22.
- ii. SHINDO, Mitsutoshi, Susumu OOKAWARA, **Lucie KOVAROVA**, Junki MORINO, Saori MINATO, Kiyonori ITO, Jan MALIK a Yoshiyuki MORISHITA. Decrease in hand and cerebral oxygenation after percutaneous transluminal angioplasty for arteriovenous fistula stenosis in a patient on chronic hemodialysis. *Radiology Case Reports*. 2020, 15(9), 1493-1495. doi:10.1016/j.radcr.2020.05.072

3. Publikace bez vztahu k tématu disertace (knižní publikace)

- i. JIRKOVSKÁ, Marie, Jana ŠRAJEROVÁ, Blanka ZAJÍCOVÁ, **Lucie KOVÁŘOVÁ** a Kryštof ZUSKA. *Practical lessons in histology: student's book*. Praha: Galén, 2014. ISBN 978-807-4921-322.
- ii. JIRKOVSKÁ, Marie, Jana ŠRAJEROVÁ, Blanka ZAJÍCOVÁ, **Lucie KOVÁŘOVÁ** a Kryštof ZUSKA. *Pracovní sešit k praktickým cvičením z histologie*. Praha: Galén, 2013. ISBN 978-807-4920-783.