

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka



UNIVERZITA KARLOVA

1. lékařská fakulta

MUDr. Lucie Kalendová (roz. Kovářová)

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

Cerebral hypoxia in chronic kidney disease and its relation to cognitive decline

Disertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Jan Malík, CSc.

Praha, 2023

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 9.1.2023

MUDr. Lucie Kalendová

Identifikační záznam:

KALENDOVÁ, Lucie. *Mozková hypoxie pacientů s chronickým onemocněním ledvin a její souvislost s kognitivním deficitem. [Cerebral hypoxia in chronic kidney disease and its relation to cognitive decline]*. Praha, 2022. Počet stran: 81, počet příloh: 2. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika. Školitel Malík, Jan.

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli prof. MUDr. Janu Malíkovi, CSc., za velkou inspiraci a motivaci k doktorskému studiu a za jeho velkorysost, důvěru a především čas, který mi věnoval nejen v průběhu tvorby této disertační práce. Další dík patří mým rodičům za dlouholetou láskyplnou podporu a mému manželovi za trpělivost a pomoc, obzvláště po narození syna, kdy se naplno ukázalo, že každý (nejen) akademický úspěch rodiče je úspěchem celého rodinného týmu. Děkuji.

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 (rSO₂) 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 rSO₂.

Výsledky: U souboru 39 pacientů (49 % žen, věk 64 ± 14 let) jsme pozorovali významně nižší rSO₂ 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 rSO₂ mozku po kompresi zkratu (z 53,6 ± 11,4 % na 55,6 ± 10,8 %; p = 0,000001), přičemž výraznější nárůst rSO₂ byl patrný u jedinců s nižší vstupní hodnotou rSO₂ (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 rSO₂ 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

Obsah

Abstrakt.....	5
Abstract.....	6
Seznam zkratk.....	10
1 Literární úvod a přehled problematiky	12
1.1 Neurologické postižení u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.....	12
1.1.1 Strukturální postižení.....	13
1.1.1.1 Cévní mozkové příhody a mozkové infarkty	13
1.1.1.2 Mozková atrofie	14
1.1.1.3 Změny bílé hmoty	14
1.1.2 Funkční postižení.....	17
1.1.2.1 Kognitivní deficit	17
1.1.2.2 Delirium	18
1.1.2.3 Deprese.....	19
1.2 Oxygenace mozku.....	19
1.2.1 Fyziologické zákonitosti mozkové oxygenace	19
1.2.1.1 Saturace krve kyslíkem a Bohrův-Haldaneův efekt.....	20
1.2.1.2 CBF a CMRO.....	21
1.2.1.3 Mozková autoregulace	21
1.2.1.4 Tkáňová oxygenace mozku.....	22
1.2.2 Měření oxygenace mozku.....	23
1.2.2.1 Blízká infračervená spektroskopie (NIRS)	24
1.2.3 Oxygenace mozku měřená NIRS u hemodialyzovaných pacientů.....	26
1.2.4 Příčiny snížené oxygenace mozku u hemodialyzovaných pacientů	28
1.2.4.1 Vaskulární změny.....	29
1.2.4.2 Hemodynamické vlivy – cévní zkrat a srdeční selhání.....	30

1.3	Shrnutí, závěr	32
2	Hypotézy, cíle práce	34
3	Metodika.....	35
3.1	Výběr vzorku.....	35
3.2	Tkáňová oxymetrie – NIRS	36
3.2.1	Popis metody.....	36
3.2.2	Provedení a hodnocení vyšetření	36
3.3	Kognitivní test MoCA.....	38
3.3.1	Volba kognitivního testu.....	38
3.3.2	Provedení vyšetření.....	40
3.3.3	Hodnocení vyšetření	40
3.4	Ultrazvukové vyšetření cévního zkratu.....	41
3.4.1	Měření průtoku zkratem.....	41
3.4.2	Manuální komprese zkratu.....	42
3.5	Ostatní	43
3.6	Statistická analýza.....	44
3.6.1	Studie „Kognice“ (souvislost mozkové oxygenace a kognitivního deficitu u hemodialyzovaných pacientů)	44
3.6.2	Studie „Komprese“ (souvislost mozkové oxygenace a cévního zkratu pro hemodialýzu)	45
4	Výsledky.....	46
4.1	Studie „Kognice“	46
4.2	Studie „Komprese“.....	52
5	Diskuze	55
5.1	Studie „Kognice“	55
5.1.1	Oxygenace mozku a kognice hemodialyzovaných v literatuře	55

5.1.2	Hladina mozkové oxygenace	57
5.1.3	Anémie, RDW, věk a kognice	59
5.2	Studie „Komprese“	61
5.2.1	Cévní zkrat a mozková oxygenace v literatuře	61
5.2.2	Magnituda změny mozkové oxygenace.....	63
5.2.3	Změny tlaku krve a srdeční frekvence po kompresi zkratu	64
5.3	Shrnutí limitací studií	65
6	Závěr.....	66
	Souhrn.....	67
	Summary.....	69
	Použitá literatura	71
	Seznam publikací autorky.....	78
	Přílohy.....	81

Seznam zkratek

1. LF UK	1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
ATP	adenosintrifosfát
AVDO ₂	arterio-venózní rozdíl v koncentraci kyslíku (<i>arteriovenous oxygen content difference</i>)
AVF	arteriovenozní fistule
AVG	arteriovenozní graft
b	body
CBF	průtok krve mozkem (<i>cerebral blood flow</i>)
CI	interval spolehlivosti (<i>confidence interval</i>)
CKD	chronické onemocnění ledvin (<i>chronic kidney disease</i>)
CMP	cévní mozková příhoda
CMRO ₂	metabolický obrat kyslíku v mozku (<i>cerebral metabolic rate of oxygen</i>)
DPTI	časový index diastolického tlaku (<i>diastolic pressure time index</i>)
EEG	elektroencefalografie
eGFR	odhadovaná glomerulární filtrace (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)
ESRD	konečné stadium onemocnění ledvin (<i>end-stage renal disease</i>)
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (<i>Food and Drug Administration</i>)
g/l	gramy na litr
HD	hemodialýza
IF	impact faktor
ISCED	mezinárodní standardizovaná klasifikace vzdělávání (<i>International Standard Classification of Education</i>)
KD	kognitivní deficit
kPa	kilopascal
MCI	mírný kognitivní deficit (<i>mild cognitive impairment</i>)
MFV	střední rychlost toku (<i>mean flow velocity</i>)
MHz	Megahertz
min	minuty
ml/min	mililitry za minutu
ml/s	mililitry za sekundu

mmHg	milimetry rtuti
MMSE	test kognitivních funkcí <i>Mini-mental state examination</i>
MoCA	Montrealský kognitivní test (<i>Montreal Cognitive Assessment</i>)
MR	magnetická rezonance
NIBP	neinvazivně měřený tlak krve (<i>non-invasive blood pressure</i>)
NIRS	blízká infračervená spektroskopie (<i>near-infrared spectroscopy</i>)
PD	peritoneální dialýza
pO ₂	parciální tlak kyslíku
PTA	perkutánní transluminální angioplastika
Q _A	průtok cévním zkratem
RDW	distribuční šíře erytrocytů (<i>red cell distribution width</i>)
RRT	léčba náhradou funkce ledvin (<i>renal replacement therapy</i>)
rSO ₂	regionální saturace kyslíkem
s	sekundy
SD	směrodatná odchylka (<i>standard deviation</i>)
SPTI	časový index systolického tlaku (<i>systolic pressure time index</i>)
SVR	systemová vaskulární rezistence
TAV _m	časový integrál střední rychlosti proudění (<i>time-averaged mean velocity</i>)
TK	tlak krve
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
WMH	hyperintenzity bílé hmoty (<i>white matter hyperintensities</i>)

1 Literární úvod a přehled problematiky

Chronické onemocnění ledvin (*chronic kidney disease*; CKD) je významnou příčinou celosvětové morbidity a mortality. Globální prevalence CKD činila v roce 2017 9,1 % (Bikbov B. et al., 2020). CKD je spojeno také s významnou finanční zátěží pro zdravotnické systémy, a to zejména z důvodu nárůstu dostupnosti nákladné léčby náhradou funkce ledvin (*renal replacement therapy*; RRT) pro pacienty v terminálním stádiu CKD (*end-stage renal disease*; ESRD), označovaného také stupněm CKD 5, který odpovídá rychlosti glomerulární filtrace $< 0,25$ ml/s (15 ml/min). Množství pacientů využívajících metod náhrady funkce ledvin přesahuje na světě 2,5 milionu a do roku 2030 se předpokládá zdvojnásobení jejich počtu (Liyanage T. et al., 2015). Většina z těchto pacientů je léčena hemodialýzou (Polinder-Bos H. A. et al., 2018).

Hemodialýza (HD) je život zachraňující metodou pro pacienty, kteří čekají na transplantaci ledvin nebo kterým tento výkon nemůže být z nějakého důvodu proveden. Její rozšíření se zasloužilo o významné prodloužení života pacientů s ESRD. Sama o sobě však HD představuje pro organismus pacienta zátěž a nemusí vést ke zlepšení kvality života. Byla popsána souvislost hemodialyzační léčby se strukturálním i funkčním poškozením orgánů a orgánových systémů a v jeho důsledku se zhoršením fyzické i mentální výkonnosti pacienta. Mezi orgány, které jsou v této souvislosti nejčastěji skloňovány, patří srdce a mozek.

1.1 Neurologické postižení u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Poškození mozku související s CKD/HD může být v zásadě hodnoceno buď zobrazovacími metodami, které vypovídají o změnách na strukturální úrovni, nebo validovanými neurokognitivními testy, které hovoří o funkčních změnách. Funkční informace lze v tomto ohledu označit za více vypovídající, neboť radiografické abnormality jsou z velké části nejednoznačného významu a ve většině studií nebyl prokázán jejich korelát v klinickém nálezu (MacEwen C. et al., 2018a). V následujícím textu uvádím přehled současných poznatků o poškození mozku u pacientů s CKD a

pacientů léčených HD a zhodnocení důkazů o etiologické souvislosti tohoto poškození s mozkovou hypoxií/ischemií.

1.1.1 Strukturální postižení

U pacientů s CKD jsou strukturální abnormality mozku častým nálezem (Iseki K. a K. Fukiyama, 2000; Khatri M. et al., 2007). Jejich znalost se vyvíjela ruku v ruce s pokrokem v oblasti zobrazovacích metod – od počítačové tomografie (CT), přes magnetickou rezonanci (MR) až po pokročilé dynamické hodnocení perfuze pomocí technik založených na MR nebo na metodách nukleární medicíny. Byla popsána řada patologií, ať už asymptomatických či spojených s poruchami neurokognitivních funkcí. V případě akutních procesů se jedná o klasické mozkové příhody či tiché mozkové infarkty, jsou popisovány změny v šedé hmotě (mozková atrofie) i v bílé hmotě (leukoaraióza) (McIntyre C. W. a D. J. Goldsmith, 2015). Ilustrativní znázornění vybraných běžných strukturálních patologií u pacientů s CKD prostřednictvím různých modifikací zobrazení magnetickou rezonancí nabízí **Obrázek 1**.

1.1.1.1 Cévní mozkové příhody a mozkové infarkty

Pacienti s ESRD jsou oproti běžné populaci 3–9krát častěji hospitalizováni pro cévní mozkovou příhodu (CMP) (Seliger S. L. et al., 2003). Častější je u nich výskyt jak hemoragických, tak i ischemických CMP – jejich příčiny ve srovnání s běžnou populací častěji zahrnují jak embolizace z velkých cév, které jsou v této populaci významněji postižené aterosklerózou, tak kardioembolizace v souvislosti s vyšší prevalencí nevalvulární fibrilace síní a zároveň její nejednoduchou antikoagulační léčbou u pacientů s ESRD (Ghoshal S. a B. I. Freedman, 2019). Častým nálezem na MR jsou také takzvané tiché mozkové infarkty – infarkty o průměru > 5 mm detekované zobrazovací metodou bez patrného klinického korelátu (**Obr. 1 – A**). Tiché infarkty jsou jednou z manifestací nemoci malých tepen mozku (Shi Y. a J. M. Wardlaw, 2016). Jsou převážně subkortikální a lakunární a přestože samy o sobě (z definice) nevedou k patrnému neurologickému poškození, jsou považovány za rizikový faktor symptomatického infarktu nebo krvácivé cévní mozkové příhody. Ve studii Nakataniho a kol. (Nakatani T. et al., 2003), do níž

bylo zařazeno 123 hemodialyzovaných pacientů a 53 kontrol, byla incidence tichých mozkových infarktů výrazně vyšší u pacientů léčených HD – byly popsány u 49 % pacientů, z nichž 95 % mělo lakunární infarkty. Přítomnost četných lakunárních infarktů v oblasti bazálních ganglií, thalamu, capsula interna, pontu a mozečku u pacientů s CKD a léčených HD byla popsána i v pitevních nálezech (Jungers P. et al., 1999). Stejně tak je u pacientů s CKD zvýšený výskyt dalších typických manifestací „tichého“ cerebrovaskulárního postižení, daného onemocněním malých tepen mozku – mozkových mikrokrvácení (**Obr.1 – D**) (Lau W. L. et al., 2017; Smith E. E. et al., 2017) a zvětšení perivaskulárních prostor (Xiao L. et al., 2015) (**Obr.1 – C**).

1.1.1.2 Mozková atrofie

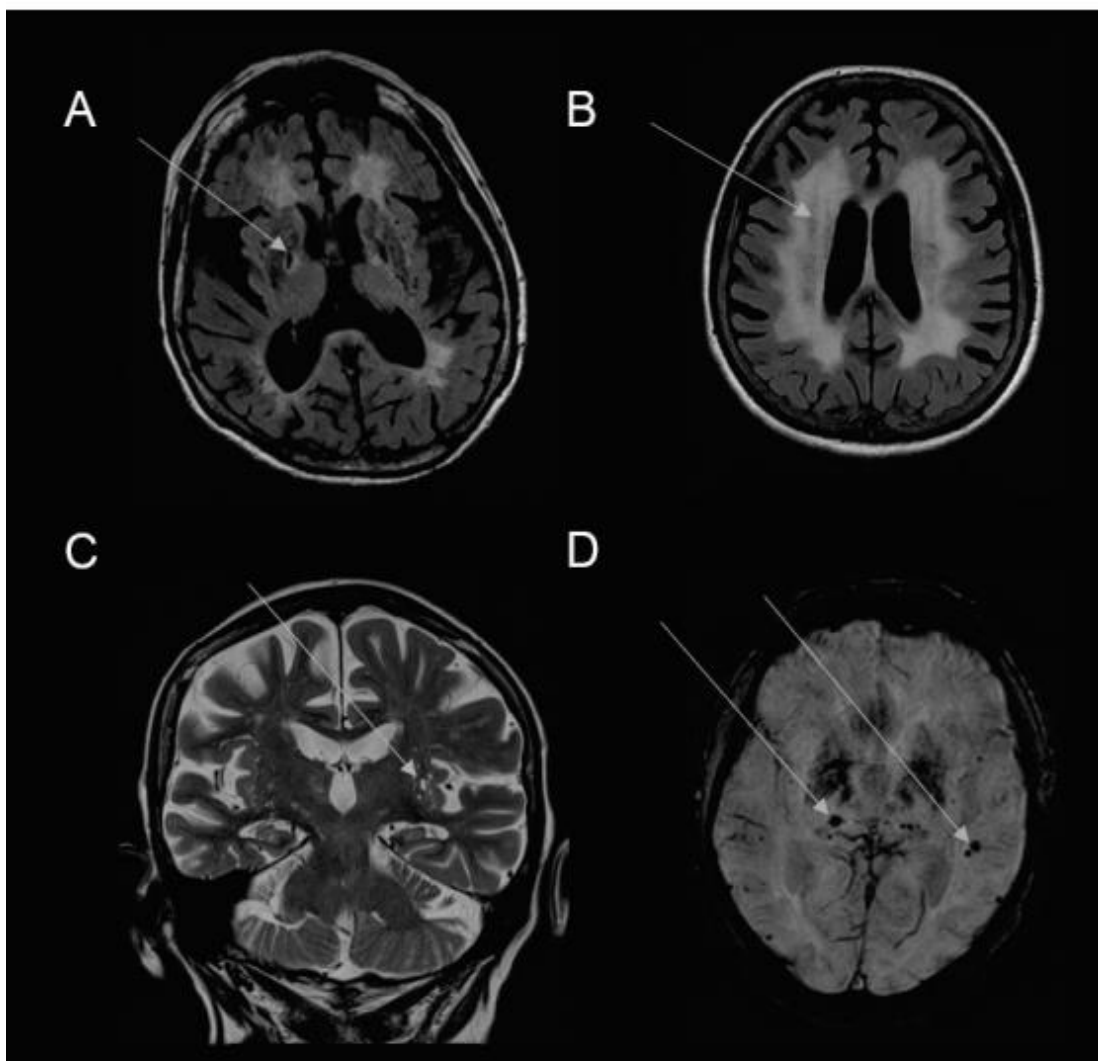
Série prací japonských autorů ukázala, že prevalence mozkové atrofie je vyšší u hemodialyzovaných pacientů než ve všeobecné populaci, a to i v mladších věkových skupinách, a že progresse mozkové atrofie je u pacientů s CKD rychlejší než ve všeobecné populaci (Tsuruya K. a H. Yoshida, 2018). Byla popsána také korelace závažnosti frontotemporální korové atrofie s poklesem exekutivních funkcí, což je typický fenotyp kognitivního deficitu pacientů s CKD (Tsuruya K. et al., 2015). I ve studii Kamaty a kol. (Kamata T. et al., 2000) vykazovali hemodialyzovaní pacienti vyšší index mozkové atrofie (semikvantitativní metriku hodnocenou vizuálně na T1-vážených MR obrazech) oproti kontrolní skupině a také práce Prohovnika a kol. (Prohovnik I. et al., 2007), která byla primárně zaměřená na průtok krve mozkiem, hovoří o vyšší prevalenci mozkové atrofie u hemodialyzovaných než u pacientů léčených peritoneální dialýzou či u kontrol; míra úbytku šedé hmoty výrazně korelovala s dobou dialyzační léčby.

1.1.1.3 Změny bílé hmoty

Změny v bílé hmotě způsobené ztrátou axonů a myelinu vznikající v důsledku ischemického poškození jsou označovány radiologickým termínem „leukoaraióza“. V literatuře se pro leukoaraiózu používá také termín „hyperintenzity bílé hmoty“ (*white matter hyperintensities*; WMH). Leukoaraióza je v běžné populaci spojována zejména s vyšším věkem a jedná se o rizikový faktor demence, motorického postižení a CMP (Lamar M. et al., 2008). Na MR se vyznačuje vysokou intenzitou signálu v T2-váženém

obraze (**Obr.1 – B**). Za využití pokročilé zobrazovací techniky, tzv. *brain diffusion tensor imaging*, bylo popsáno, že u hemodialyzovaných pacientů se leukoaraióza vyskytuje konzistentně a rozvíjí se přibližně po 3 měsících hemodialyzační léčby (Eldehni M. T. et al., 2019). Tíže postižení kognitivních funkcí odpovídala distribuci a množství těchto abnormalit bílé hmoty. Ty zase korelovaly se stupněm kardiovaskulární nestability během hemodialyzační procedury. Leukoaraióza se vyskytuje v subkortikální oblasti, v místě, kde je vzhledem k podobě cévního zásobení možno očekávat nejvyšší negativní efekt epizodicky zhoršené mozkové perfuze při hemodialyzační proceduře – jde o „předěl“ cévních řečišť) (Eldehni M. T. et al., 2019).

Obrázek 1. Příklady vybraných běžných strukturálních změn mozku u pacientů s chronickým onemocněním ledvin při vyšetření zobrazovacími metodami



A – chronický lakunární infarkt: léze nízké intenzity s hyperintenzním lemem gliózy v oblasti bazálních ganglií pravého laloku (zobrazovací metoda FLAIR T2WI MRI); B – degenerace a glióza bílé hmoty zobrazující se jako rozsáhlé periventrikulární hyperintenzní léze (FLAIR T2WI MRI); C – zvětšené perivaskulární prostory (T2WI MRI); D – mozková mikrokrvácení: malé oblasti ztráty signálu (SWI MRI)

Zdroj: Použito s laskavým svolením M. Michny, Radiodiagnostická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (Michna M. et al., 2020)

1.1.2 Funkční postižení

1.1.2.1 Kognitivní deficit

CKD je významným a nezávislým rizikovým faktorem zhoršení kognitivních funkcí. Pokles eGFR byl spojen s nárůstem prevalence kognitivního deficitu u dospělých Američanů (Kurella Tamura M. et al., 2008), i metaanalýza zahrnující téměř 55 000 pacientů ukázala na zvyšující se riziko mírného kognitivního deficitu (*mild cognitive impairment*; MCI) s klesající eGFR, tedy s horšícím se CKD (Etgen T. et al., 2012). Ač je kognitivní deficit spojen s přítomností CKD v jakémkoli stádiu, klinicky nejvýznamnější asociace byla pozorována u pacientů podstupujících hemodialyzační léčbu, u nichž je velmi častým nálezem (Elias M. F. et al., 2013). U pacientů, kteří dosáhnou ESRD, je prevalence demence již zhruba trojnásobná ve srovnání s věkově odpovídající všeobecnou populací (Tamura M. K. a K. Yaffe, 2011). Až 70 % hemodialyzovaných pacientů ve věku 55 let a více je postiženo středně těžkým až těžkým kognitivním deficitem (Murray A. M., 2008). Zdá se přitom, že HD přímo přispívá ke zhoršení kognitivních funkcí: během 2 let po jejím zahájení byl pozorován prudký vzestup prevalence demence, menší studie rovněž prokázaly rychlejší zhoršování výsledků kognitivních testů u hemodialyzovaných pacientů než u věkově odpovídajících kontrol (Wolfgram D. F. et al., 2014) a zhoršování kognitivních funkcí je u hemodialyzovaných pacientů rovněž rychlejší než u osob léčených peritoneální dialýzou (Iyasere O. et al., 2017). V době časně po zahájení dialýzy dochází ke zhoršení funkčního stavu a nárůstu závislosti na okolí (Kurella Tamura M. et al., 2009). Těžký kognitivní deficit byl spojen se zhruba dvakrát vyšší mortalitou těchto pacientů (Murray A. M., 2008), významný je také jeho vliv na kvalitu života, na rozhodovací schopnosti a adherenci k náročné a komplexní léčbě, jakou HD je. Po transplantaci ledviny dochází k vylepšení kognitivních funkcí (Findlay M. D. et al., 2019; Joshee P. et al., 2018), které však přesto nedosahují stavu u zdravých kontrol a v některých podoblastech, jakými jsou například pozornost, exekutivní funkce či plynulost řeči, nebylo pozorováno významné zlepšení (Joshee P. et al., 2018).

Populace hemodialyzovaných pacientů je v rozvinutých zemích zatížena vysokým věkem a četnými komorbiditami, které samy o sobě představují rizikové faktory jak pro

cerebrovaskulární onemocnění, tak pro kognitivní poruchy. Izolovat efekt renálního onemocnění či přímo hemodialyzační léčby od efektu současně přítomných metabolických, kardiovaskulárních a dalších odchylek proto není jednoduché (MacEwen C. et al., 2018a). Možných mechanismů stojících na spojnici CKD a kognitivního deficitu je řada, jejich podrobný výčet nabízí například přehledový článek Eliase a kol. (Elias M. F. et al., 2013). Jedná se jak o tradiční kardiovaskulární rizikové faktory (hypertenze, dyslipidémie), vlivy více specifické pro CKD (hyperparathyreóza, anémie, uremické toxiny, systémový zánět), tak o psychosociální vlivy a v neposlední řadě o efekt léčby včetně chronické hemodialyzační léčby samotné. Klinický obraz kognitivního deficitu u CKD napovídá zejména jeho cerebrovaskulární etiologii (Murray A. M., 2008). Přítomnost četných mozkových infarktů byla u pacientů s CKD spojena s poklesem kognitivních funkcí klinicky odpovídajícím místu poškození (Lass P. et al., 1999). Typickým obrazem je však kognitivní deficit související s rozsáhlým subkortikálním postižením bílé hmoty: Studie zaměřené na povahu kognitivního deficitu identifikovaly relativní zachování paměti a slovní zásoby, což jsou funkce vyžadující zejména korovou činnost, a naopak významné narušení primárně subkortikálních funkcí – exekutivní funkce a rozhodovací schopnosti (Murray A. M. et al., 2006). Ve studii Yeha a kol. (Yeh Y. C. et al., 2019) byl deficit v oblasti exekutivní funkce, vyjadřovacích schopností a rychlosti uvažování u pacientů s CKD přímo spojen s hyperintenzitami bílé hmoty a mozkovou atrofií.

Screening kognitivního deficitu u pacientů s CKD a hemodialyzovaných by byl žádoucí, ale přes dostupnost široké palety testů je málo využíván pro svou časovou i personální náročnost a nedostatečnou senzitivitu (Miyazawa H. et al., 2018).

1.1.2.2 Delirium

Hemodialyzační procedura s sebou nese také riziko akutních propadů kognitivní funkce – deliria. Ač reverzibilní, má výskyt deliria v souvislosti s HD často dopad na dlouhodobé kognitivní fungování (Murray A. M., 2008). Za příčinu vzniku deliria je nejčastěji považována elektrolytová nerovnováha vznikající v průběhu HD (Yasui-Furukori N. et al., 2017), nelze ale vyloučit ani možný vliv intradialytické hypotenze a souvisejících výkyvů v perfuzi a oxygenaci mozku.

1.1.2.3 Deprese

Častými nálezy u pacientů s ESRD jsou také deprese a úzkost, které mohou být jak příčinou zhoršené kognitivní funkce, tak i jejím důsledkem. Stejně jako pokles kognitivních funkcí může mít deprese při nedostatečné diagnostice a managementu negativní dopady na pacientovu compliance s terapií, soběstačnost, na léčebná rozhodnutí a kvalitu života (McIntyre C. W. a D. J. Goldsmith, 2015). Ve studii Lamara a kol. (Lamar M. et al., 2010) bylo se vznikem poruch nálad a klinické deprese spojeno subklinické subkortikální ischemické poškození. Ač tato práce nevyovídá o příčinné souvislosti a není možné ignorovat součinnost ostatních rizikových faktorů, potenciální možnost nalezení biologické podstaty deprese a závislosti u hemodialyzovaných pacientů je velmi zajímavá.

1.2 Oxygenace mozku

Ač je problematika neurologického poškození u pacientů s CKD komplexní, mozková hypoxie/ischemie je v této populaci jedním z nejvíce citovaných kandidátních mechanismů zodpovědných za vznik kognitivního deficitu a i zobrazovací metody nám poskytují nepřímé důkazy o ischemických změnách. V dalším textu se, po obecnějším úvodu do tématu mozkové oxygenace, budu podrobněji věnovat dosavadním poznatkům o snížené oxygenaci mozku hemodialyzovaných pacientů.

1.2.1 Fyziologické zákonitosti mozkové oxygenace

Vzhledem k vysokým metabolickým nárokům a téměř nulové zásobní kapacitě pro kyslík a ATP je mozek velmi citlivý na změny v dodávce kyslíku. Při poklesu tkáňového parciálního tlaku kyslíku (pO_2) na hodnoty nedostatečné k zachování normální funkce mozkových buněk vzniká hypoxie (Zauner A. et al., 2002). Může jít jak o nepoměr mezi dodávkou kyslíku a jeho potřebou, resp. spotřebou, tak o problém na úrovni extrakce a využití kyslíku v tkáních (Macewen C. et al., 2018b). Při ischemii se k porušenému přísunu kyslíku ještě přidává narušení krevního průtoku a akumulace zplodin

metabolismu (CO₂, laktát či amoniak). Za normální situace je mozek zásobován kyslíkem v nadbytku, ani mírný pokles průtoku krve mozkiem (*cerebral blood flow*; CBF), ani mírný pokles v obsahu kyslíku v arteriální krvi tak nehrozí nedostatkem kyslíku pro mozkové buňky. Výraznější změna v dodávce kyslíku či i její menší změna v patologickém terénu však mohou vést k hypoxii mozkových buněk (Zauner A. et al., 2002).

1.2.1.1 Saturace krve kyslíkem a Bohrův-Haldaneův efekt

Zásobení organismu kyslíkem obecně je závislé na správném fungování dýchacího a oběhového systému. Dodávka kyslíku je na systémové úrovni dána srdečním výdejem a obsahem kyslíku v arteriální krvi (kde se kyslík nachází ve vazbě na hemoglobin a relativně zanedbatelné množství – asi 65× méně – také rozpuštěné v plazmě) (Zauner A. et al., 2002). Hovoříme-li o regionální dodávce kyslíku, namísto srdečního výdeje je klíčová lokální perfuze, daná perfúzním krevním tlakem a místní vaskulární rezistencí, řízenou endokrinními a autonomními neurologickými mechanismy včetně autoregulačních. Na úrovni mikrovaskulatury pak je determinantou prokrvení denzita a funkčnost kapilár, ale také hemodynamické vlastnosti krve (Macewen C. et al., 2018b).

Samotná extrakce kyslíku z kapilární krve do cílových buněk se odehrává difuzí, která probíhá podle gradientu parciálních tlaků kyslíku (pO₂) mezi kapilární krví a tkání. Afinitu hemoglobinu pro kyslík popisuje takzvaná saturační křivka, vyjadřující závislost relativní saturace hemoglobinu kyslíkem na pO₂. Posun doleva, tedy snížení hodnoty P50 (pO₂ nezbytného k 50% nasycení hemoglobinu kyslíkem) tak představuje vyšší vaznost hemoglobinu pro kyslík a tím jeho obtížnější uvolňování, posun doprava naopak podporuje vyšší přestup kyslíku do tkání. K posunu doleva fyziologicky dochází např. v plicích, podporuje jej nižší teplota či alkaličtější prostředí, naopak k posunu doprava dochází typicky na periférii (ve tkáních), vede k němu kyselejší prostředí či vyšší teplota (tento jev se označuje Bohrův-Haldaneův efekt) (Zauner A. et al., 2002).

1.2.1.2 CBF a CMRO

Spotřeba kyslíku mozkem je velmi vysoká – u dospělého člověka činí zhruba 50 ml kyslíku za minutu (1,3 až 1,8 $\mu\text{mol/g/min}$), což odpovídá 20 % celkové klidové spotřeby kyslíku organismem (Michna M. et al., 2020). Metabolický obrat kyslíku v mozku (*cerebral metabolic rate of oxygen*; CMRO_2) je odrazem mitochondriální aktivity – více než 90 % kyslíku spotřebovaného mozkem je využito mitochondriemi k oxidačním reakcím, v jejichž průběhu vzniká adenosintrifosfát (ATP) nezbytný pro mozkovou činnost. Potřeba kyslíku tak roste s mozkovou aktivitou, stejně jako potřeba glukózy. Dalšími důležitými faktory ovlivňujícími mozkový metabolismus jsou lokální acidobazická rovnováha a teplota – metabolické nároky mozku klesají při hypotermii. CMRO_2 je možné zjistit z průtoku krve mozkem (*cerebral blood flow*; CBF) a arteriovenózního rozdílu v koncentraci kyslíku (*arteriovenous oxygen content difference*; AVDO_2).

Krevní průtok mozkem dospělého člověka činí mezi 45 a 60 ml/min/100 g mozkové tkáně (Zauner A. et al., 2002), mozek představující pouze 2 % tělesné hmotnosti tak obdrží zhruba 15 % srdečního výdeje. Průměrný průtok bílou hmotou je přibližně 20 ml/100 g/min, v šedé hmotě je vyšší, okolo 80 ml/100g/min.

V průběhu fyziologického stárnutí CBF progresivně klesá, zejména v korových oblastech. Za možné příčiny jsou označovány například snížený metabolismus mozkové tkáně nebo patologické změny mozkových cév (Michna M. et al., 2020). CBF spolu s obsahem kyslíku v arteriální krvi, přenosovou kapacitou krve pro kyslík (koncentrací hemoglobinu) a CMRO_2 jsou hlavními určujícími proměnnými pro mozkovou oxygenaci. Po doplnění o znalost oxygenace venózní krve je možné zhodnotit nakládání mozku s kyslíkem. U starších osob byla např. popsána vyšší míra extrakce kyslíku z krve bez věkově závislé změny CMRO_2 , což napovídá určité nerovnováze mezi dodávkou a potřebou kyslíku mozkem u těchto jedinců (Catchlove S. J. et al., 2018).

1.2.1.3 Mozková autoregulace

Mírné změny v průtoku krve mozkem by neměly vést k poklesům v oxygenaci mozku, existují však prahové hodnoty, při jejich podkročení dochází k zhoršenému fungování projevujícím se ztrátou vědomí (průtok kůrou cca 20 ml/100g/min) či

k ireverzibilním ischemickým změnám (přibližně 10 ml/100g/min, důležitou roli však hraje i faktor časový – doba trvání tohoto sníženého průtoku). Za účelem minimalizace výkyvů v lokálním i celkovém CBF vlivem výkyvů systémového krevního tlaku a také pro dynamické odpovědi lokálního CBF na změnu metabolických nároků vlivem zvýšené aktivity mozek využívá funkci mozkové autoregulace. Díky ní je mozek schopen zajistit si konzistentní perfuzi při středním systémovém krevním tlaku v rozmezí 60–150 mmHg (Armstead W. M., 2016). Pod a nad těmito hodnotami dojde k odpovídající lineární změně CBF. Role neurálních faktorů (aktivita sympatických a trigeminálních vláken ve stěnách mozkových cév) v regulaci průtoku je v současnosti považována za spíše okrajovou a uplatňující se převážně při velkých výkyvech systémového krevního tlaku, vedoucí roli pro lokální regulaci průtoku mají za normálního rozmezí tlaků lokální metabolické faktory (zejména pH, koncentrace draslíku, adenosin, prostaglandiny či oxid dusnatý a další) (Zauner A. et al., 2002). Ke ztrátě mozkové autoregulace může dojít např. vlivem traumatického či ischemického poškození.

1.2.1.4 Tkáňová oxygenace mozku

Tenze kyslíku (pO_2) v tepenné krvi přitékající do mozku činí za normálních okolností přibližně 90 mmHg (12 kPa), pO_2 ve venózní krvi mozku přibližně 35 mmHg (4,5 kPa). Oxygenaci mozkové tkáně, ve které dochází k difuzi a vlastní spotřebě kyslíku, lze zjednodušeně popsat jako kontinuum sahající od hodnoty 90 mmHg v těsné blízkosti kapilár až po hodnoty menší než 34 mmHg v nejperifernějších oblastech. Kvantitativně popsat transport kyslíku z krve do mozkové tkáně a rozložení pO_2 v mozkové tkáni je výzvou (vzhledem např. k perfuzi sousedících kapilár různým směrem), existující modely vždy pracují s určitým zjednodušením. Difuzní vzdálenost, kterou musí kyslík urazit od kapilár k mozkové tkáni (tedy vzdálenost mezi kapilárou a sousední buňkou neuronální nebo gliovou), se může zvýšit v důsledku otoku (otoku astrocytových výběžků, celkového otoku mozku) či poškození tkáně. Za takové situace může být potřebná vyšší tenze kyslíku v krvi k dosažení optimální oxygenace tkáně. Intracelulární pO_2 vyžadované mitochondriemi k udržení aerobního metabolismu je přibližně 1,5 mmHg. Bohužel není známa minimální hodnota tkáňového pO_2 potřebná pro její dosažení (Zauner A. et al., 2002).

Lze shrnout, že okysličení mozku může být ovlivněno zejména fungováním dýchacího a oběhového systému, koncentrací hemoglobinu v krvi, průtokem krve mozem a stavem autoregulace, na mikrovaskulární úrovni pak stavem kapilárního řečiště, difuzní vzdáleností, hemodynamickými vlastnostmi krve a faktory ovlivňujícími afinitu hemoglobinu pro kyslík i metabolické nároky mozkové tkáně, jako jsou pH či teplota.

1.2.2 Měření oxygenace mozku

Úroveň tkáňové oxygenace mozku tedy odráží jak dodávku kyslíku, tak i jeho spotřebu. Pro její kvantitativní kontinuální měření u lůžka pacienta je možné využít invazivní i neinvazivní metody. Jednou z možností, jak kvantifikovat celkovou kyslíkovou bilanci mozku, je umístění čidla do jugulárního bulbu a porovnání pO_2 venózní krve vůči arteriálnímu pO_2 . Tato metoda je však vysoce invazivní a vyjma výzkumných účelů málo využívaná, navíc je náchylná ke vzniku artefaktů a nespolehlivá (Ngwenya L. B. et al., 2016). Výhodnější z hlediska přesnosti se jeví metody hodnotící lokální poměry v mozkové tkáni. Přímé invazivní měření tenze kyslíku v mozkomíšním moku či mozkovém parenchymu pomocí specializovaných neurochirurgicky zaváděných sond je zlatým standardem (MacEwen C. et al., 2018a), rovněž je vysoce invazivní a tak není pochopitelně vhodné pro ambulantně léčené hemodialyzované pacienty.

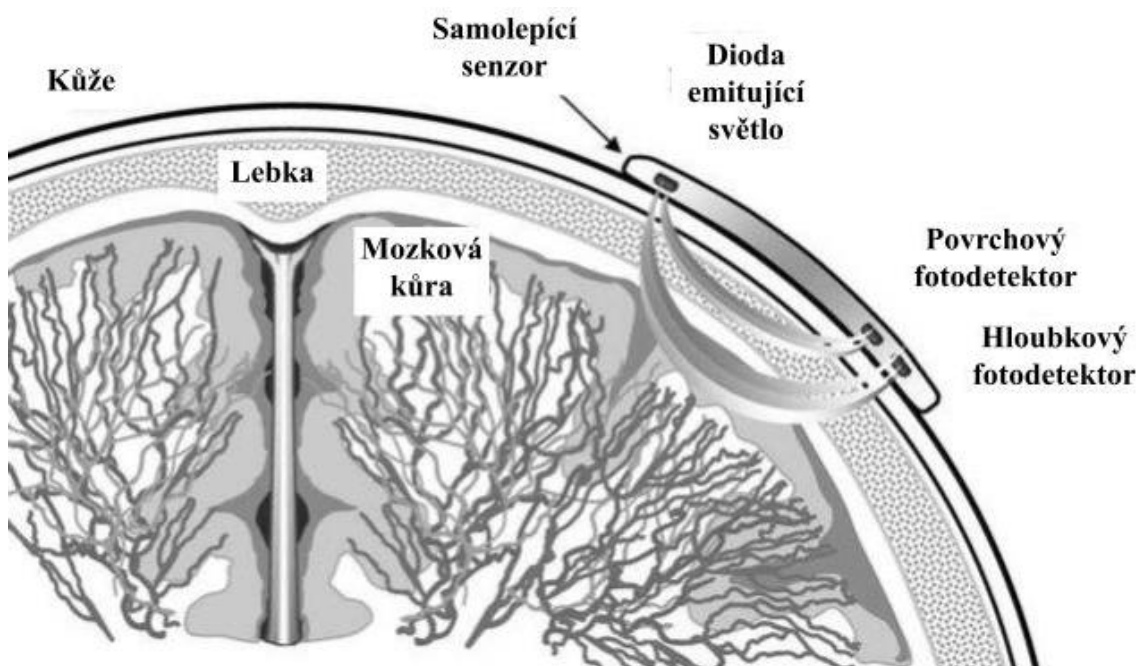
Neinvazivní metodou, z jejíchž výstupů lze usuzovat na přítomnost nebo nepřítomnost akutních ischemických změn v mozku a která byla v minulosti experimentálně využívána například pro perioperační monitoring kardiologických pacientů, je multikanálová elektroencefalografická (EEG) monitorace. Překážkou jejího širšího využití však je vysoká přístrojová a především personální náročnost, kdy sledování a interpretace složité elektrické aktivity mozku v reálném čase vyžaduje nepřetržitou přítomnost zkušeného technika a/nebo neurologa (Greenberg S. et al., 2016). Další, novější, neinvazivní a výrazně méně přístrojově i personálně náročnou alternativou je blízká infračervená spektroskopie.

1.2.2.1 Blízká infračervená spektroskopie (NIRS)

Blízká infračervená spektroskopie (*near-infrared spectroscopy*; NIRS) poskytuje kontinuální neinvazivní monitoring oxygenace tkáně, nad kterou je přiložena sonda emitující záření – v případě mozku se i vzhledem k přístupnosti nejčastěji využívá čelní oblast, tedy měření oxygenace frontálního laloku. Mechanismus NIRS je založen na schopnosti světla s vlnovou délkou blízkou infračervenému záření (650–1100 nm) prostupovat lidské tkáně včetně lebky. V případě využití NIRS pro měření mozkové oxygenace je emitováno záření o několika vlnových délkách s různou prostupností tkáněmi. Změny v saturaci hemoglobinu kyslíkem jsou odhadnuty na základě absorpce záření o různých vlnových délkách oxyhemoglobinem a deoxyhemoglobinem. Výsledná hodnota tkáňové oxygenace je získána výpočtem za využití algoritmu specifického pro každý jednotlivý přístroj, zjednodušeně řečeno odečtením „povrchového“ signálu reprezentujícího absorpci záření v povrchových strukturách od „hlubokého“ signálu. Schematické znázornění tohoto principu, zde v případě přístroje INVOS 5100C (Medtronic, USA), který využívá dvě různé vlnové délky záření blízkého infračervenému, nabízí **Obrázek 2**.

Výsledná hodnota, regionální saturace kyslíkem (rSO_2), reflektuje hodnoty saturace venózní krve (obvykle ze 70–80 %), arteriální (z 20–25 %) i kapilární (z 5 %) krve (Watzman H. M. et al., 2000). Vypovídá tedy o oxygenaci i o perfuzi a o rovnováze mezi dodávkou a spotřebou kyslíku v cílové tkáni. Mozková rSO_2 vykazuje vysokou interindividuální variabilitu a za normální hodnotu mozkové rSO_2 měřené NIRS (u zdravých dobrovolníků) je nejčastěji označováno široké rozmezí 60–80 %, individuální změny rSO_2 zaznamenané za určitý časový úsek však mají vyšší informační hodnotu než jednorázové měření (Highton D. et al., 2010).

Obrázek 2. Schéma měření mozkové oxygenace oxymetrem INVOS 5100C (Medtronic, USA)



Zdroj: Rubio A. et al., 2008; modifikováno

Změny v mozkové oxygenaci naměřené NIRS obecně dobře korelují se změnami ve výsledcích invazivního měření mozkové oxygenace (MacEwen C. et al., 2018a). NIRS je poměrně široce využívána pro monitoring pacientů na jednotkách intenzivní péče, v neonetologické intenzivní péči či během anestezie při velkých chirurgických výkonech (Dix L. M. et al., 2017; Moerman A. a P. Wouters, 2010). Uvažuje se také o jejím širším využití v rámci první pomoci – údaj o změnách oxygenace mozku může informovat zdravotníky o efektivitě prováděných opatření, rutinní využití se však setkává s komplikacemi zejména z hlediska logistiky a praktičnosti (vysoká cena přístroje, náročná manipulace v mimonemocničním prostředí, časová a personální tíseň v podmínkách přednemocniční urgentní péče).

Byly popsány souvislosti změn oxygenace mozku měřené NIRS s klinickými výstupy. Rostoucí oblibě jak ve výzkumném užití, tak i v klinické praxi, se monitoring pomocí NIRS těší například u kardiochirurgických výkonů, kde četnost výskytu pooperačního neurologického poškození ve smyslu zhoršení neurokognitivních funkcí dosahuje až 50

%, četnost výskytu cévní mozkové příhody 1–3 %. Jak preoperační hodnota mozkové oxygenace měřená NIRS, tak i její intraoperační změny, byly opakovaně označeny za prediktory komplikací a dlouhodobých neurologických výstupů: cévní mozkové příhody, deliria, neurokognitivního zhoršení, ale i orgánového poškození, doby hospitalizace a mortality pacientů (Pisano A. et al., 2014; Slater J. P. et al., 2009). Souvislost mezi nízkou perioperační hodnotou rSO_2 a zhoršením kognitivních funkcí byla popsána i po ortopedických výkonech (Salazar F. et al., 2014).

Nepanuje však konsensus ohledně otázky, od jaké hodnoty či doby trvání je desaturace škodlivá (MacEwen C. et al., 2018a). Za indikátor mozkové hypoxemie vyžadující intervenci je při kardiochirurgických výkonech obvykle považován pokles rSO_2 o 20–25 % preoperační hodnoty či absolutní pokles pod hodnotu 50 % (Murkin J. M. et al., 2007; Vretzakis G. et al., 2014).

Jednou z překážek širšího rozšíření metody NIRS je pravděpodobně chybějící porovnatelnost mezi jednotlivými přístroji. Pro klinické využití je komerčně dostupných několik oxymetrů pracujících na principu NIRS. Prvním, který získal schválení amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (*Food and Drug Administration*; FDA) byl přístroj INVOS (výrobcem a distributorem dříve Covidien, Boulder, Colorado, USA, nyní Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA). Za využití různých řad tohoto přístroje tak byla získána drtivá většina v současné době dostupných klinických a výzkumných dat. Ostatní přístroje, ač základní princip jejich fungování je stejný, se od přístroje INVOS i od sebe navzájem liší v řadě detailních technických parametrů (vzdálenosti mezi emitory a senzory záření, jejich počet, vlnové délky použitého záření, výpočetní algoritmy apod.). Zatím není k dispozici standardizace, která by umožnila libovolnou záměnu přístrojů a porovnatelnost výsledků. Dosud provedené studie, které si kladly za cíl porovnat více oxymetrů využívajících NIRS z hlediska měření jak bazálních hodnot oxygenace, tak i dynamických změn, docházely konzistentně k výsledkům vylučujícím zaměnitelnost jednotlivých oxymetrů (Bickler P. E. et al., 2013; Pisano A. et al., 2014)

1.2.3 Oxygenace mozku měřená NIRS u hemodialyzovaných pacientů

Oxygenaci mozku u pacientů s CKD/ESRD metodou NIRS hodnotilo několik převážně menších studií. Všechny níže zmíněné studie využívaly přístroj INVOS.

Opakovaně bylo prokázáno, že oxygenace mozku je u pacientů léčených HD chronicky nižší než u zdravých kontrol. Vstupní (tj. mimo probíhající hemodialyzační proceduru naměřené) hodnoty mozkové rSO₂ zjištěné ve vybraných klíčových studiích, rSO₂ kontrolních skupin neléčených metodou náhrady funkce ledvin a hladiny významnosti rozdílů shrnuje Tabulka 1.

Tabulka 1: Výsledky rSO₂ měřené NIRS u pacientů léčených HD (zaokrouhлено na celá čísla)

Autor (rok)	Počet pacientů	rSO₂ – HD	rSO₂ – kontroly	<i>p</i>
Ito K. et al. (2015)	54	50 ± 2 %	69 ± 2 %	< 0,001
Hoshino T. et al. (2014)	18	56 ± 1 %	70 ± 3 %	< 0,001
Malik J. et al. (2016)	27	52 ± 11 %	68 ± 7 %	< 0,0001
Prohovnik I. et al. (2007)	19	41 ± 13 %	70 ± 2 %	< 0,01

Rozdíl panuje i mezi jednotlivými modalitami náhrady funkce ledvin: K chirurgickému výkonu přicházející pacienti léčení hemodialýzou měli ve studii Papadopoulose a kol. významně nižší chronickou rSO₂ než pacienti léčení peritoneální dialýzou (50 % [SD 28–63] vs. 63 % [SD 45–69], *p* = 0,002), a to i po eliminaci vlivu potenciálně zkreslujících faktorů (Papadopoulos G. et al., 2013).

Nižší rSO₂ byla u pacientů s CKD nezávisle spojena s klesající eGFR (Miyazawa H. et al., 2018) a u hemodialyzovaných pacientů s delší dobou trvání dialyzační léčby. Roční změna rSO₂ u hemodialyzovaných pacientů byla ve studii Ita a kol. odhadnuta na -0,49 % (Ito K. et al., 2015).

Zajímavý je kromě chronických hodnot rovněž vývoj rSO₂ v průběhu dialyzační procedury. Nebyl pozorován významný rozdíl mezi hodnotou rSO₂ na začátku a na konci HD (Hoshino T. et al., 2014), byly však pozorovány akutní fluktuace, zejména brzy po

zahájení dialyzační procedury. Naše skupina popsala pokles v prvních 35 minutách (z průměrné hodnoty $51,5 \pm 10,9$ na $47 \pm 8\%$, $p < 0,0001$), po kterém docházelo k pozvolnému návratu rSO_2 zpět na vstupní hodnotu (Malik J. et al., 2016). Příčiny tohoto akutního poklesu nejsou známy, studie hodnotící jeho souvislost se změnami krevního tlaku, rychlostí ultrafiltrace, tenzemi krevních plynů či pH docházely k nejednotným a spíše nevypovídajícím výsledkům. Práce MacEwena a kol. (MacEwen C. et al., 2017) popsala na vzorku 635 hemodialyzačních procedur u 58 pacientů výskyt epizod mozkové ischemie definovaných jako relativní pokles rSO_2 o $> 15\%$. K takovým poklesům rSO_2 došlo ve 23,5 % hemodialyzačních procedur, 31,9 % z epizod bylo symptomatických. Intradialytickou ischemii mozku tak autoři označili za častou a potenciálně klinicky závažnou.

Řada ze studií hodnotících rSO_2 u hemodialyzovaných pacientů se zároveň pokoušela o objasnění faktorů spojených s jejími změnami (viz dále). Provedené studie se však nezaměřovaly na současné vyhodnocení neurologických výstupů – informace o případné souvislosti rSO_2 s kognitivní funkcí chybí.

1.2.4 Příčiny snížené oxygenace mozku u hemodialyzovaných pacientů

Ač bylo opakovaně prokázáno, že mozková oxygenace je u hemodialyzovaných pacientů nižší než u zdravých kontrol, příčiny této souvislosti jsou stále předmětem zkoumání.

Snahu o jejich objasnění intenzivně vyvíjí vedle naší skupiny také spolupracující studijní skupina z japonského Jichi Medical Center (Ito, Miyazawa, Hoshino a kol.) a několik dalších autorů. Byla popsána souvislost nižší rSO_2 s vyšší hodnotou pH krve (Ito K. et al., 2015; Jun I. G. et al., 2013), s hyponatrémií (Miyazawa H. et al., 2018), nižší sérovou hladinou albuminu (Ito K. et al., 2015; Miyazawa H. et al., 2018) či přítomností diabetu mellitu (Ito K. et al., 2015). Hovoří se i o souvislosti s renálním onemocněním způsobenou akumulací toxinů a vasoaktivních látek přímo ovlivňujících mozkovou perfuzi (Sedaghat S. et al., 2016) či s HD indukovanou aktivací zánětu, která má potenciál ovlivnit obsah kyslíku v krvi prostřednictvím indukce ventilačně-perfuzního nepoměru (MacEwen C. et al., 2018b). Podrobně studována byla také možná souvislost s anémií a

souvisejícím sníženým obsahem kyslíku v arteriální krvi (C_aO_2), jejichž přímý podíl na nižší mozkové oxygenaci pacientů s CKD a léčených HD se v současné době však jeví spíše méně pravděpodobný (Ito K. et al., 2015; Ulatowski J. A. et al., 1998). Stejně tak nebyla spolehlivě prokázána souvislost s výkyvy krevního tlaku během HD a s intradialytickou hypotenzí (MacEwen C. et al., 2017) ani se změnou objemu krve (Hoshino T. et al., 2014).

Naše studijní skupina popsala souvislost nižší rSO_2 u hemodialyzovaných pacientů s hemodynamickými vlivy, konkrétně s přítomností známek srdečního selhání při echokardiografickém vyšetření, s vyšší hladinou mozkového natriuretického peptidu (BNP) a s vyšší hodnotou distribuční šíře erytrocytů (RDW). Byly tak identifikovány dvě potenciální cesty vzniku zhoršené mozkové oxygenace u těchto pacientů – hemodynamická nestabilita a vaskulární změny. Naopak nebyla, v této studii zahrnující 46 pacientů, pozorována souvislost rSO_2 s dobou dialyzační léčby, průtokem dialyzačním zkratem, krevním tlakem ani srdeční frekvencí (Valerianova A. et al., 2019).

1.2.4.1 Vaskulární změny

Anatomickými a hemodynamickými vlastnostmi se mozkové cévní řečiště podobá tomu ledvinnému – je charakterizováno nízkou periferní cévní rezistencí, která je zodpovědná za plynulý průtok. Za silnou korelací hodnot mozkové rSO_2 s klesající hodnotou eGFR by tak mohl stát společný patofyziologický mechanismus, jehož prvkem by bylo vaskulární postižení vedoucí k tkáňové ischemii ledvin i mozku (Miyazawa H. et al., 2018). Pacienti s CKD, zejména ti léčení HD, jsou ve vysoké míře zatíženi aterosklerózou a cévními kalcifikacemi. Tyto změny jsou zodpovědné za zvýšení periferní cévní rezistence a (v případě stenóz magistrálních tepen) také za pokles perfuzního tlaku. To dělá mozek náchylnější k ischemickému poškození. Kalcifikace v oblasti aortálního oblouku nejsou pouze důsledkem snížené funkce ledvin, ale také prediktorem jejího dalšího poklesu u pacientů s CKD stadií 3 až 5 (Li L. C. et al., 2015). Progrese kalcifikačních změn aortálního oblouku byla u hemodialyzovaných pacientů spojena s poklesem mozkové rSO_2 , nejspíše prostřednictvím snížené dodávky kyslíku do mozku v důsledku poškození makro- i mikrocirkulace (Ito K. et al., 2017).

1.2.4.2 Hemodynamické vlivy – cévní zkrat a srdeční selhání

Kvalitní cévní přístup, který zajistí dostatečný průtok krve a dobrou přístupnost pro napojení hemodialyzačního přístroje a zároveň bude vykazovat dobrou životnost a co nejnižší výskyt komplikací, je předpokladem dlouhodobého a kvalitního přežití pacienta s chronickým onemocněním ledvin vyžadujícího hemodialyzační léčbu. U většiny pacientů je nejvýhodnější za tímto účelem chirurgicky založit arteriovenózní zkrat. Jde o volbu spojenou s menším rizikem infekčních komplikací a delší životností, než jakou vykazují centrální žilní katetry (Santoro D. et al., 2014). Při zakládání cévních zkratů je preferována nedominantní horní končetina, přičemž je snaha o založení přístupu co nejdále periferně, aby zůstala možnost případného vytvoření dalšího zkratu proximálněji v případě vzniku komplikací. Vzácněji se cévní zkraty umísťují i na dolní končetiny. V závislosti na anatomickém uspořádání a stavu cév pacienta je možno založit buď nativní arteriovenózní zkrat (fistuli), přičemž dojde k „arterializaci“ žíly (její dilataci a zbytnění cévní stěny v rámci adaptace na vysoký krevní tlak), či zkrat s využitím cévní protézy interponované mezi arterií a žílu (Malík J., 2018)

I arteriovenózní zkraty, ač jsou obvykle dobře tolerované, však mají své nevýhody. Nejčastěji jsou zatíženy komplikacemi stenotickými, vznikem aneurysmat s nepříznivým estetickým efektem a s rizikem krvácení v případě tenkého kožního krytu, či komplikacemi infekčními (častěji v případě AVG). Kromě toho jde o nefyziologický nízkoodporový zkrat v oběhovém systému, který může mít závažný dopad na perfuzi některých řečišť, zejména dojde-li k rozvoji vysokoprůtokového zkratu. Nejčastější klinicky zjevnou komplikací je ischemie ruky na končetině nesoucí zkrat (Sen I. a R. K. Tripathi, 2016). Tato ischemie je v subklinické podobě pravděpodobně přítomna u velké části pacientů s cévním zkratem – v práci naší skupiny, jejíž soubor zahrnoval 52 hemodialyzovaných pacientů s cévním zkratem umístěným na horní končetině bez přítomnosti klinických známek ischemie ruky, byla pozorována snížená oxygenace thenaru, snížené systolické tlaky na 2. a 4. prstu a snížená svalová síla stisku na ruce končetiny nesoucí zkrat oproti ruce druhé (Kmentova T. et al., 2018). Zjevná ischemie ruky se pak projevuje chladem, paresteziemi až bolestí, v krajním případě i trofickými změnami. Zjevná ischemie ruky je jednou z potenciálních indikací k chirurgické redukci průtoku zkratem či k uzavření zkratu.

Srdce čelí za přítomnosti cévního zkratu pro hemodialýzu, zejména pak zkratu s vyšším průtokem, nutnosti navýšení srdečního výdeje. To vede k zátěži, která je ještě umocněná cyklickými změnami krevního objemu v souvislosti s hemodialyzační léčbou a často také přítomností anémie spojené s chronickým onemocněním ledvin (Segall L. et al., 2014). Může dojít k rozvoji hyperkinetické cirkulace až srdečního selhání s vysokým srdečním výdejem, také nazývaného hyperkinetickým srdečním selháním (Basile C. a C. Lomonte, 2018; Malik J., 2018; Reddy Y. N. V. et al., 2016). To je poměrně vzácná (ač u pacientů s vysokoprůtokovými dialyzačními zkraty výrazně častější) klinická jednotka charakterizovaná symptomy srdečního selhávání, zvýšením BNP a vysokým srdečním indexem (nad 3,5–3,9 l/min/m²). Takový stav má negativní důsledky na perfuzi nejen koronární, ale i systémovou a může být zodpovědný za orgánovou hypoxii.

Je-li cévní zkrat s vysokým průtokem podkladem hyperkinetického srdečního selhání či hrozí-li bezprostředně jeho rozvoj, jedná se o další důvod k redukci průtoku zkratem. Vysokoprůtokový zkrat je obvykle definován hodnotou průtoku nad 1500 ml/min, neexistuje však obecně platné rozmezí „bezpečných“ hodnot průtoku zkratem ani jednoznačné doporučení, od jakého průtoku je nutno přistoupit k chirurgické redukci průtoku či k uzavření zkratu. Průtok zkratem je vždy nutné hodnotit v kontextu ostatních klinických parametrů u příslušného pacienta. I proto se u pacientů s ESRD doporučuje pravidelné echokardiografické vyšetřování (minimálně 1× ročně), téměř imperativem, ač ne vždy dodržovaným, jsou také pravidelné ultrazvukové kontroly cévního zkratu s měřením průtoku (Malík J., 2018).

Mozková autoregulace má v situaci, jakou je například výše zmíněné srdeční selhání s vysokým srdečním výdejem, za úkol zabránit výkyvům mozkové perfuze (Erkelens C. D. et al., 2017). V terénu porušené mozkové autoregulace, jakou nacházíme u pacientů s CKD (Ghoshal S. a B. I. Freedman, 2019), však může následkem srdečního selhávání docházet k jejímu poklesu. V práci naší skupiny byla přítomnost chronického srdečního selhání v populaci hemodialyzovaných pacientů spojena s nižší mozkovou oxygenací (Valerianova A. et al., 2019).

Mozek je, stejně jako arteriovenózní zkrat, nízkoodporové cévní řečiště a jeho perfuze tak může být přítomností zkratu ovlivněna i přímo. Mechanismus kompetice průtoků nazývaný „steal fenomén“ je nejznámější u pacientů s proximální stenózou a.

subclavia (Osiro S. et al., 2012), kde dochází k reverzi proudění ve stejnostranné *a. vertebralis* – v takovém případě horní končetina se stenózou přímo odebírá část krve určenou pro perfuzi mozku. Vzhledem k porušené mozkové autoregulaci u pacientů s CKD by mohl arteriovenózní zkrat v jinak anatomicky normálním terénu vést k podobnému jevu a vysokými požadavky na krevní průtok zapříčinit pokles mozkové perfuze. Taková změna by byla chronického charakteru a mohla by být do určité míry kompenzována např. vyšší extrakcí kyslíku, projevila by se však v situaci dodatečné zátěže a naopak v momentě uzavření zkratu by došlo ke skokovému nárůstu perfuze. V případě vysokoprůtokového zkratu by se v takové situaci dala očekávat výraznější změna. Nebyla však publikována práce, která by se tomuto fenoménu věnovala.

1.3 Shrnutí, závěr

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin a pacienti léčení hemodialýzou jsou zatíženi vysokou prevalencí kognitivního deficitu. Vzhledem k zátěži, kterou představuje kognitivní deficit těchto pacientů pro ekonomiku zdravotnických systémů i pro kvalitu života pacientů samotných, je zapotřebí nejen jeho důsledného screeningu a managementu, ale také snah o bližší objasnění příčin tohoto fenoménu a cest k jeho možné prevenci.

Snížená oxygenace mozku by mohla být jedním z faktorů, které se na vzniku kognitivního deficitu podílejí. Tato hypotéza je ve shodě jak s faktem, že kognitivní deficit je v této populaci zejména vaskulární etiologie, tak s typickými radiografickými nálezy. Ty zahrnují kromě korové atrofie i mikroinfarkty, mikrokrvácení a hyperintenzity bílé hmoty (leukoaraiózu), která je markerem ischemického poškození mozku.

Nové metody měření oxygenace, jako je NIRS, umožnily neinvazivní monitorování mozkové saturace hemoglobinu kyslíkem (rSO_2) v průběhu hemodialyzační procedury. Byly popsány akutní fluktuaace rSO_2 v průběhu HD, stejně jako jeho chronicky nižší hodnota jak u pacientů léčených HD, tak v časnějších stádiích CKD.

Příčiny snížené rSO_2 v populaci s CKD/léčené HD nejsou plně objasněny. Hovoří se o možné roli poruch srdeční funkce, cévních změnách, výkyvech osmotické a tekutinové

rovnováhy či hemodynamických změnách spojených s hemodialyzační léčbou včetně průtoku arterio-venózním zkratem. Řada z těchto faktorů byla již spojena se zhoršenou kognitivní funkcí, a právě pokles mozkové oxygenace by mohl být propojujícím mechanismem.

2 Hypotézy, 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 Metodika

Studie, které byly provedeny k testování stanovených hypotéz, jsou součástí rozsáhlejšího dlouhodobého výzkumu probíhajícího v rámci komplexních pracovišť 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (1. LF UK) a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (VFN): Centra pro cévní přístupy pro extrakorporální očišťovací metody a Kardionefrologického centra. Tento výzkum se věnuje dopadům hemodialyzační léčby a s ní souvisejících proměnných (zejména typu a funkce cévního přístupu) na jiné orgánové systémy, především na systém kardiovaskulární a na hemodynamiku. Prostřednictvím objasnění probíhajících patofyziologických procesů tak hledá cesty optimalizace léčebných postupů k zajištění co nejlepších výsledků hemodialyzační léčby a minimalizaci jejich nežádoucích vedlejších efektů.

V této práci budou prezentovány výsledky dvou studií: jedna z nich byla (schematicky řečeno) zaměřena na souvislost mozkové oxygenace s kognitivním deficitem (Studie „Kognice“), druhá na souvislost mozkové oxygenace s arteriovenózním cévním zkratem (Studie „Kompresa“). Vzhledem k tomu, že studie na sebe navazovaly a řada použitých metodických postupů byla společná oběma z nich, budou pro účely sekce „Metodika“ prezentovány převážně souběžně. V sekcích „Statistické zpracování“ a „Výsledky“ následně budou studie prezentovány zvlášť.

Studie byly schváleny Etickou komisí VFN a provedeny v souladu s Helsinskou deklarací. Všichni zařazení pacienti udělili informovaný souhlas se svou účastí.

3.1 Výběr vzorku

Účastníky studií byli dospělí pacienti s diagnózou ESRD léčení v rámci VFN. Do studie „Kognice“ byli zařazení pouze pacienti aktuálně léčení chronickou hemodialýzou na Klinice nefrologie VFN, účastníky studie „Kompresa“ byli pacienti Centra pro cévní přístupy VFN, kteří přicházeli na rutinní ultrazvukovou kontrolu cévního zkratu. 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.

3.2 Tkáňová oxymetrie – NIRS

3.2.1 Popis metody

K hodnocení oxygenace mozku pacientů byl využit přístroj INVOS 5100C (Medtronic, USA), který pracuje na principu blízké infračervené spektroskopie (*near-infrared spectroscopy*; NIRS). Přístroj poskytuje kontinuální neinvazivní monitoring oxygenace tkáně, nad kterou je přiložen senzor s diodou a detektory, který emituje a detekuje světlo o dvou různých vlnových délkách ze spektra záření blízkého infračervenému. Výslednou hodnotou je regionální saturace hemoglobinu kyslíkem, rSO₂. Mechanismus NIRS je podrobněji popsán v úvodu této práce (viz 1.2.2.1). Přístroj zaznamenává hodnotu rSO₂ jednou za 5–6 sekund; pro minimalizaci chyb se jevílo vhodné operovat pro účely naší práce s průměrem hodnot za určitý časový úsek.

3.2.2 Provedení a hodnocení vyšetření

Vyšetření bylo zahájeno s odstupem minimálně 24 hodin od poslední dialyzační procedury, aby nedošlo k ovlivnění výsledku faktory souvisejícími s bezprostředním účinkem předchozí dialýzy (zejména hypotenzí). Samolepící jednorázový senzor přístroje INVOS byl umístěn na levou polovinu čela pacienta. Volba levé strany byla jak volbou praktickou (nejlépe vyhovující stran pozice vyšetřujícího u lůžka pacienta), tak vzešla i z minulé zkušenosti našeho týmu: druhá varianta, tedy dotazování pacientů na levorukost či pravorukost a následné umístění senzoru přístroje INVOS vždy na stranu opačnou, tedy nad „dominantní“ mozkovou hemisféru, se v minulosti ukázala jako neopodstatněná, protože vedla ke zmatkům a přitom nebyl pozorován významný rozdíl mezi oxygenací mozku zjištěnou nad jednotlivými hemisférami.

Kůže čela byla před umístěním senzoru očištěna a odmaštěna desinfekčním ubrouskem. Pacienti se nacházeli v poloze vleže na zádech, s hlavou podloženou nízkým polštářem,

a byli požádáni, aby se v průběhu vyšetření nehýbali. Vzhled přístroje, umístění senzoru a polohu pacienta znázorňuje **Obrázek 3**.

Bylo-li prováděno měření před zahájením dialýzy (pro studii „Kognice“), byly použity průměrované hodnoty za 1 minutu měření. V případě měření změn rSO_2 ve studii „Komprese“ byly zjišťovány dvě hodnoty rSO_2 – 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. Tím bylo, vzhledem k frekvenci aktualizace měřené hodnoty, možno zprůměrovat hodnoty z cca 4 jednotlivých měření.

Obrázek 3. Modelová pacientka vyšetřovaná přístrojem INVOS 5100C



Zdroj: archiv autorky

3.3 Kognitivní test MoCA

3.3.1 Volba kognitivního testu

K hodnocení kognitivních funkcí byl zvolen Montrealský kognitivní test (*The Montreal Cognitive Assessment; MoCA*) (Nasreddine Z. S. et al., 2005). Jedná se o test, který je dle literatury vhodný k použití u hemodialyzovaných pacientů a vykazuje v této skupině vysokou specifitu i senzitivitu (Murray A. M. a D. S. Knopman, 2010; Tiffin-

Richards F. E. et al., 2014). MoCA je navržen k detekci mírného kognitivního deficitu (*mild cognitive impairment*; MCI). Tím se odlišuje od známějšího a jinak typově velmi podobného testu MMSE (*Mini-mental state examination*), který je určen k diagnostice demence. MMSE nemusí být v heterogenní populaci hemodialyzovaných pacientů dostatečně senzitivní k průkazu lehčích změn kognice (Tiffin-Richards F. E. et al., 2014).

V době provádění studie byl test MoCA včetně jeho české varianty a instrukcí pro administraci volně dostupný lékařům a výzkumným pracovníkům. V době tvorby této disertační práce již je test chráněn autorskou licencí, která mi neumožňuje jeho zveřejnění jako přílohy práce. Níže proto uvádím slovní popis jednotlivých úkolů v testu, jejich bodového hodnocení a kognitivní oblasti, na kterou je úkol zaměřen.

Na různé aspekty exekutivních funkcí je zaměřen úkol Zručnost – spojování číslic a písmen v tzv. testu cesty – *trailmaking test* (1 bod). Pod exekutivní funkce dále spadá i zraková konstrukční zručnost a prostorová orientace, které jsou testovány kresbou hodin včetně číslic a ručiček ukazujících konkrétní čas (max. 3 body) a kresbou 3D obrysu krychle dle předlohy (1 bod). Další testovanou kognitivní oblastí je pozornost, soustředění a pracovní paměť: pacient je vyzván k opakování řady pěti čísel tak, jak šla za sebou, a tří čísel pozpátku (max. 2 body), k průběžné detekci písmene A v seznamu písmen čteném vyšetřujícím (1 bod) a k opakovanému odečítání 7, přičemž se začíná od čísla 100 a odečítá celkem 5× (max. 3 body). Řečové schopnosti jsou hodnoceny opakováním dvou syntakticky komplexních vět (max. 2 body), úkolem Pojmenování zvířat z obrázku (lev, velbloud, nosorožec; max. 3 body) a úkolem Vybavování slov (úkolem je říci během jedné minuty co nejvíce slov začínajících písmenem K; 1 bod). Tyto úkoly se zároveň dotýkají opět i exekutivních funkcí, stejně jako následující úkol Abstrakce (hledání významové souvislosti mezi párem slov; max. 2 body). Na paměť je zaměřen úkol Vybavování slov, kdy je pacient vyzván k naučení sekvence pěti daných slov a následně k jejich vybavení po zhruba 5 minutách, během kterých byl zaměstnán jinými úkoly testu (max. 5 bodů). Závěrem je zhodnocena orientace místem a časem (max. 6 bodů) (Nasreddine Z. S. et al., 2005).

3.3.2 Provedení vyšetření

Při provádění vyšetření Montrealským kognitivním testem byl následován standardizovaný, jinými autory publikovaný postup, který zohledňuje specifika pacientů v chronickém hemodialyzačním programu (Tholen S. et al., 2014). Tento postup má jednak minimalizovat zkreslení a přinášet nejlepší možnou vypovídající hodnotu zjištěných výsledků, jednak zajišťovat porovnatelnost výsledků napříč akademickým světem. Pacienti byli testováni vždy před zahájením dialyzační procedury. Zohlednění tohoto parametru je důležité vzhledem k možným změnám kognitivního fungování v souvislosti se změnami tekutinové a osmotické rovnováhy, ke kterým u hemodialyzovaných pacientů dochází (Tholen S. et al., 2014). Vyšetření bylo provedeno v soukromí samostatného pokoje a u všech pacientů zařazených do studie jej provedl tentýž vyšetřující. Byl použit oficiální překlad testu do českého jazyka, čeština jako mateřský jazyk byla také podmínkou účasti pacienta ve studii. Vyšetření bylo vedeno a bodově vyhodnoceno dle podrobně zpracovaných oficiálních postupů pro vyšetřování testem MoCA, které byly toho času veřejně přístupné na webových stránkách www.mocatest.org.

3.3.3 Hodnocení vyšetření

Výsledek MoCA je vyjádřen součtem bodů získaných v jednotlivých cvičeních, přičemž maximální hodnocení je 30 bodů a hranice pro stanovení diagnózy mírného kognitivního deficitu činí 26 bodů. *Cut-off* hodnota pro demenci není jednoznačně stanovena, neboť MoCA není k detekci demence určen. V literatuře lze nalézt tvrzení, že hodnota 26 bodů jakožto práh MCI je sice ideální v podmínkách primární péče, ale v populaci s vyšší prevalencí kognitivního deficitu, jakou je i populace hemodialyzovaných pacientů, může být pro dosažení maximální senzitivity a specifity vhodnější volba nižší prahové hodnoty (Damian A. M. et al., 2011). Vzhledem k chybějícímu jednoznačnému konsensu napříč odbornou komunitou jsme provedli dvojí analýzu získaných dat; jak pro prahovou hodnotu 26 bodů, tak i 24 bodů (blíže viz 3.6.1).

V hodnocení vyšetření hraje roli i dosažené vzdělání pacienta – v případě, že pacient absolvoval méně než 12 let vzdělávání (tzn. dosáhl pouze základního vzdělání), má být

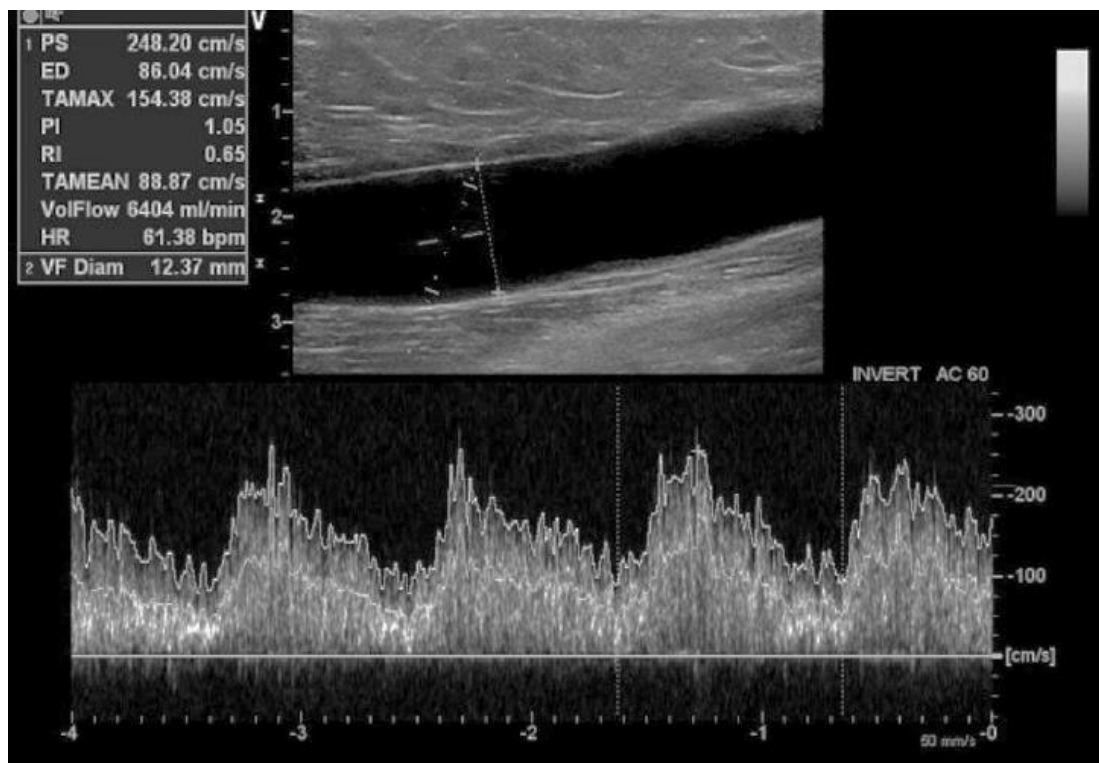
k výsledku získanému součtem bodů za jednotlivé části testu připočten 1 bod navíc. Proto byla jedním ze zjišťovaných anamnestických dat právě i úroveň vzdělání – pro zařazení jednotlivých stupňů českého vzdělávacího systému do mezinárodního kontextu za účelem prezentace výsledků byla využita mezinárodní klasifikace ISCED 2011 (*International Standard Classification of Education*).

3.4 Ultrazvukové vyšetření cévního zkratu

3.4.1 Měření průtoku zkratem

Vyšetření průtoku cévním zkratem bylo provedeno v souladu se standardizovaným postupem pro pravidelné preventivní kontroly stavu a funkce zkratů, jehož podrobný popis byl v minulosti publikován (Malik J. et al., 2005) a přesahuje rámec této práce. Použit byl ultrazvukový přístroj Vivid E9 (GE, Oslo, Norsko) s lineární sondou (vyšetřovací frekvence 15 MHz). Průměrný krevní průtok byl změřen v příslušné *a. brachialis* – v případě nativní arteriovenózní fistule (AVF), která je v případě perifernějšího umístění zásobována krví jak z *a. radialis*, tak i z *a. ulnaris* – nebo v rovné a hladkostěnné části cévní protézy – v případě cévní protézy (AVG). Výpočet průtoku zkratem je proveden ultrazvukovým přístrojem automaticky za použití vzorce: $Q_A = \pi r^2 \times TAV_m$. V tomto vzorci πr^2 reprezentuje výpočet kruhového průřezu cévy a TAV_m časový integrál střední rychlosti proudění v cévě. Průřez cévy je automaticky dopočítáván z jejího průměru (r), který se měří v B-módu. Časový integrál střední rychlosti je spočítán ze záznamu rychlostní křivky proudění získané pomocí pulsního Dopplerovského záznamu. Za finální hodnotu průtoku je označena průměrná hodnota z minimálně tří konsektivních měření. Obrazovku přístroje v momentě měření průtoku představuje **Obrázek 4**.

Obrázek 4. Měření průtoku cévním zkratem pro hemodialýzu, v tomto případě v příslušné *a. brachialis*, pomocí ultrazvukového přístroje Vivid E9 (GE, Oslo, Norsko)



Vysvětlivky: PS = vrcholová systolická rychlost proudění; ED = rychlost proudění na konci diastoly; TAMAX = časový integrál maximální rychlosti proudění (během jednoho vybraného srdečního cyklu); PI = index pulsatility; RI = index resistance; TAMEAN = časový integrál střední rychlosti proudění (během jednoho vybraného srdečního cyklu); VolFlow = vypočtený průtok; HR = tepová frekvence; VF Diam = průměr cévy

Zdroj: archiv autorky

3.4.2 Manuální komprese zkratu

Po změření průtoku zkratem, „klidové“ hodnoty krevního tlaku, srdeční frekvence a rSO_2 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. Důvodem pro tuto dvojí kontrolu přerušení toku byla nespolehlivost vymizení chvění jakožto jediného ukazatele úplného přerušení toku krve zkratem – bez ultrazvukového ověření by nebylo možné vyloučit, že proudění krve, ve sníženém objemu a s charakterem proudění změněným z turbulentního na pulsatilní, probíhá i nadále. 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, srdeční frekvence a krevního tlaku.

Pro měření krevního tlaku a srdeční frekvence byl využit kalibrovaný automatický digitální tonometr Omron M3 (Omron, Kjóto, Japonsko) pracující na oscilometrickém principu. Manžeta tonometru byla umístěna na paži končetiny druhé, než je končetina nesoucí cévní zkrat.

3.5 Ostatní

Pro získání podrobnější charakteristiky studovaného souboru a jednotlivých účastníků byla zjišťována anamnestická data a vybrané laboratorní hodnoty – parametry krevního obrazu včetně distribuční šíře erytrocytů (RDW), koncentrace bílkovin v séru. Anamnestická data byla zjištěna z elektronické dokumentace Všeobecné fakultní nemocnice a z dokumentace dialyzačního střediska VFN. V případě pacientů, kteří byli dialyzováni na jiném pracovišti a přicházeli do VFN na ultrazvukovou kontrolu cévního zkratu (část pacientů ve studii „Komprese“), byla anamnestická data zjišťována prostřednictvím dotazníků pro domovské dialyzační pracoviště. Krevní vzorky pro laboratorní analýzu byly odebrány před zahájením hemodialyzační procedury (studie „Kognice“) či byly parametry zjištěny z nedávné anamnézy (studie „Komprese“).

3.6 Statistická analýza

Všechny výpočty byly provedeny s využitím programu STATISTICA, verze 12 (StatSoft, USA).

3.6.1 Studie „Kognice“ (souvislost mozkové oxygenace a kognitivního deficitu u hemodialyzovaných pacientů)

Pomocí pearsonovy korelační analýzy ($p < 0,05$) byl zhodnocen vztah rSO_2 a dalších vybraných anamnestických a laboratorních dat (koncentrace hemoglobinu, RDW, věku a doby dialýzy) a MoCA skóre.

Na základě výsledku testu MoCA následně byli účastníci rozděleni na 2 skupiny: pacienti s MoCA skóre 26 bodů a vyšším, tedy s normálním výsledkem, a pacienti s MoCA skóre 25 a nižším, tedy vykazující kognitivní deficit. Tyto dvě skupiny byly následně porovnány z hlediska hodnoty mozkové rSO_2 , věku, hladiny hemoglobinu a RDW s pomocí nepárového t-testu. Hladina významnosti p byla stanovena $<0,05$.

Druhá analýza výsledků byla provedena obdobně, avšak s využitím jiné prahové hodnoty MoCA skóre: pacienti byli rozděleni dle mediánu získaných výsledků MoCA, který činil 24 bodů. To zajistilo rovnoměrnější velikost porovnávaných skupin a zároveň přineslo alternativní hodnocení výsledků s potenciálně vhodnějším poměrem senzitivity a specifity diagnózy kognitivního deficitu (podrobněji viz 3.3.3). Pacienti, kteří měli MoCA skóre přesně 24, byli do skupin přiřazeni na základě výsledku testových úkolů „Orientace“ a „Opožděné rozpomínání“, které vykazují nejvyšší prediktivní hodnotu pro kognitivní deficit (Damian A. M. et al., 2011). Pro porovnání mozkové rSO_2 a dalších parametrů v těchto skupinách byl opět použit nepárový t-test.

Abychom zohlednili možný zkreslující efekt věku a dalších proměnných potenciálně ovlivňujících hodnotu MoCA skóre, byla provedena také mnohonásobná lineární regresní analýza. Studován byl vliv rSO_2 , věku a pohlaví na MoCA skóre; analýza zohledňující i komorbidity a další anamnestická data nebyla vzhledem k velikosti a charakteru souboru provedena.

3.6.2 Studie “Kompresa” (souvislost mozkové oxygenace a cévního zkratu pro hemodialýzu)

Výsledky dvou měření rSO_2 (před a po kompresi zkratu) byly porovnány za pomoci párového t-testu, stanovená hladina významnosti p činila $< 0,05$.

Pro hodnocení vztahu vybraných laboratorních a anamnestických dat byla využita korelační analýza (v případě kontinuálních proměnných) či nepárový t-test (pro vztahy mezi kategorickými a kontinuálními proměnnými).

4 Výsledky

4.1 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 sledované charakteristiky souboru jsou prezentovány v **Tabulce 2**.

Dle Pearsonovy korelační analýzy MoCA skóre významně korelovalo s rSO₂, RDW a věkem, nebyla zjištěna významná korelace s hladinou hemoglobinu. Kompletní výsledky korelační analýzy jsou prezentovány v **Tabulce 3**. Vizualní znázornění vztahu MoCA skóre a rSO₂ nabízí bodový **Graf 1** s proloženou regresní přímkou (jednoduchá lineární regrese).

Tabulka 2: Charakteristiky souboru

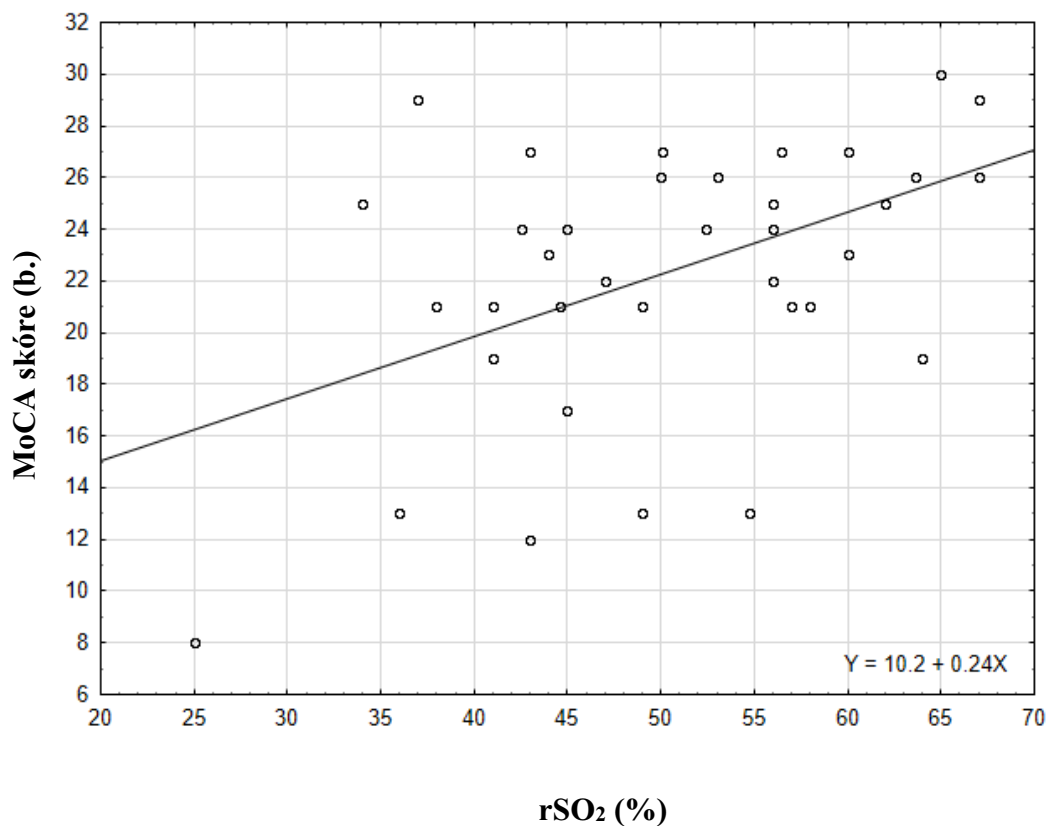
Dosažené vzdělání (%)	
Základní (stupeň 1, 2 dle ISCED 2011)	8
Střední (stupeň 3, 4, 5 dle ISCED 2011)	69
Vyšší (stupeň 6, 7, 8 dle ISCED 2011)	23
Chronické srdeční selhání (%)	18
Diabetes mellitus (%)	33
Doba dialyzační léčby (průměr ± SD; měsíce)	41 ± 43
Typ cévního přístupu, %	
Centrální žilní katetr	5
AV fistule	86
AV graft	9
Hemoglobin (průměr ± SD; g/l)	102,6 ± 13,2
RDW (průměr ± SD; %)	15,2 ± 2,0
Trombocyty (průměr ± SD; 1000/l)	197,9 ± 61,0
Albumin (průměr ± SD; g/l)	39,7 ± 6,7
Celková bílkovina (průměr ± SD; g/l)	63,9 ± 7,8
MoCA skóre (body)	22 ± 5
rSO ₂ (%)	51 ± 10

Tabulka 3: Vztah MoCA skóre a dalších proměnných dle Pearsonovy korelační analýzy

Proměnná vztahovaná k MoCA skóre	r	p_r
rSO ₂	0,48	0,002
Věk	-0,46	0,003
Hemoglobin	0,01	0,929
RDW	-0,4	0,016
Doba dialýzy	0,15	0,931

Souvislost přítomnosti kognitivního deficitu s rSO₂ i s dalšími kontinuálními proměnnými byla hodnocena nepárovým t-testem. Výsledky první analýzy (v níž prahová hodnota pro kognitivní deficit činila MoCA skóre 25 bodů či méně) jsou prezentovány v **Tabulce 4**. Do pásma diagnózy mírného kognitivního deficitu dle testu MoCA spadalo 26 pacientů (67 %). Kognitivní deficit 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. Výsledek hlavního sledovaného parametru, tj. rozdílu rSO₂ mezi skupinami s a bez kognitivního deficitu, graficky znázorňuje krabicový **Graf 2**.

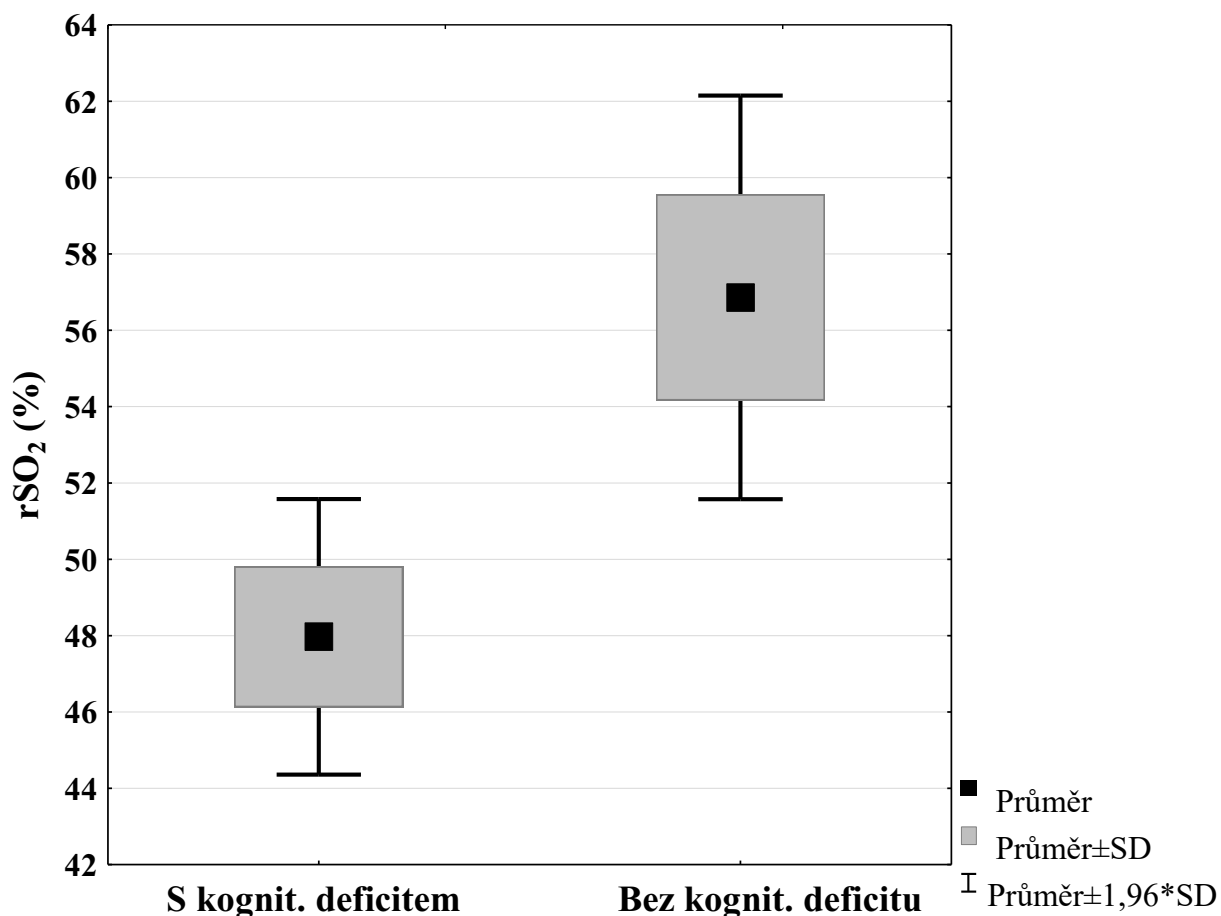
Graf 1: Vztah MoCA skóre a rSO₂ dle jednoduché lineární regrese



Tabulka 4: Vztah rSO₂, dalších vybraných proměnných a kognitivního deficitu (KD) hodnocený nepárovým t-testem (analýza 1, práh kognitivního deficitu 25b.)

Proměnná	Skupina bez KD (n = 13) Průměr ± SD	Skupina s KD (n = 26) 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

Graf 2: Rozložení rSO₂ ve skupinách s kognitivním deficitem a bez něj



Pro druhé hodnocení výsledků nepárovým t-testem byl namísto prahové hodnoty 26 bodů využit výpočet mediánu dosaženého MoCA skóre, který činil 24 bodů. 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.

V hodnocení mnohonásobnou lineární regresí se ukázalo být vhodné přidání kvadrátu věku, které významně zlepšilo kvalitu regresního modelu (R kvadrát) oproti použití jednoduché proměnné (věku). To je ukazatelem existence nelineárního vztahu

mezi věkem a MoCA skóre. Model byl celkově vhodně zvolený vzhledem ke vstupním datům (p F-testu = 0,0002; R kvadrát = 0,47).

Dle očekávání se nezávislými prediktory MoCA skóre ukázaly být rSO₂, věk a věk nadruhou (p = 0,007, p = 0,028 a p = 0,009). Pohlaví nemělo významný vliv na dosažené MoCA skóre (p = 0,12).

Na základě lineárně regresního koeficientu 0,19 lze usuzovat, že o 1 % vyšší rSO₂, bez ovlivnění věkem, bylo spojeno s MoCA skóre vyšším o 0,19 bodu. Věk byl v naší studii nelineárním prediktorem MoCA skóre, přičemž koeficient se obrátil v negativní po dosažení věku 48 let.

4.2 Studie „Kompresa“

Soubor této studie čítal 19 pacientů, z toho 13 (68 %) žen, průměrný věk účastníků byl 66 ± 11 let. Další vstupní charakteristiky souboru jsou prezentovány v **Tabulce 5**.

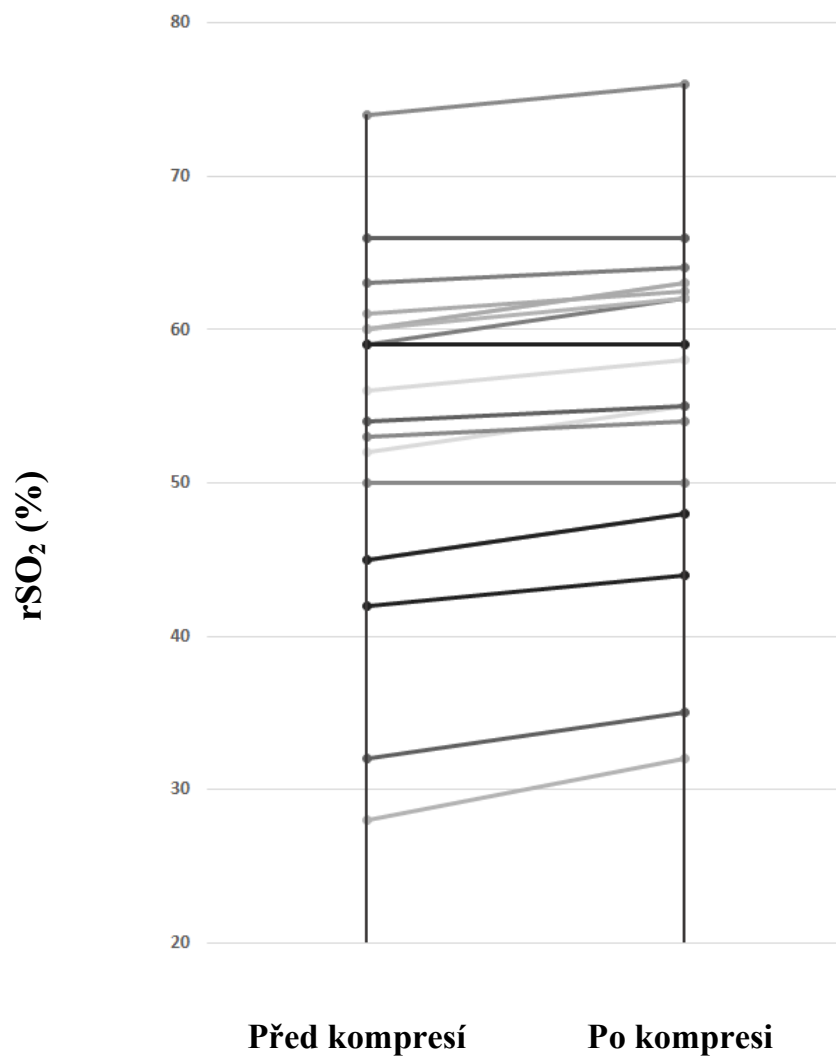
Tabulka 5: Charakteristiky souboru

Diabetes mellitus (%)	42,1
Doba dialyzační léčby (průměr \pm SD; měsíce)	$55,7 \pm 48,2$
Hemoglobin (průměr \pm SD; g/l)	$140 \pm 11,6$
Albumin (průměr \pm SD; g/l)	$37,5 \pm 3,1$
Celková bílkovina (průměr \pm SD; g/l)	$75,4 \pm 5,2$
Průtok zkratem (Q_A) (průměr \pm SD; ml/min)	$1396,6 \pm 822$
Typ cévního přístupu (%)	
AV fistule	47
AV graft	53
Umístění cévního přístupu (%)	
Levá ruka	84
Pravá ruka	16
Systolický TK (průměr \pm SD; mmHg)	138 ± 35
Diastolický TK (průměr \pm SD; mmHg)	79 ± 12
Srdeční frekvence (průměr \pm SD; tepů/min)	77 ± 16

Bazální mozková oxygenace účastníků studie se pohybovala v rozmezí 29–74 %. Průměrná rSO_2 mozku po kompresi AVF významně vzrostla (z $53,6 \pm 11,4$ % na $55,6 \pm 10,8$ %; $p = 0,000001$; 95% CI = 1,39–2,56). V absolutních číslech se jednalo o průměrný nárůst o $2,0 \pm 1,2$ procentního bodu, relativní nárůst činil $4,2 \pm 3,5$ % . Mozková oxygenace vzrostla u 84 % pacientů a u zbylých 16 % zůstala beze změny, pokles nebyl zaznamenán ani u jednoho pacienta. Vizualizaci změn v rSO_2 proběhlých po kompresi AVF u jednotlivých účastníků studie nabízí **Graf 3**. Výraznější rozdíl v

hodnotách před a po intervenci, tedy vyšší míra nárůstu rSO₂, byla u jedinců s nižší vstupní hodnotou rSO₂ ($r = -0,46$; $p = 0,045$).

Graf 3: Individuální vývoj rSO₂ před a po kompresi zkratu



Nebyla pozorována souvislost mezi vstupní hodnotou rSO₂ ani změnou rSO₂ a dalšími parametry – věkem pacientů, pohlavím, dobou dialyzační léčby, průtokem dialyzačním zkratem, komorbiditami ani laboratorními parametry. Změny krevního tlaku a srdeční frekvence, které rovněž nedosáhly statistické významnosti, jsou prezentovány v **Tabulce 6**.

Tabulka 6: Změny TK a SF před a po kompresi zkratu

Proměnná	Před kompresí Průměr ± SD	Po kompresi Průměr ± SD	p
Systolický TK (mmHg)	138 ± 35	143 ± 38	0,27
Diastolický TK (mmHg)	79 ± 12	78 ± 12	0,54
Srdeční frekvence (tepů/min)	77 ± 16	72 ± 17	0,16

5 Diskuze

5.1 Studie „Kognice“

Nižší neinvazivně měřená oxygenace mozku u pacientů léčených chronickou hemodialýzou byla v naší studii spojena s přítomností kognitivního deficitu. Tato souvislost zůstala významná i po adjustaci na vliv věku a pohlaví. Kognitivní deficit byl přítomen až u dvou třetin účastníků studie. Naše výsledky tak potvrzují známou přítomnost vysoké prevalence kognitivního deficitu v populaci hemodialyzovaných pacientů. Zároveň podporují hypotézu o ischemickém původu kognitivního deficitu u těchto pacientů.

5.1.1 Oxygenace mozku a kognice hemodialyzovaných v literatuře

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 mozkové saturaci měřené NIRS 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 hemodialyzovaných pacientů dále posílena a oproti naší práci, která se zaměřovala na chronický pokles rSO_2 , rozšířena o vliv akutních ischemických epizod.

Práce Miyazawy a kol. vyšla ze známé souvislosti mezi zhoršující se funkcí ledvin, vyjádřenou klesající eGFR, a rostoucí prevalencí kognitivního deficitu a zhodnotila souvislost mezi mozkovou oxygenací měřenou NIRS a výsledky testu kognitivních funkcí Mini-Mental State Examination (MMSE) u 40 pacientů s CKD nevyžadujících náhradu funkce ledvin. Kontrolní skupinou bylo 33 pacientů léčených hemodialýzou déle než 6 měsíců. Hladina rSO_2 u pacientů s CKD nevyžadujících dialýzu klesala s klesající eGFR a byla v této skupině významně vyšší než u pacientů léčených HD ($63,8 \pm 1,5\%$ vs. $44,9 \pm 2,2\%$; $p < 0,001$). Výsledek testu MMSE významně koreloval s rSO_2 . Tento výsledek podporuje naše zjištění a rozšiřuje je o popis rozložení rSO_2 u pacientů s CKD

neléčených HD. Autoři na základě svých závěrů nastínili také možnost využití NIRS jako rychlého, na přístrojové technice založeného screeningového nástroje pro kognitivní deficit u populace s CKD – dle naší práce lze o tomtéž uvažovat i prostředí HD (Miyazawa H. et al., 2018).

Výše zmíněné práce se týkají přímo mozkové oxygenace měřené NIRS a kognice. I na poli mozkové perfuze, ač vztah mezi ní a mozkovou oxygenací je složitější a rozhodně nejde tyto dva pojmy vnímat za totožné, došlo k určitým posunům hodným zmínky. Komplexní prospektivní observační studii zaměřenou na krátkodobou i dlouhodobou souvislost mozkové cirkulace, struktury i kognitivních funkcí provedli Findlay a kol. U 97 chronicky hemodialyzovaných dospělých využili transkraniální dopplerovské ultrazvukové měření ke zjištění střední rychlosti toku v mozkových tepnách (*mean flow velocity*; MFV) v průběhu hemodialyzační procedury, validovaným testem zhodnotili kognitivní funkce v průběhu HD, mimo HD a následně s 12měsíčním odstupem a za pomoci MR mozku zhodnotili atrofii, hyperintenzity bílé hmoty (marker nemoci malých tepen) a parametry difuze. Byl pozorován významný pokles MFV v průběhu dialýzy korelující s objemem ultrafiltrace, který zároveň koreloval i s akutním poklesem kognitivních funkcí jak celkově, tak i v doméně exekutivní funkce a vyjadřovacích schopností. U hemodialyzovaných pacientů, kteří podstoupili i kontrolní vyšetření po 12 měsících, koreloval pokles MFV jak se zhoršením celkové a exekutivní funkce, tak s progresí hyperintenzit bílé hmoty. Tato práce tak mimo jiné popisuje propojení mezi akutními změnami mozkové perfuze a kognice při hemodialýze a jejich chronickými dopady. Pro úplnost doplňuji, že část pacientů v průběhu sledování podstoupila transplantaci ledviny; u těchto pacientů nebyly prokázány známky zhoršení cerebrovaskulárního postižení, naopak došlo k významnému zlepšení paměti a metrika mozkové difuze jménem frakcionální anisotropie bílé hmoty korelovala se zlepšením exekutivní funkce. To naznačuje, jak silnou roli v progresi mozkových změn hraje právě hemodialyzační léčba (Findlay M. D. et al., 2019).

Naše výsledky tedy, stejně jako s nimi související literatura, podporují široce prezentovanou teorii, že příčina kognitivního deficitu u hemodialyzovaných pacientů je minimálně z části ischemického původu. Zároveň se naskýtá i možnost přímé klinické aplikace – metoda NIRS by vzhledem ke korelaci jejích výsledků s kognitivním deficitem

mohla být využita jako velmi rychlý a jednoduchý screeningový nástroj pro kognitivní deficit u populace s chronickým onemocněním ledvin a u pacientů dialyzačních středisek. Podobný screening by byl vysoce žádoucí, neboť by poskytl jak léčebnému personálu, tak i pacientovi a jeho blízkým, důležitou informaci o potenciálním riziku pacientovy zhoršené schopnosti samostatného dodržování léčebného režimu. Pravidelná administrace byť i zkrácených a zjednodušených testů kognitivních funkcí by byla v prostředí hemodialyzačního střediska spojena s nadměrnou časovou a personální zátěží.

5.1.2 Hladina mozkové oxygenace

Výsledky měření chronické (bazální, před dialyzační procedurou měřené) rSO₂ metodou NIRS v naší studii byly následující: průměrná hodnota v celé skupině 39 pacientů činila $51 \pm 10 \%$, u pacientů bez kognitivního deficitu byl průměr $57 \pm 10 \%$, respektive $55 \pm 10 \%$ (v závislosti na zvolené prahové hodnotě pro kognitivní deficit), mezi pacienty s kognitivním deficitem činil průměrný výsledek $48 \pm 9 \%$ (shodný při obou analýzách). Zhodnocení těchto zjištěných hodnot na základě dostupné literatury není jednoduché. Přístroj INVOS 5100C, který je v klinické praxi využíván zejména na jednotkách intenzivní péče či při rozsáhlých (kardio)chirurgických výkonech, je primárně určen ke kontinuálnímu monitoringu změn mozkové oxygenace. Signifikantní pokles či nárůst této oxygenace je pak spojován s klinickými výstupy (blíže viz 1.2.2.1).

I přes absenci jednoznačných prahových hodnot „normální“ či naopak „škodlivé“ mozkové saturace má měření bazální hodnoty mozkové tkáňové oxygenace metodou NIRS také své opodstatnění. Opakovaně bylo zjištěno, že tato hodnota je u hemodialyzovaných pacientů nižší než u ostatní věkově odpovídající populace, a to zhruba o 15–20 procentních bodů (Michna M. et al., 2020). Průměrné hodnoty rSO₂ u hemodialyzovaných se v dosavadních studiích pohybovaly kolem 50 %, což odpovídá i výsledku v této studii.

Příčinou chronického snížení hodnoty mozkové rSO₂ může být zvýšená spotřeba kyslíku mozkovou tkání či jeho nedostatečná dodávka. U pacientů s ESRD vyšetřovaných v klidu není důvod předpokládat zvýšenou potřebu kyslíku pro mozkovou tkáň, jedná se tedy pravděpodobně o problém v dodávce kyslíku. Ten může ve skupině vysoce

polymorbidních hemodialyzovaných pacientů mít různé příčiny. Může se jednat například o důsledek špatného stavu mozkového cévního řečiště či o důsledek srdeční dysfunkce a dalších hemodynamických změn typických pro hemodialyzované pacienty včetně přítomnosti cévního zkratu (podrobněji viz 1.2.4). Snížená mozková oxygenace a zhoršené kognitivní fungování mohou být souběžně se vyskytujícími fenomény se společným etiologickým původem, či může snížená oxygenace mozku být přímo činitelem ve zhoršování kognitivní funkce hemodialyzovaných. V obou případech lze předpokládat přímou účast hemodialyzační léčby jako jednoho z rizikových faktorů (Elias M. F. et al., 2013; Vanderlinden J. A. et al., 2021).

Přístroj INVOS 5100C, který jsme použili k vyšetřování mozkové oxygenace, patří k nejlépe etablovaným tkáňovým oxymetrům na trhu. Přístroj je schopen změřit oxygenaci tkáně umístěné v hloubce 20–25 mm, vypovídá tedy o poměrech v mozkové kůře, při umístění senzoru na čelo pacienta jde o kůru frontálního laloku. Přístroj nepřináší přímou informaci o okysličení hlubších struktur mozku. Největší míra ischemického poškození mozku u hemodialyzovaných pacientů, jak vyplývá z nálezů na zobrazovacích metodách, se přitom nachází právě v hlubších strukturách – v subkortikální bílé hmotě mozkové (Yeh Y. C. et al., 2019). I klinický obraz postižení kognitivních funkcí u hemodialyzovaných, které má charakter poklesu zejména exekutivní funkce při relativním zachování paměti, ukazuje spíše na subkortikální problém (Murray A. M. et al., 2006). Nejedná se však o izolované nálezy – ač v menší míře, je u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a u dialyzovaných popisována i korová atrofie, mozkové (mikro)infarkty a zhoršení kortikálních funkcí. Série prací japonských autorů ukázala na přítomnost souvislosti mezi korovou atrofií frontálního laloku a frekvencí výskytu intradialytické hypotenze, popsán byl také vztah fronto-temporální atrofie šedé hmoty a exekutivní dysfunkce u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (Tsuruya K. a H. Yoshida, 2018). Uvedené demonstruje vysokou provázanost fyziologických a patofyziologických procesů v mozku z hlediska struktury i funkce a nemožnost přísně izolovaného uvažování.

Zároveň bylo prokázáno, že mozková oxygenace změřená přístrojem INVOS, respektive jinými oxymetry pracujícími na principu NIRS, dobře koreluje s invazivními metodami měření okysličení mozku včetně měření saturace krve v jugulárním bulbu (MacEwen C.

et al., 2018a). Tato metoda vypovídá o celkové kyslíkové bilanci v mozku. Rovněž není důvod předpokládat, že by oxygenace kortikálních struktur vykazovala významně odlišné trendy (nikoliv absolutní hodnoty) než oxygenace subkortikální – naopak, kortikální oxygenace může být dobrým indikátorem poměrů v hlubších strukturách mozku, snížená kortikální oxygenace pak dokonce indikátorem potenciálně markantnějšího problému v těchto strukturách s méně dense kapilární sítí. Domníváme se proto, že použití oxymetru INVOS, respektive metody NIRS, v naší studii má dobré opodstatnění, což je podpořeno i jejím širokým využitím v související literatuře.

5.1.3 Anémie, RDW, věk a kognice

I přes adekvátní léčbu se část účastníků naší studie pohybovala v pásmu mírné anémie, jejíž agresivní korekce, mimochodem, není u hemodialyzovaných pacientů doporučována vzhledem k možnému zvýšení rizika kardiovaskulárních onemocnění (Besarab A. et al., 1998). Jedním z „vedlejších“ zjištění v naší práci byla nepřítomnost vztahu mezi hladinou hemoglobinu a kognitivním deficitem. Tato souvislost je v posledních letech předmětem rostoucího zájmu výzkumníků, výsledky se však různí. Dle jedné zveřejněné metaanalýzy lze usuzovat na vztah mezi anémií a poklesem kognitivních funkcí, zejména jejich exekutivní složky, u starších osob (Andro M. et al., 2013). I u pacientů s CKD byla dříve popsána obdobná souvislost, kvalitní studie amerických autorů provedená na souboru 762 pacientů s CKD starších 54 let však zjištění nepotvrdila (Kurella Tamura M. et al., 2016). Ačkoliv náš výsledek jistě nemůže posloužit za dostatečný důkaz o neexistenci vztahu mezi anémií a kognitivním deficitem u hemodialyzovaných pacientů, spolu s uvedenými zjištěními z literatury může naznačovat, že jiné potenciální rizikové faktory si zaslouží větší pozornost odborné veřejnosti.

Průměrná distribuční šíře erytrocytů (RDW) našich pacientů byla zvýšená a pozorovali jsme vztah mezi RDW a kognicí: vyšší RDW byla spojena s horší kognitivní funkcí. O tomto spojení lze v literatuře najít jen minimum informací (Ozturk Z. A. et al., 2013). Zvýšená RDW však je v poslední době popisována v souvislosti se širokým spektrem onemocnění, která se zdaleka neomezují jen na krevní patologie. Je považována za nový marker aterosklerotického onemocnění cév, byla popsána klinická využitelnost

RDW jakožto diagnostického i prognostického biomarkeru u periferního onemocnění tepen (Satılmış S. a A. Karabulut, 2019). Dále byla zjištěna např. souvislost RDW s ischemickým poškozením mozku či s horšími výstupy po ischemické cévní mozkové příhodě (Turcato G. et al., 2017).

Co se týče specifické skupiny hemodialyzovaných pacientů, byl popsán také vztah vyššího RDW a mortality pacientů s ESRD (Zhang T. et al., 2017). V práci naší skupiny byl pozorován silný vztah vyšší RDW a nižší mozkové rSO₂ u hemodialyzovaných pacientů – RDW byla v této studii dokonce nejsilnějším zjištěným prediktorem mozkové oxygenace, silnějším, než přítomnost srdečního selhání či zvýšeného BNP (Valerianova A. et al., 2019). Vaskulární poškození je velmi časté u polymorbidních hemodialyzovaných pacientů a vyšší RDW tak může i zde být jeho indikátorem, reprezentujícím vliv vaskulárního poškození na rSO₂ a na kognici. Patofyziologické mechanismy propojující RDW, ESRD, mozkovou ischemii a kognitivní deficit jsou stále nejasné a mohou představovat další zajímavý směr výzkumu.

Třetím vedlejším zjištěním studie byla slabší, nýbrž významná asociace mezi věkem a kognitivní funkcí. Tato souvislost je dobře známa z všeobecné populace. Hodnocení mnohonásobnou regresní analýzou umožnilo podrobnější popis tohoto vztahu – popsali jsme jednak charakter vztahu věku a kognitivní funkce, který nebyl v naší skupině pacientů lineární, jednak sílu vztahu mezi rSO₂ a kognitivním deficitem „očištěného“ od efektu věku. Vzhledem k velikosti studovaného souboru a negaussovskému rozložení věku v souboru (pacientů mladších 48 let bylo ve studii pouze 6, tj. 15 %) by ale tyto výsledky neměly být přeceňovány a měly by být vnímány spíše jako hrubě orientačně popisné, přičemž zásadním zjištěním zůstává přítomnost na věku nezávislého vztahu mezi rSO₂ a kognitivním deficitem.

Za jednu z limitací studie lze označit fakt, že řada dalších faktorů, které mohou potenciálně vstupovat do této souvislosti a být zdrojem zkreslení, nebyla sledována a hodnocena. Jedním z takových faktorů je například deprese, která dle některých prací postihuje více než polovinu hemodialyzovaných pacientů a která se může stát jak příčinou zhoršení kognitivních funkcí, tak i jeho důsledkem (Tian X. et al., 2022). Zajímavá je také hypotéza o přímé souvislosti ischemického poškození mozku a deprese (viz 1.1.2.3). Dalšími rizikovými faktory pro kognitivní deficit hemodialyzovaných pacientů mohou

být například endokrinologické odchylky či zvýšené parametry zánětu (Elias M. F. et al., 2013). Pro to, aby zahrnutí komplexnějšího setu potenciálně souvisejících faktorů bylo smysluplné a vedlo k dalšímu objasnění vztahu mezi rSO₂ a kognicí u hemodialyzovaných pacientů, by bylo zapotřebí provedení rozsáhlejší a technicky náročnější, pravděpodobně multicentrické studie.

5.2 Studie „Komprese“

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 přečerpávané krve, kterou jinak „krade“ zkrat, do jiných cévních řečišť (Amerling R. et al., 2011). Na regionální tkáňovou oxygenaci mozku změřenou přístrojem INVOS 5100C má vliv řada faktorů – odráží se v ní jak potřeba, tak i dodávka kyslíku mozkové tkáni. V podmínkách, za nichž byli pacienti vyšetřováni (klid na lůžku bez fyzické či mentální zátěže), lze předpokládat absenci výraznější změny ve spotřebě kyslíku mozkiem. Etiologii nárůstu rSO₂ tak lze přisoudit změně v zásobování mozku kyslíkem, které je rovněž determinováno množstvím proměnných. Není důvod předpokládat během doby vyšetřování změnu v obsahu kyslíku v arteriální krvi, v koncentraci hemoglobinu či v parciálním tlaku oxidu uhličitého. Zbývají tedy determinanty, jako je krevní tlak a srdeční výdej, které jsou právě odrazem systémové vaskulární rezistence.

5.2.1 Cévní zkrat a mozková oxygenace v literatuře

Na tuto studii navazuje práce, na které jsme spolupracovali s kolegy z japonské Jichi Medical University a která na stejné téma nahlíží z opačného úhlu pohledu – byl sledován vývoj rSO₂ mozku po provedení perkutánní transluminální angioplastiky (PTA) pro stenózu cévního zkratu. Vzhledem k překážce, kterou představovala celosvětová epidemie onemocnění covid-19 pro výzkum ve zdravotnických zařízeních i pro mezinárodní spolupráci, se průběh studie zpomalil a publikováno bylo zatím alespoň kazuistické sdělení. U 79leté hemodialyzované pacientky po úspěšné PTA pro stenózu

arteriovenózní fistule na pravém předloktí, přičemž průtok fistulí díky výkonu vzrostl z 200 ml/min na 980 ml/min, došlo k poklesu mozkové rSO₂ z 63,6 % na 60,1 %. Dále byl v návaznosti na PTA pozorován pokles oxygenace dorza příslušné horní končetiny a pokles krevního tlaku. Toto pozorování rovněž podporuje hypotézu, že průtok cévním zkratem, respektive jeho náhlá změna nejen ve smyslu poklesu, ale i nárůstu průtoku, má vliv na oxygenaci mozku (Shindo M. et al., 2020).

Hypotézou, že kompetice průtoků mezi cévním zkratem pro hemodialýzu a jinými cévními řečišti může vést k hypoperfuzi tkání a orgánů včetně mozku, se zabývali i jiní autoři. Byla zveřejněna kazuistika popisující symptomatický subklaviální steal fenomén po provedení PTA pro stenózu cévního zkratu (Kaneko Y. et al., 2018), není však známo, zda zkrat s normálním průtokem může být analogickým mechanismem zodpovědný za mírný asymptomatický steal fenomén „lokálního“ charakteru. Lépe jsou popsány systémové hemodynamické vlivy cévního zkratu.

Studována byla například souvislost s perfuzí transplantované ledviny – manuální komprese fistule vedla k poklesu indexu renální vaskulární rezistence v transplantátu, což nepřímou vyovídá o lepší perfuzi transplantátu (Laranjinha I. et al., 2019), stejný efekt byl popsán i u ligace zkratu (Magnetti M. et al., 2021). Menší studie využívající rovněž krátkodobou manuální kompresi cévního zkratu a výpočet poměru časových indexů diastolického a systolického tlaku (DPTI/SPTI) jako markerů dodávky a potřeby kyslíku v srdečním svaly hovořila o zhoršené dodávce kyslíku koronárním řečištěm v souvislosti s průtokem zkratem (Bos W. J. et al., 1999).

S přítomností AV zkratu je spojen pokles efektivního srdečního výdeje, neboť část minutového srdečního výdeje prochází neefektivně zkratem. To vede ke zvýšení nároků na srdeční práci, přičemž tíže hemodynamické alterace narůstá s rostoucím průtokem zkratem (Vaes R. H. et al., 2014). V nejtěžších případech může dojít až k rozvoji hyperkinetické cirkulace a srdečního selhání s vysokým průtokem, jehož dlouhodobým důsledkem je plicní hypertenze a srdeční hypertrofie s vysokým ischemickým rizikem. Právě toto riziko je jedním z důvodů pro pravidelné sledování průtoku zkratem. Dopadům zúžení či ligace cévního zkratu na srdeční funkci bylo v minulosti věnováno několik publikací, přičemž metodika i výsledky se různily (Bourquelot P., 2016).

Nové poznatky k tématu dopadu vysokoprůtokového zkratu jak na systémovou hemodynamiku, tak především i na oxygenaci mozku, přinesla recentní práce naší skupiny popisující změny srdeční funkce a mozkové oxygenace měřené NIRS po chirurgické redukci průtoku vysokoprůtokovým zkratem (Malik J. et al., 2021). Soubor studie tvořilo 26 pacientů s průtokem cévním zkratem > 1500 ml/min, kteří byli indikováni k chirurgické redukci průtoku pro symptomy srdečního selhání a/nebo pro přítomnost známek strukturálního onemocnění srdce při echokardiografickém vyšetření. Zaznamenání klinického stavu pacientů, změření průtoku zkratem, měření mozkové oxygenace a komplexní echokardiografické vyšetření byly u pacientů provedeny celkem třikrát: zhruba 4 měsíce před výkonem (prvotní selekce pacientů), 2 dny před výkonem a následně 6 týdnů po chirurgickém výkonu. Po provedení redukce průtoku klesl průměrný průtok zkratem oproti hodnotě před výkonem z 3000 ± 1400 na 1300 ± 500 ml/min ($p < 0,00001$). Srdeční výdej klesl z $7,8 \pm 1,9$ na $6,6 \pm 1,5$ l/min ($p = 0,0002$), avšak efektivní srdeční výdej, vypočtený jako rozdíl mezi změřeným srdečním výdejem a průtokem zkratem, významně vzrostl, a to z $4,6 \pm 1,4$ na $5,3 \pm 1,4$ l/min ($p = 0,036$). Toto pozorování se odráželo i v hodnotách regionální tkáňové oxygenace mozku, která vzrostla z 56 ± 11 % na 60 ± 9 % ($p = 0,001$). Tím tato studie logicky navázala na dřívější zjištění popsána v této disertační práci a doplnila je o informaci, že pozorovaný krátkodobý dopad přerušení průtoku zkratem manuální kompresí na nárůst oxygenace mozku má v případě dlouhodobější redukce průtoku chirurgickým výkonem i svůj dlouhodobý korelát, kdy vyšší hodnoty mozkové oxygenace jsou přítomny i 6 týdnů po výkonu. Jsme přesvědčeni, že se jedná o vůbec první soubor prací, který se systematicky věnuje souvislosti cévního zkratu pro hemodialýzu, průtoku tímto zkratem a oxygenace mozku u hemodialyzovaných pacientů.

5.2.2 Magnituda změny mozkové oxygenace

Popsali jsme signifikantní nárůst mozkové oxygenace po kompresi zkratu – z $53,6 \pm 11,4$ % na $55,6 \pm 10,8$ %; $p = 0,000001$; 95% CI = 1,39–2,56). V absolutních číslech se jednalo o průměrný nárůst o $2,0 \pm 1,2$ procentního bodu, relativní nárůst činil $4,2 \pm 3,5$ %.

Tato změna se může zdát relativně malá, například ve srovnání s literaturou, kdy jako indikátor mozkové hypoxemie vyžadující intervenci je při kardiochirurgických výkonech obvykle používán pokles rSO_2 o 20–25 % preoperační hodnoty (Murkin J. M. et al., 2007; Vretzakis G. et al., 2014). Bazální mozková oxygenace účastníků naší studie se navíc pohybovala v širokém rozmezí 29–74 %. Z těchto důvodů by bylo možné označit pozorovaný nárůst mozkové oxygenace za zjištění malého či nejistého klinického významu. Vysoká statistická významnost pozorované změny ($p = 0,000001$) a fakt, že mozková oxygenace vzrostla u 84 % pacientů a u zbylých 16 % zůstala beze změny, však je dle našeho názoru vypovídající o přítomnosti fyziologické souvislosti mezi cévním zkratem a mozkovou oxygenací. Tato souvislost dosud nebyla popsána. Pro posouzení, nakolik je tato změna významná z hlediska dlouhodobého vývoje kognitivních funkcí, by bylo zapotřebí dalších studií věnujících se přímo otázce, zda vytvoření či dlouhodobá přítomnost cévního zkratu vede k deterioraci kognitivní funkce a zda by prostředníkem v této souvislosti mohl být pokles mozkové rSO_2 .

Výraznější rozdíl v hodnotách před a po intervenci, tedy vyšší míra nárůstu rSO_2 , byla u jedinců s nižší vstupní hodnotou rSO_2 ($r = -0,46$; $p = 0,045$). Vzhledem k poměrně malé velikosti souboru a vysoké interindividuální variabilitě rSO_2 se může jednat o náhodné pozorování bez většího významu. Nabízí se také vysvětlení, že jestliže průtok cévním zkratem je jedním z původců poklesu mozkové rSO_2 , mohla by nižší vstupní rSO_2 ukazovat na vyšší podíl nepříznivých změn mozkové perfuze vyvolaných cévním zkratem u konkrétního pacienta, s následně vyšší pozitivní změnou v návaznosti na přerušování toku zkratem. Tuto hypotézu by podpořila přítomnost nepřímé závislosti vstupní rSO_2 a magnitudy změny rSO_2 na průtoku zkratem. V naší studii jsme takové vztahy nepozorovali. Výše popsanou hypotézu však přesto nelze zcela odmítnout, protože potenciálních determinant vyšší citlivosti pacienta ke změnám v mozkové oxygenaci vyvolaným zkratem je jistě více, než jen velikost průtoku zkratem (dále např. stav mozkové autoregulace, stav cév).

5.2.3 Změny tlaku krve a srdeční frekvence po kompresi zkratu

Při rychlém vzestupu systémové vaskulární rezistence po kompresi cévního zkratu by bylo nasnadě i zvýšení krevního tlaku a pokles srdeční frekvence. Tato fyziologická

reakce pozorovaná ve spojení s kompresí arterie zásobující cévní zkrat má v interní medicíně dokonce své pojmenování – nazývá se Nicoladoniho-Branhamův reflex či Nicoladoniho-Branhamovo znamení. Jeho podkladem je prudké zvýšení systémové vaskulární rezistence, které vede během několika sekund ke vzestupu krevního tlaku a vzniku relativní hypertenze. Ta následně baroreceptorovým reflexem vyvolá pokles srdeční frekvence (Ehtisham M. et al., 2017). Jiní autoři rovněž hovoří o nárůstu TK po kompresi/okluzi cévního zkratu (Laranjinha I. et al., 2019; Nickerson J. L. et al., 1951). V naší práci nebyla zjištěna významná změna TK ani SF. Byl však pozorován statisticky nevýznamný nárůst systolického TK a statisticky nevýznamný pokles SF.

Měření TK a SF v této studii má několik limitací. Hlavní z nich je poměrně velká chybovost neinvazivního měření krevního tlaku (NIBP) při současné nemožnosti opakování měření a výpočtu průměru, jelikož se v naší studii jednalo o časově omezené měření. Totéž lze říci o jednorázovém měření srdeční frekvence neinvazivním digitálním tonometrem. Pro sledování dynamiky TK v podobných situacích je jistě vhodnější invazivní měření TK. Nejpodrobnější informaci o vývoji systémové vaskulární rezistence v návaznosti na kompresi zkratu by pak zajistil současný invazivní monitoring srdečního výdeje. Tato invazivní měření však nebyla v kontextu naší studie eticky přípustná.

5.3 Shrnutí limitací studií

Hlavním nedostatkem obou studií byl poměrně malý počet účastníků, dále také poměrně 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 detailnější popis a hlubší objasnění objevených fenoménů – v některých případech již byly takové práce publikovány (viz výše) či probíhají.

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. Zmíněné vztahy byly popsány nikoliv izolovaně, ale v souvislostech s ostatními klinickými a laboratorními parametry. Obě zjištění byla publikována v odborných časopisech, kde se dočkala množství citací. Zároveň byly navrženy a v některých případech i zahájeny cesty dalšího výzkumu na související témata. Byl tak naplněn cíl a smysl mého postgraduálního studia a zároveň účel této disertační práce.

Souhrn

Pacienti s CKD, zejména ti léčení HD, jsou zatíženi vysokou prevalencí kognitivního deficitu. Snížená oxygenace mozku by mohla být jedním z faktorů, které se na vzniku kognitivního deficitu v této populaci podílejí, zároveň by mohla vznikat důsledkem hemodialyzační léčby. Bližší zkoumání těchto souvislostí umožňuje blízká infračervená spektroskopie (NIRS), která je novou neinvazivní metodou měření oxygenace tkání. Výstup z vyšetření NIRS, regionální saturace hemoglobinu kyslíkem (rSO_2) v mozkové tkáni, je u pacientů s CKD/léčených HD nižší než u zdravé populace. Příčiny tohoto pozorování nejsou objasněny, chybí také důkaz o existenci vztahu mezi sníženou rSO_2 a kognitivním deficitem.

V naší práci jsme se proto nejprve věnovali hypotéze, že kognitivní deficit je u hemodialyzovaných pacientů spojen se sníženou oxygenací mozku. Pro hodnocení kognitivních funkcí byl využit test MoCA, který má v populaci hemodialyzovaných pacientů ideální výtěžnost a rovněž standardizovaná pravidla pro administraci. 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. Jednalo se o první publikaci prezentující vztah mezi sníženou rSO_2 a kognitivním deficitem u chronicky hemodialyzovaných pacientů, která se od doby svého zveřejnění dočkala množství citací i rozšíření o další výzkumná zjištění.

Náš výzkum byl prováděn v rámci Centra pro cévní přístupy 1. LF UK a VFN v Praze, kde dlouhodobě probíhá studium fyziologických a patofyziologických souvislostí plynoucích z přítomnosti a funkce arteriovenozních zkratů pro hemodialýzu. Dosavadní zkušenosti pracoviště nás vedly k formování druhé hypotézy: průtok cévním zkratem může mít vliv na oxygenaci mozku pacienta.

Tato hypotéza byla testována intervenční studií s využitím NIRS a krátkodobé ultrazvukem kontrolované manuální komprese cévního zkratu. 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 $55,6 \pm 10,8$ %; $p = 0,000001$; 95% CI = 1,39–2,56), přičemž

výraznější nárůst rSO_2 byl patrný u jedinců s nižší vstupní hodnotou rSO_2 ($r = -0,46$; $p = 0,045$).

Pravděpodobným podkladem této reakce jsou okamžité hemodynamické změny – zvýšení periferní vaskulární rezistence. Navazující práce naší skupiny, která byla věnována efektu chirurgické redukce průtoku zkratem, následně popsala dlouhodobý vliv této intervence ve smyslu zvýšení rSO_2 . Jsme přesvědčeni, že se jedná o vůbec první soubor prací, který se systematicky věnuje souvislosti cévního zkratu a oxygenace mozku u HD pacientů.

Summary

Cognitive impairment is highly prevalent in patients with chronic kidney disease (CKD), particularly those treated by hemodialysis (HD). Low cerebral oxygenation may be one of the factors responsible for the onset of cognitive decline in this population. It may also be connected to hemodialysis treatment. Novel non-invasive methods for tissue oxygenation monitoring, such as the near-infrared spectroscopy (NIRS), have allowed for a more detailed examination of these phenomena. The outcome measure of NIRS, regional hemoglobin oxygen saturation (rSO_2) in the brain, has been shown to be lower in CKD/HD patients than in healthy controls. The causes of this observation remain to be elucidated, data on the possible link between decreased rSO_2 and cognitive impairment is also lacking.

The primary focus of our work was therefore the hypothesis of cognitive impairment being linked to low cerebral oxygenation in hemodialysis patients. We used the MoCA (Montreal cognitive assessment) test for assessing cognitive function as it has an ideal predictive value and also standardized administration protocols in this patient population. In a group of 39 patients (49 % women, age 64 ± 14 years) we observed a significantly lower rSO_2 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. To our knowledge this was the first research work presenting a relation between low cerebral rSO_2 and cognitive impairment in patients treated by chronic HD. Since its publication it has been widely cited and the finding expanded by subsequent research.

Our research has been conducted in the Vascular Access Center of the First Faculty of Medicine and General University Hospital, Prague. One of the long-term activities of this Center is the study of physiological and pathophysiological effects of arteriovenous (AV) shunts for hemodialysis. Previous experience has therefore led us to formulating a second hypothesis: the AV shunt presence and flow may influence cerebral oxygenation.

We conducted an interventional study using NIRS and a short-term manual compression of the vascular shunt, effectiveness of the compression was confirmed by ultrasound examination. 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; 95% CI = 1,39–2,56). Patients with lower baseline rSO₂ displayed a more pronounced increase of rSO₂ (r = -0,46 ; p = 0,045).

The effect is most likely caused by instant hemodynamic changes – a rise in peripheral vascular resistance. Subsequent work by our study group focused on the effect of surgical flow reduction to the AV shunt and described a long-term rSO₂ increase following the intervention. To our knowledge this is the very first set of research works systematically mapping the relation between AV access and cerebral oxygenation in HD patients.

Použitá literatura

- Amerling R., C. Ronco, M. Kuhlman a J. F. Winchester. *Arteriovenous fistula toxicity*. Blood Purif, 2011, 31(1-3), 113-120.
- Andro M., P. Le Squere, S. Estivin a A. Gentric. *Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review*. Eur J Neurol, 2013, 20(9), 1234-1240.
- Armstead W. M. *Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation*. Anesthesiology clinics, 2016, 34(3), 465-477.
- Basile C. a C. Lomonte. *The complex relationship among arteriovenous access, heart, and circulation*. Semin Dial, 2018, 31(1), 15-20.
- Besarab A., W. K. Bolton, J. K. Browne, J. C. Egrie et al. *The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin*. N Engl J Med, 1998, 339(9), 584-590.
- Bickler P. E., J. R. Feiner a M. D. Rollins. *Factors affecting the performance of 5 cerebral oximeters during hypoxia in healthy volunteers*. Anesth Analg, 2013, 117(4), 813-823.
- Bikbov B., C. A. Purcell, A. S. Levey, M. Smith et al. *Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. The Lancet, 2020, 395(10225), 709-733.
- Bos W. J., R. Zietse, K. H. Wesseling a N. Westerhof. *Effects of arteriovenous fistulas on cardiac oxygen supply and demand*. Kidney Int, 1999, 55(5), 2049-2053.
- Bourquelot P. *Access flow reduction for cardiac failure*. J Vasc Access, 2016, 17 Suppl 1, S60-63.
- Catchlove S. J., H. Macpherson, M. E. Hughes, Y. Chen et al. *An investigation of cerebral oxygen utilization, blood flow and cognition in healthy aging*. PLoS One, 2018, 13(5), e0197055.
- Damian A. M., S. A. Jacobson, J. G. Hentz, C. M. Belden et al. *The Montreal Cognitive Assessment and the mini-mental state examination as screening instruments for cognitive impairment: item analyses and threshold scores*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2011, 31(2), 126-131.
- Dix L. M., F. Van Bel a P. M. Lemmers. *Monitoring Cerebral Oxygenation in Neonates: An Update*. Front Pediatr, 2017, 5, 46.
- Ehtisham M., A. Morales, H. Khudayar, A. Minami et al. *Nicoladoni Branham Sign: A Simple Bedside Maneuver to Reveal a Complex Hemodynamic Problem in Patients on Hemodialysis*. CHEST, 2017, 152(4), A742.
- 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.
- Elias M. F., G. A. Dore a A. Davey. *Kidney disease and cognitive function*. Contrib Nephrol, 2013, 179, 42-57.

- Erkelens C. D., H. H. Van Der Wal, B. M. De Jong, J. W. Elting et al. *Dynamics of cerebral blood flow in patients with mild non-ischaemic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2017, 19(2), 261-268.
- Etgen T., M. Chonchol, H. Forstl a D. Sander. *Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis*. Am J Nephrol, 2012, 35(5), 474-482.
- Findlay M. D., J. Dawson, D. A. Dickie, K. P. Forbes et al. *Investigating the Relationship between Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Hemodialysis Patients*. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(1), 147-158.
- Ghoshal S. a B. I. Freedman. *Mechanisms of Stroke in Patients with Chronic Kidney Disease*. Am J Nephrol, 2019, 50(4), 229-239.
- Greenberg S., G. Murphy, T. Shear, A. Patel et al. *Extracranial contamination in the INVOS 5100C versus the FORE-SIGHT ELITE cerebral oximeter: a prospective observational crossover study in volunteers*. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie, 2016, 63(1), 24-30.
- Highton D., C. Elwell a M. Smith. *Noninvasive cerebral oximetry: is there light at the end of the tunnel?* Curr Opin Anaesthesiol, 2010, 23(5), 576-581.
- Hoshino T., S. Ookawara, S. Goto, H. Miyazawa et al. *Evaluation of cerebral oxygenation in patients undergoing long-term hemodialysis*. Nephron Clin Pract, 2014, 126(1), 57-61.
- Iseki K. a K. Fukiyama. *Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. The Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group*. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15(11), 1808-1813.
- Ito K., S. Ookawara, T. Okochi, Y. Ueda et al. *Deterioration of Cerebral Oxygenation by Aortic Arch Calcification Progression in Patients Undergoing Hemodialysis: A Cross-Sectional Study*. Biomed Res Int, 2017, 2852514.
- 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.
- Iyasere O., D. Okai a E. Brown. *Cognitive function and advanced kidney disease: longitudinal trends and impact on decision-making*. Clin Kidney J, 2017, 10(1), 89-94.
- Joshee P., A. G. Wood, E. R. Wood a E. A. Grunfeld. *Meta-analysis of cognitive functioning in patients following kidney transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(7), 1268-1277.
- Jun I. G., W. J. Shin, Y. S. Park, J. G. Song et al. *Factors affecting intraoperative changes in regional cerebral oxygen saturation in patients undergoing liver transplantation*. Transplant Proc, 2013, 45(1), 245-250.
- Jungers P., T. Nguyen Khoa, Z. A. Massy, J. Zingraff et al. *Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district*. Nephrol Dial Transplant, 1999, 14(4), 898-902.

- Kamata T., A. Hishida, T. Takita, K. Sawada et al. *Morphologic abnormalities in the brain of chronically hemodialyzed patients without cerebrovascular disease*. Am J Nephrol, 2000, 20(1), 27-31.
- 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.
- Khatri M., C. B. Wright, T. L. Nickolas, M. Yoshita et al. *Chronic Kidney Disease Is Associated With White Matter Hyperintensity Volume: The Northern Manhattan Study (NOMAS)*. Stroke, 2007, 38(12), 3121-3126.
- Kmentova T., A. Valerianova, L. Kovarova, J. Lachmanova et al. *Decrease of muscle strength in vascular access hand due to silent ischaemia*. J Vasc Access, 2018, 19(6), 573-577.
- Kurella Tamura M., K. E. Covinsky, G. M. Chertow, K. Yaffe et al. *Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis*. N Engl J Med, 2009, 361(16), 1539-1547.
- Kurella Tamura M., E. Vittinghoff, J. Yang, A. S. Go et al. *Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease*. BMC Nephrol, 2016, 17, 13.
- Kurella Tamura M., V. Wadley, K. Yaffe, L. A. McClure et 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(2), 227-234.
- Lamar M., M. Catani, C. C. Price, K. M. Heilman et al. *The impact of region-specific leukoaraiosis on working memory deficits in dementia*. Neuropsychologia, 2008, 46(10), 2597-2601.
- Lamar M., R. A. Charlton, R. G. Morris a H. S. Markus. *The impact of subcortical white matter disease on mood in euthymic older adults: a diffusion tensor imaging study*. Am J Geriatr Psychiatry, 2010, 18(7), 634-642.
- 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.
- Lass P., J. R. Buscombe, M. Harber, A. Davenport et al. *Cognitive impairment in patients with renal failure is associated with multiple-infarct dementia*. Clin Nucl Med, 1999, 24(8), 561-565.
- Lau W. L., B. N. Huisa a M. Fisher. *The Cerebrovascular-Chronic Kidney Disease Connection: Perspectives and Mechanisms*. Translational Stroke Research, 2017, 8(1), 67-76.
- Li L. C., Y. T. Lee, Y. W. Lee, C. A. Chou et al. *Aortic arch calcification predicts the renal function progression in patients with stage 3 to 5 chronic kidney disease*. Biomed Res Int, 2015, 131263.
- Liyanage T., T. Ninomiya, V. Jha, B. Neal et al. *Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review*. The Lancet, 2015, 385(9981), 1975-1982.

- 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.
- Macewen C., P. Watkinson, L. Tarassenko a C. Pugh. *Cerebral ischemia during hemodialysis-finding the signal in the noise*. Semin Dial, 2018a, 31(3), 199-203.
- Macewen C., P. Watkinson, L. Tarassenko a C. Pugh. *What lies downstream: Cellular oxygen delivery during hemodialysis*. Semin Dial, 2018b, 32.
- 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. *Heart disease in chronic kidney disease - review of the mechanisms and the role of dialysis access*. J Vasc Access, 2018, 19(1), 3-11.
- Malík J. *Echokardiografie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a úvod do kardionefrologie*. Edtion ed. Praha: Maxdorf, 2018. 272 p. ISBN 978-80-7345-566-8.
- Malik J., J. Kudlicka, J. Lachmanova, A. Valerianova et al. *Tissue ischemia worsens during hemodialysis in end-stage renal disease patients*. J Vasc Access, 2017, 18(1), 47-51.
- Malik J., M. Slavikova, J. Svobodova a V. Tuka. *Regular ultrasonographic screening significantly prolongs patency of PTFE grafts*. Kidney Int, 2005, 67(4), 1554-1558.
- 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.
- Mcintyre C. W. a D. J. Goldsmith. *Ischemic brain injury in hemodialysis patients: which is more dangerous, hypertension or intradialytic hypotension?* Kidney Int, 2015, 87(6), 1109-1115.
- 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.
- Moerman A. a P. Wouters. *Near-infrared spectroscopy (NIRS) monitoring in contemporary anesthesia and critical care*. Acta anaesthesiologica Belgica, 2010, 61, 185-194.
- Murkin J. M., S. J. Adams, R. J. Novick, M. Quantz et al. *Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study*. Anesth Analg, 2007, 104(1), 51-58.
- 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.

- Murray A. M. a D. S. Knopman. *Cognitive Impairment in CKD: No Longer an Occult Burden*. Am J Kidney Dis, 2010, 56(4), 615-618.
- Murray A. M., D. E. Tupper, D. S. Knopman, D. T. Gilbertson et al. *Cognitive impairment in hemodialysis patients is common*. Neurology, 2006, 67(2), 216-223.
- Nakatani T., T. Naganuma, J. Uchida, C. Masuda et al. *Silent cerebral infarction in hemodialysis patients*. Am J Nephrol, 2003, 23(2), 86-90.
- Nasreddine Z. S., N. A. Phillips, V. Bedirian, S. Charbonneau et al. *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4), 695-699.
- Ngwenya L. B., J. F. Burke a G. T. Manley. *Brain Tissue Oxygen Monitoring and the Intersection of Brain and Lung: A Comprehensive Review*. Respiratory Care, 2016, 61(9), 1232.
- Nickerson J. L., D. C. Elkin a J. V. Warren. *The effect of temporary occlusion of arteriovenous fistulas on heart rate, stroke volume, and cardiac output*. J Clin Invest, 1951, 30(2), 215-219.
- Osiro S., A. Zurada, J. Gielecki, M. M. Shoja et al. *A review of subclavian steal syndrome with clinical correlation*. Med Sci Monit., 2012, vol. 18, RA57-63.
- Ozturk Z. A., A. Unal, R. Yigiter, Y. Yesil et al. *Is increased red cell distribution width (RDW) indicating the inflammation in Alzheimer's disease (AD)?* Arch Gerontol Geriatr, 2013, 56(1), 50-54.
- Papadopoulos G., E. Dounousi, A. Papathanasiou, G. Papathanakos et al. *Cerebral oximetry values in dialyzed surgical patients: a comparison between hemodialysis and peritoneal dialysis*. Ren Fail, 2013, 35(6), 855-859.
- Pisano A., N. Galdieri, T. P. Iovino, M. Angelone et al. *Direct comparison between cerebral oximetry by INVOS(TM) and EQUANOX(TM) during cardiac surgery: a pilot study*. Heart Lung Vessel, 2014, 6(3), 197-203.
- Polinder-Bos H. A., D. V. Garcia, J. Kuipers, J. W. J. Elting et al. *Hemodialysis Induces an Acute Decline in Cerebral Blood Flow in Elderly Patients*. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(4), 1317-1325.
- Prohovnik I., J. Post, J. Uribarri, H. Lee et al. *Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease*. J Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27(11), 1861-1869.
- Reddy Y. N. V., V. Melenovsky, M. M. Redfield, R. A. Nishimura et al. *High-Output Heart Failure: A 15-Year Experience*. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(5), 473-482.
- Rubio A., L. Hakami, F. Münch, R. Tandler et al. *Noninvasive control of adequate cerebral oxygenation during low-flow antegrade selective cerebral perfusion on adults and infants in the aortic arch surgery*. J Card Surg, 2008, 23(5), 474-479.
- Salazar F., M. Donate, T. Boget, A. Bogdanovich et al. *Relationship between intraoperative regional cerebral oxygen saturation trends and cognitive decline after total knee replacement: a post-hoc analysis*. BMC Anesthesiol, 2014, 14, 58.

- Santoro D., F. Benedetto, P. Mondello, N. Pipitò et al. *Vascular access for hemodialysis: current perspectives*. Int J Nephrol Renovasc Dis., 2014, 7, 281-294.
- Satılmış S. a A. Karabulut. *Correlation Between Red Cell Distribution Width and Peripheral Vascular Disease Severity and Complexity*. Med Sci (Basel), 2019, 7(7).
- Sedaghat S., M. W. Vernooij, E. Loehrer, F. U. S. Mattace-Raso et al. *Kidney Function and Cerebral Blood Flow: The Rotterdam Study*. Journal of the American Society of Nephrology, 2016, 27, 715-721.
- Segall L., I. Nistor a A. Covic. *Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Integrative Review*. Biomed Res Int, 2014.
- Seliger S. L., D. L. Gillen, W. T. Longstreth, Jr., B. Kestenbaum et al. *Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease*. Kidney Int, 2003, 64(2), 603-609.
- Sen I. a R. K. Tripathi. *Dialysis access-associated steal syndromes*. Semin Vasc Surg, 2016, 29(4), 212-226.
- Shi Y. a J. M. Wardlaw. *Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease*. Stroke and vascular neurology, 2016, 1(3), 83-92.
- 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.
- Slater J. P., T. Guarino, J. Stack, K. Vinod et al. *Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery*. Ann Thorac Surg, 2009, 87(1), 36-44.
- Smith E. E., G. Saposnik, G. J. Biessels, F. N. Doubal et al. *Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2017, 48(2), e44-e71.
- Tamura M. K. a K. Yaffe. *Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies*. Kidney Int, 2011, 79(1), 14-22.
- 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.
- Tian X., X. Xia, H. Yu, H. Chen et al. *Cognitive Dysfunction and Its Risk Factors in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18, 2759-2769.
- Tiffin-Richards F. E., A. S. Costa, B. Holschbach, R. D. Frank et al. *The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients*. PLoS One, 2014, 9(10), e106700.
- Tsuruya K. a H. Yoshida. *Brain Atrophy and Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease*. Contrib Nephrol, 2018, 196, 27-36.

- Tsuruya K., H. Yoshida, N. Haruyama, K. Fujisaki et al. *Clinical Significance of Fronto-Temporal Gray Matter Atrophy in Executive Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease: The VCOHP Study*. PLoS One, 2015, 10(12), e0143706.
- Turcato G., G. Cervellin, M. Cappellari, A. Bonora et al. *Early function decline after ischemic stroke can be predicted by a nomogram based on age, use of thrombolysis, RDW and NIHSS score at admission*. J Thromb Thrombolysis, 2017, 43(3), 394-400.
- Ulatowski J. A., E. Bucci, A. Razynska, R. J. Traystman et al. *Cerebral blood flow during hypoxic hypoxia with plasma-based hemoglobin at reduced hematocrit*. Am J Physiol, 1998, 274(6), H1933-1942.
- Vaes R. H., J. H. Tordoir a M. R. Scheltinga. *Systemic effects of a high-flow arteriovenous fistula for hemodialysis*. J Vasc Access, 2014, 15(3), 163-168.
- 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.
- Vanderlinden J. A., R. M. Holden, S. H. Scott a J. G. Boyd. *Cerebral Perfusion in Hemodialysis Patients: A Feasibility Study*. Can J Kidney Health Dis, 2021, 8, 20543581211010654.
- Vretzakis G., S. Georgopoulou, K. Stamoulis, G. Stamatiou et al. *Cerebral oximetry in cardiac anesthesia*. J Thorac Dis, 2014, 6 Suppl 1, S60-69.
- Watzman H. M., C. D. Kurth, L. M. Montenegro, J. Rome et al. *Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry*. Anesthesiology, 2000, 93(4), 947-953.
- Wolfgram D. F., L. Sunio, E. Vogt, H. M. Smith et al. *Haemodynamics during dialysis and cognitive performance*. Nephrology (Carlton), 2014, 19(12), 771-776.
- Xiao L., W. Lan, W. Sun, Q. Dai et al. *Chronic Kidney Disease in Patients With Lacunar Stroke: Association With Enlarged Perivascular Spaces and Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Cerebral Small Vessel Disease*. Stroke, 2015, 46(8), 2081-2086.
- Yasui-Furukori N., N. Tarakita, W. Uematsu, H. Saito et al. *Delirium in hemodialysis predicts mortality: a single-center, long-term observational study*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13, 3011-3016.
- Yeh Y. C., Y. T. Kuo, M. F. Huang, S. J. Hwang et al. *Association of brain white matter lesions and atrophy with cognitive function in chronic kidney disease*. Int J Geriatr Psychiatry, 2019, 34(12), 1826-1832.
- Zauner A., W. P. Daugherty, M. R. Bullock a D. S. Warner. *Brain Oxygenation and Energy Metabolism: Part I—Biological Function and Pathophysiology*. Neurosurgery, 2002, 51(2), 289-302.
- Zhang T., J. Li, Y. Lin, H. Yang et al. *Association Between Red Blood Cell Distribution Width and All-cause Mortality in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-analysis*. Arch Med Res, 2017.

Seznam publikací autorky

1. Publikace, které jsou přímým podkladem disertace

a. S impact faktorem (IF)^{1,2}

- 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.

¹ Uvádím *impact factor* (IF) platný v roce publikace, tzn. příslušný roku předcházejícímu.

² Zdroj IF: Journal Citation Reports™, © 2022 Clarivate. <https://jcr.clarivate.com/jcr/home>

doi:10.33549/physiolres.934420

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, c2014. 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, c2013. ISBN 978-807-4920-783.

Přílohy

Publikace, které jsou přímým podkladem disertace, *in extenso*:

1. 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.
2. 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.