Oponentský posudek disertační práce

Autor práce: MUDr. Lucie Kalendová (rozená Kovářová)

Název práce: **Mozková hypoxie pacientů s chronickým onemocněním ledvin a její souvislost s kognitivním deficitem**

Studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka

1.lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Školitel: Prof. MUDr. Jan Malík, CSc.

Oponent: MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc. Kliniky nefrologie VFN Praha

Tématem disertační práce jsou možné souvislosti poškození CNS při hypoxii u pacientů s konečným selháním ledvin, léčených hemodialýzou. Chronické onemocnění ledvin je spojeno s celou řadou metabolických změn, které v konečném důsledku vedou k poškození orgánů, v podstatě žádný organ není vynechán. Autorka se ve své práci zaměřila na objasnění příčiny a objektivizaci funkčních poruch CNS, především na posouzení kognitivních funkcí, o kterých se ví, že jsou u pacientů léčených dialýzou zhoršeny. V úvodu práce podrobně rozebírá možné strukturální a funkční poškození centrálního nervového systému. Příčinou strukturálního deficitu je pravděpodobně ischemie, časté jsou u dialyzovaných pacientů němé infarkty a cévní mozkové příhody ať již krvácivé nebo ischemické. Autorka v literárním přehledu vysvětluje pojem leukarióza, jedná se o postižení bílé hmoty pravděpodobně opět při ischemii. Výsledkem strukturálního poškození mozku jsou funkční změny, projevující se například kognitivním deficitem, či jinou formou kvalitativní poruchy vědomí, nebo depresí. Kognitivní deficit a deprese velmi snižují kvalitu života dialyzovaných pacientů a negativně ovlivňují jejich prognózu. Nedostatečné zásobení mozku kyslíkem u dialyzovaných pacientů má celou řadu příčin. Jak autorka zmiňuje v úvodu své práce může to být kardiální nedostatečnost, mohou to být uremické toxiny, poruchy periferních cév, anémie nebo hemodialyzační procedura, kdy část okysličené krve odchází do přístroje. Otázkou je, zda samotná arteriovenózní spojka nemůže vést k mozkové hypoxii. Všechny tyto faktory jsou velmi podrobně rozebrány v úvodní části práce.

Autorka si velmi dobře zvolila jako metodu měření oxygenace mozku, metodu Blízké infračervené spektroskopie (NIRS). V další části úvodu práce je popsán princip měření oxygenace mozku. Podrobně se autorka zaobírá popisem (NIRS), pomocí které lze snadno měřit regionální saturaci mozku kyslíkem. Metoda je dobře využitelná v klinické praxi a pro pacienta je nezatěžující. Snížená oxygenace mozku u CKD pacientů může být příčinou kognitivního deficitu. Příčiny hypoperfuze nejsou zatím jednoznačně objasněny a autorka disertační práce si stanovuje dvě základní hypotézy, zda je kognitivní deficit u hemodialyzovaných pacientů spojen s mozkovou hypoxii (studie Kognice) a druhou hypotézou je, zda ovlivňuje přítomnost arteriovenózní píštěle mozkovou oxygenaci (studie Komprese).

Metodická část práce přehledně a podrobně popisuje, způsob měření mozkové regionální saturace kyslíkem. Přesně definuje podmínky, za kterých jsou pacienti vyšetřováni, aby byly výsledky ovlivněny minimální chybou a aby byly reprodukovatelné. Ve studii Kognice jsou kognitivní funkce testovány pomocí montrealského testu. Testování je opět prováděno standartním způsobem, v klidovém režimu před hemodialýzou a následně jsou pacienti rozděleni dle výsledků testu na skupinu s normální kognitivní funkcí a na skupinu se sníženou kognicí. Skupiny jsou pak srovnávány. Ve studii

Komprese se autorka práce zaměřila na sledování změn regionální saturace kyslíkem v mozku před a po krátkodobém uzávěru arteriovenózní fistuli (AVF) kompresí cévní spojky. Celý výzkum probíhal na jiné skupině pacientů a za podmínek, aby bylo vyloučeno zkreslení výsledků v závislosti na hemodialýze a dalších faktorech, jako je stress infekce a další. Ve studii Komprese je popsán princip dopplerovského vyšetření průtoku krve arteriovenózním zkratem. U pacientů zařazených do studie Komprese byl kromě měření mozkové oxygenace v závislosti na uzávěru AVF a průtoku krve AV fistulí měřen krevní tlak, tepová frekvence. Ve studii Kognice byly sledovány i další parametry, anamnéza, biochemická vyšetření.

Statické zpracování výsledků bylo dostatečné vzhledem k velikosti souboru a sledovaným parametrům.

Výsledky ve studii Kognice, kde bylo sledováno 39 pacientů, jsou prezentovány formou tabulek a grafů. Tabulky a grafy jsou přehledné a dobře komentované. Kognitivní deficit byl popsán až u dvou třetin pacientů. Většina sledovaných pacientů měla nativní, nebo umělou arteriovenózní fistuli. Z předkládaných výsledků jednoznačně vyplývá souvislost mozkové hypoxie a kognitivního deficitu u pacientů léčených hemodialýzou. Tento nález je zcela originální. Ve sledovaném souboru byla dále nalezena významná souvislost s věkem pacienta, ale nebyla nalezena souvislost s hladinou hemoglobinu. Překvapivým nálezem je významná souvislost s větším distribučním objemem erytrocytu. Tento nález pak autorka podrobně rozvádí v části diskuse. Do studie Komprese bylo zařazeno 19 pacientů, charakteristika souboru je uvedena v tabulce. Průtok AVF byl ve sledovaném souboru velmi rozdílný od vysokých průtoků po nízké průtoky a taktéž byla rozdílná bazální mozková oxygenace. Nicméně po uzávěru AVF se u většiny pacientů (84 %) mozková oxygenace zvyšuje, u některých zůstává stejná, ale u žádného se nesnižuje. Tento nález dokumentuje velmi významný vliv arteriovenózní spojky na mozkovou oxygenaci. Výsledky jsou prezentovány velmi dobře graficky. Tento nález je opět zásadní a ukazuje na negativní vliv samotné AVF na mozkovou oxygenaci a měl by být dále zkoumán.

Diskuse je rozdělena na dvě části v první části jsou probírány a srovnávány výsledky ze studie Kognice a ve druhé ze studie Komprese.

Práce MUDr. Kovandové: Mozková hypoxie pacientů s chronickým selháním ledvin a její souvislost s kognitivním deficitem prokázala významnou závislost mezi kognitivním deficitem a mozkovou hypoxii a zároveň prokázala ovlivnění mozkové hypoxie přítomností arteriovenózní fistule. Poznatky z práce jsou originální a jak sama autorka uvádí, budou základem pro další výzkum. Práce je velmi přínosná, neboť přítomnost kognitivního deficitu či deprese velmi zhoršuje kvalitu života dialyzovaných pacientů a objasnění etiologie, která je jistě multifaktoriální, by přispělo k prevenci mozkové hypoxie a k lepší prognóze pacientů.

Rozsah použité literatury je více než dostatečný, 42 článku ze 102 citovaných článků bylo publikováno v letech 2016-2022.

K práci mám jen malé připomínky:

Ve studii Komprese, kde jsou výsledky velmi zajímavé, je naměřená oxygenace mozku velmi rozdílná u pacientů ještě před uzávěrem AVF. Uvádíte, že nebyla nalezena jiná souvislost mezi oxygenací mozku a dalšími parametry. Máte nějaké vysvětlení, proč někteří pacienti měli nízkou oxygenaci a po uzávěru AVF se u nich oxygenace zvýšila více než u těch, co měli bazální oxygenaci vyšší. Z grafu číslo 3 je vidět, že se jednalo o 4 pacienty, kteří měli nízkou vstupní hodnotu pod regionální saturace kyslíkem pod 50 %. V práci mi chybí charakteristika těchto pacientů, zda měli vyšší průtok AVF? Dalo

by se předpokládat, že tito pacienti budou mít vyšší průtok AVF, tak jak je uvedeno v diskusi k této části studie.

Disertační práce: **Mozková hypoxie pacientů s chronickým onemocnění ledvin a její souvislost s kognitivním deficitem je dobře zpracovaná s přesahem do klinické praxe. Práce po formální i jazykové stránce splňuje požadavky na disertační práci. Doporučuji přijetí práce MUDr. Lucie Kalendové (rozené Kovářové) k obhajobě, a udělení titulu PhD.**

Dotaz pro autora:

1. Pozorovali jste souvislost mezi distribuční šíří erytrocytů a věkem pacientů, pozorovali jste rozdíl v RDW u pacientů s nativní a umělou cévní spojkou?
2. Měřili jste mozkovou oxygenaci u pacientů se stenózou karotid? Měli pacienti ve Vaší studii Kognice aterosklerotické změny v karotidách?
3. Po transplantaci ledvin lze předpokládat, že se tkáňová oxygenace včetně mozkové zlepší při zlepšení renální funkce, vyšetřovali jste nebo plánujete sledovat rozdíl v oxygenaci mozkové tkáně u těchto pacientů s funkční AVF a u těch bez spojky, například pacientů z peritoneální dialýzy?
4. Jaké by bylo Vaše doporučení pro klinickou praxi stran prevence funkčního poškození CNS?

Praha 20.2.2023

MUDr. Vladimíra Bednářová, CSc.

[redacted]