

# Hemodialýza způsobuje akutní pokles průtoku krve v mozku u starších pacientů

Polinder-Bos HA, García DV, Kuipers J, et al. Hemodialysis Induces an Acute Decline in Cerebral Blood Flow in Elderly Patients.

*J Am Soc Nephrol* 2018;29:1317–1325.

Zahájení hemodialýzy je spojováno s urychleným ochaňováním a oslabováním kognitivních funkcí, se zvýšeným výskytem cerebrovaskulárních mozkových příhod (CMP) a lézí bílé hmoty. Odborníci v poslední době proto formulovali hypotézu, že opakovaná oběhová zátěž (stres) způsobená pravidelnou hemodialýzou (HD) vede k ischemickému poškození mozku.<sup>1</sup> Mechanismus tohoto poškození však stále není zcela jasný.

Autoři studie se proto rozhodli studovat akutní účinky konvenční HD na průtok krve v mozku (cerebral blood flow, CBF), který měřili pomocí PET-CT ( $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  positron emission tomography–computed tomography). Během jednoho HD sezení byly provedeny celkem tři PET-CT skeny: před hemodialýzou (čas T<sub>1</sub>), krátce po jejím zahájení (T<sub>2</sub>) a na konci (T<sub>3</sub>) hemodialýzy. Primárním cílovým ukazatelem studie bylo změřit celkovou (globální) a místní (regionální) změnu CBF během HD, k jehož výpočtu použili smíšené lineární modely (metoda LLM). Sekundárním cílovým ukazatelem studie bylo prozkoumat faktory spojitosti mezi HD léčbou a CBF.

Do studie bylo zahrnuto dvanáct pacientů starších 65 let (pět žen a sedm mužů), kteří podstupovali pravidelnou dialyzační léčbu po dobu 46 měsíců (mediánově). Průměrný ( $\pm$  směrodatná odchylka) arteriální krevní tlak poklesl z  $101 \pm 11$  mm Hg před hemodialýzou na  $93 \pm 17$  mm Hg

na jejím konci a u nikoho z pacientů se nevyvinula během HD intradialyzační hypotenze (STK < 100 mm Hg). Celkový CBF poklesl od zahájení do ukončení hemodialýzy o signifikantních  $10 \pm 15$  %, tj. z průměrných 34,5 na 30,5 ml/100 g hmoty/min (rozdíl činil  $-4,1$  ml/100 g/min při 95% intervalu spolehlivosti,  $-7,3$  až  $-0,9$  ml/100 g/min; hodnota *p* činila 0,03). Pokles CBF (v daném případě o 20 %) se klinicky manifestoval pouze u jednoho pacienta symptomatickou postdialyzační hypotenzí. Regionální CBF poklesl ve všech sledovaných oblastech včetně frontálního, parietálního, temporálního a okcipitálního laloku, mozečku a thalamu. Významná asociace s nižším kožní teplota (měřená ve zvukovodu), objem a rychlost ultrafiltrace (UF), hodnota pH krve. Na druhé straně nebyla nalezena žádná signifikantní korelace mezi změnami kognitivní funkce nebo přítomností strukturálních lézí (definovaných přítomností mikrokrvácení či skórováním poškození bílé hmoty podle Fazekase) a zjištěným regionálním či globálním CBF.

Autoři studie tudíž uzavřeli, že běžná hemodialýza způsobuje významné snížení celkového a místního CBF u starších pacientů. Opakovaný intradialyzační pokles CBF může být jedním z mechanismů, jímž hemodialýza způsobuje ischemické poškození mozku.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.

Více než dva miliony pacientů na světě trpí vleklým selháním ledvin (ESRD) a u podstatné části z nich je hemodialýza (HD) nejčastěji používanou metodou náhrady renální funkce. Chronická hemodialyzační léčba je spjata s řadou komplikací, mezi něž patří i poškození kognitivních funkcí a organické poškození mozku.<sup>1</sup> Ve srovnání s ostatními komplikacemi (např. anémií, hypertenzí atd.) jsou však tyto změny zpočátku léčby podceňovány anebo jim není věnována dostatečná po-

zornost. Přitom u starších pacientů léčených HD je poškození kognitivních funkcí velmi obvyklé, s prevalencí až 60 % (!).<sup>1</sup> Pokles kognitivních funkcí je přítomen už u pacientů s mírným až středním stupněm CKD a vstup do pravidelného hemodialyzačního léčení (PDL) je spojován s významným zhoršením řídicích funkcí mozku.<sup>2</sup>

V nedávné literatuře je publikováno stále více informací o možném negativním vlivu vlastní HD procedury na mozko-

vou tkáň s výsledkem nevratného poškození. Zaprvé bylo uváděno, že u starších pacientů výskyt CMP stoupá v prvním měsíci PDL léčby a poté zůstává zvýšený i ve srovnání s obdobím před zahájením PDL.<sup>3</sup> Zadruhé, při zobrazení na magnetické rezonanci byla zjištěna asociace mezi dlouhodobější PDL a sníženou integritou bílé hmoty.<sup>4</sup> Zatřetí, snižování teploty dialyzátu vedlo ke zlepšené intradialyzační hemodynamické stabilitě a tak výrazně omezilo progresi přítomných lézí bílé hmoty během prvního roku PDL. Nepřímo tím byly poskytnuty důkazy o přispívání HD procedury k mozkové ischemii.<sup>5</sup>

V současnosti není znám mechanismus, kterým by HD mohla přispívat k poškození mozku. V případě srdce bylo prokázáno, že HD způsobuje pokles průtoku krve myokardem vedoucí k subklinické myokardiální ischemii.<sup>6</sup> Proto podobně, celkem logicky, lze postulovat hypotézu, že opakovaná HD způsobuje snížení průtoku krve v mozku, a může tak vést ke (kumulativním) ischemickým mozkovým lézím. Tyto léze pak mohou po zahájení PDL přispívat k urychlení zhoršování kognitivních funkcí.

Tato studie je přelomová z několika pohledů: žádná z dosavadních studií nehodnotila akutní účinky HD procedury na CBF za použití kvantitativních měření; CBF byl měřen kvantitativně v časně i pozdní fázi HD výkonu; konečně, měření byla provedena metodou PET-CT, která je považována za zlatý standard měření CBF.<sup>7</sup> Předchozí studie měřící CBF během HD uváděly protichůdné či nejednoznačné výsledky.<sup>8</sup> Navíc byly omezeny na použití transkraniálního dopplerovského měření rychlosti proudění krve ve velkých cévách mozku, které reprezentuje CBF pouze za předpokladu, že průměr (lumen) skenovaných cév zůstává během HD konstantní.<sup>9</sup>

Za normálních fyziologických podmínek CBF závisí na cerebrální perfuzi a cerebrovaskulární rezistenci. Teoreticky je CBF udržován jako relativně konstantní díky autoregulaci mozkového oběhu, který je však výsledkem komplexní souhry mnoha mechanismů – metabolických, myogenních a neurogenních.<sup>10</sup> Zdali HD ovlivňuje tyto mechanismy prostřednictvím inherentní hemodynamické zátěže a metabolických změn, není v současnosti známo. Nicméně tato studie naznačuje, že několik mechanismů spojených s HD léčbou může být zapojeno do intradialyzačního poklesu CBF. Zaprvé je to cerebrální perfuzní tlak, definovaný jako rozdíl mezi středním arteriálním tlakem (mean arterial pressure, MAP) a intrakraniálním tlakem, který během HD závisí na MAP. V této studii MAP signifikantně poklesl mezi T<sub>2</sub> a T<sub>3</sub>, ale bohužel analýza asociace mezi MAP a CBF nebyla konkluzivní. Zajímavé je, že větší objem a rychlost UF, které mohou v principu indikovat vyšší hemodynamickou zátěž při HD, byly spojeny s nižším CBF. Zadruhé, cerebrovaskulární rezistence může být modulována intradialyzačními změnami v metabolických faktorech, jako je např. viskozita krve či tělesná teplota. Na druhé straně faktor jako pCO<sub>2</sub>, který se pozitivně asociuje s CBF, zůstal během HD konstantní, a nevysvětluje tak HD způsobený pokles CBF. Dále, vyšší pH krve bylo spojováno s nižším CBF pouze krátce po zahájení hemodialýzy, nikoliv však na jejím konci. Dále hematokrit reflektuje krevní viskozitu a nárůst hodnot hematokritu byl uváděn jako příčina poklesu CBF.<sup>11</sup> V této studii byl nárůst hematokritu velmi nízký, a tudíž jen velmi nepravděpodobně

vysvětluje pokles CBF. Konečně i vyšší tělesná teplota bývá spojována s nižším CBF, což bylo demonstrováno v již dříve provedené studii s chlazením dialyzačního roztoku.<sup>5</sup> Autoři uváděli, že v porovnání s dialyzačním roztokem o teplotě 37 °C vedla nižší teplota dialyzátu, o které se předpokládá, že posiluje odolnost cév, ke zlepšení hemodynamické stability pacienta a bránila tak progresi lézí bílé hmoty. Nicméně v této studii autoři použili jak dialyzát o relativně nižší teplotě (36,5 °C), tak současně udržovali i teplotu v místnosti na 20 °C, a přesto došlo k signifikantnímu poklesu CBF.

Obecně vzato, za hranici ischemie v oblasti mozku je považován průtok < 10 ml/100 g/min a < 20 ml/100g/min v penumbře obklopující ischemickou příhodu, který indikuje závažnou ischemii, avšak stále vitální mozkovou tkáň.<sup>12</sup> V této studii nebyly tyto absolutní hranice CBF dosaženy, protože nejnižší individuální CBF činil 24,4 ml/100g/min v čase T<sub>3</sub>. Nicméně zda pokles CBF vede k ischemii, záleží také na délce trvání poklesu CBF, saturaci krve kyslíkem (oxidace), účinnosti extrakce kyslíku do tkání a přítomné kapilární dysfunkci. Význam oxidace byl zdůrazněn v nedávné studii,<sup>13</sup> která demonstrovala, že relativní pokles cerebrální oxidace o 15 % během HD definovaný jako cerebrální ischemie byl spojen se zhoršením výkonných kognitivních funkcí po 12 měsících. Dále byla uváděna nižší cerebrální oxidace u pacientů léčených HD v porovnání s pacienty léčenými peritoneální dialýzou či u kontrolní skupiny. Navíc frakce extrakce kyslíku může být parametrem kapilární dysfunkce, která byla nedávno<sup>14</sup> navržena jako patofyziologický podklad symptomů ischemie mozkové tkáně. Kapilární dysfunkce může vést ke změnám průtoku v kapilárách, což může snižovat extrakci kyslíku do tkání, resp. dochází k regionální hypoxii mozkové tkáně i v případě, že mozek je celkově zásoben dostatečným množstvím krve. Takto je tedy vysvětlitelné, že pokles CBF společně s nízkou oxidací tkáně při nízké extrakci kyslíku může vést k riziku ischemie mozku za relativně vyššího CBF u HD pacientů ve srovnání s nedialyzovanými pacienty. Zajímavé je, že endoteliální poškození a dysfunkce, které jsou akceptovány jako běžně přítomné u pacientů na HD, jsou považovány za významnou příčinu kapilární dysfunkce.<sup>14</sup> Autoři popisované studie proto usuzují na přítomnost významné endoteliální dysfunkce navozené HD, protože během HD výkonu došlo k významnému nárůstu koncentrace myeloperoxidázy a pentraxinu 3 v plazmě.<sup>15,16</sup>

Limitem popisované studie je jistě relativně malý počet zkoumaných subjektů, což je ale celkem pochopitelné vzhledem k praktickým překážkám při provádění intradialyzačních PET-CT skenů, zejména pak u starších pacientů. Nicméně PET-CT je zlatým standardem k měření CBF a toto je první kvantitativní studie měřící během hemodialýzy CBF touto metodou. Dalším limitem je to, že byli zahrnuti pouze starší pacienti, s relativně dlouhým mediánem léčby HD, což logicky limituje generalizaci závěrů studie na obecnou populaci dialyzovaných pacientů. Z důvodu malého vzorku by i zjištěné týkající se sekundárního cílového ukazatele studie, tj. asociace faktorů spojených s HD léčbou s CBF, měla být brána uvážlivě.

Závěrem lze konstatovat, že problematika akutních i chronických změn průtoku krve v mozkové tkáni je u HD pacientů

velmi aktuální, především pak u přibývajících populace seniorů v PDL. Je proto žádoucí provést další studie se zahrnutím rozsáhlejší kohorty pacientů, které by vedly ke detailnějšímu zhodnocení intradialyzačního průběhu CBF ve vztahu k současným změnám MAP, pH krve, kožní teplotě, hematokritu, objemu a míry UF či jiných faktorů, protože identifikace správných

faktorů spojených s HD léčbou a podílejících se na CBF může pomoci navrhnout nové protokoly HD léčby, které by minimalizovaly cerebrovaskulární zátěž. Longitudinální asociace mezi poklesem CBF způsobeným HD a kognitivními funkcemi je mnohem méně jasná, a představuje tak další důležité téma, kterému by výzkumníci měli věnovat svoji pozornost.

### LITERATURA

1. Kurella Tamura M, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: Diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int* 2011;79:14–22.
2. Iyasere O, Okai D, Brown E. Cognitive function and advanced kidney disease: Longitudinal trends and impact on decision-making. *Clin Kidney J* 2017;10:89–94.
3. Murray AM, Seliger S, Lakshminarayan K, et al. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1166–1173.
4. Zhang R, Liu K, Yang L, et al. Reduced whitematter integrity and cognitive deficits in maintenance hemodialysis ESRD patients: A diffusion-tensor study. *Eur Radiol* 2015;25:661–668.
5. Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:957–965.
6. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:19–26.
7. Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P, et al. Brain blood flow measured with intravenous H<sub>2</sub>(15)O. II. Implementation and validation. *J Nucl Med* 1983;24:790–798.
8. Skinner H, Mackaness C, Bedforth N, Mahajan R. Cerebral haemodynamics in patients with chronic renal failure: Effects of haemodialysis. *Br J Anaesth* 2005;94:203–205.
9. Hata R, Matsumoto M, Handa N, et al. Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1994;25:408–412.
10. Metry G, Spittle M, Rahmati S, et al. Online monitoring of cerebral hemodynamics during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:996–1004.
11. Metry G, Wikström B, Valind S, et al. Effect of normalization of hematocrit on brain circulation and metabolism in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:854–863.
12. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: Historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis* 2001;11(Suppl 1):2–8.
13. Hoshino T, Ookawara S, Goto S, et al.: Evaluation of cerebral oxygenation in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2014; 126: 57–61.
14. Østergaard L, Engedal TS, Moreton F, et al. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:302–325.
15. Vita JA, Brennan ML, Gokce N, et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2004;110:1134–1139.
16. Witas A, Rydén M, Carrero JJ, et al. Elevated circulating levels and tissue expression of pentraxin 3 in uremia: A reflection of endothelial dysfunction. *PLoS One* 2013;8:e63493.