

# Krooniline neeruhaigus ja selle mõju kesknärvisüsteemile

Triinu Johanna Lume<sup>1</sup>, Jana Uhlinova<sup>2</sup>, Leelo Järv<sup>2</sup>

Krooniline neeruhaigus (KNH) on defineeritud kui vähemalt kolm kuud kestnud kõrvalekalle neeru normaalsest anatoomiast või funktsioonist ning sel eristatakse glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemise ja albuminuuria esinemise alusel viit raskusastet (1). Maailmas põeb KNHd 8–16% rahvastikust ning selle esinemissagedus on ajas tõusutendentsiga (2). KNH on seotud erinevate patofüsioloogiliste muutustega, nendest tulenevate tüsistuste ja kõrgeenenud suremusega võrreldes üldrahvastikuga. Enamik patsientidest ei sure aga otseselt neerupuudulikkusesse, vaid KNH tüsistustesse. Sagedasemad surmapõhjused KNH puhul on kardiovaskulaarsed tüsistused, sealhulgas insult. KNH suurendab ka teiste kesknärvisüsteemi (KNS) haiguste ja tüsistuste tekke riski ning nende esinemissagedus KNH-patsientide seas on suur. Lisaks insuldile esineb KNH-haigetel sagedamini aju asümptomaatilisi infarkte, ajusisesid hemorraagiaid, kognitiivse võimekuse langust ning aju valgeaine patoloogilisi muutusi. Artiklis on kirjeldatud KNH ja KNSi omavahelisi seoseid ning mehhanisme, mille kaudu häired neerude töös avaldavad mõju peaajule.

## AJU JA NEERU FÜSIOLOOGILISED SEOSSED

Närvisüsteem ja neerud töötavad füsioloogilistes tingimustes koos, säilitades keha normaalset homöostaasi. Näiteks vere osmolaalsuse regulatsioon toimub neuroendokriinsüsteemi ja neerude vahendusel (3). Ajukude on väga tundlik nii vererõhu kõikumistele kui ka elektrolüütide, urea ja hapniku sisalduse muutustele veres ning see näitab, et kesknärvisüsteemi (KNS) töö sõltub tugevalt neerude talitlusest (4).

Nii neerud kui aju on rikkaliku verevarustusega elundid ja neid läbib minutis umbes viiendik südame väljutusmahust (4). Peale selle on aju ja neerud sarnased oma arteriaalsete veresoonte anatoomiliste eripärade poolest. Mõlemas elundis on nn pingesooned (ingl *strain vessels*) – neerus aferentne arteriool ja ajus perforeeriv arteriool. Need on lühikesed arterioolid, mille abil toimub koe verevarustuse regulatsioon (5). Nii neeru kui ka aju iseloomustavad madala vaskulaarse resistentsusega süsteemid ja autoregulatsiooni võime, mis võimaldavad suure mahuga perfusiooni ja tagavad sõltumata vererõhu kõikumistest pideva verevoolu, et säilitada ajus perfusiooni- ja neerus filtratsioonirõhk (2).

Hematoentsefaalbarjäär (HEB) ja neerude glomerulaarfilter on sarnase struktuuri ja

funktsiooniga. HEBi moodustavad veresoonte endoteelirakud, basaalmembraan, peritsüüdid ja astrotsüütide jätked, glomerulaarbarjääri endoteelirakud, basaalmembraan ja podotsüütide jätked (2, 4). Mõlema barjääri funktsioon on kindlate molekulide ja ainete kontrollimatu liikumise takistamine mõlemas suunas ning elundi ja organismi homöostaasi säilitamine. Elundite sarnane struktuur tähendab ka sarnast tundlikkust erinevate kahjustavate tegurite suhtes nagu hüpoperfusioon, isheemilised ja põletikulised faktorid (2).

## NEERU- JA AJUKAHJUSTUSE RISKITEGURID

### Traditsioonilised riskitegurid

Mõlemad elundid sõltuvad tugevalt adekvaatsest verevarustusest ning on seega tundlikud veresooni kahjustavate tegurite suhtes nagu düslipideemia, kõrge vanus, suhkurtõbi, kõrgvererõhktõbi ja suitsetamine (5). Neid nimetatakse nii neeru- kui ka ajukahjustuste traditsioonilisteks riskiteguriteks. On arvatud, et KNH ja neuroloogiliste tüsistuste sageda koosinemine on tingitud ühistest riskiteguritest ja nende mõjust nii neeru kui aju varustavatele arteritele (2).

KNH ise mõjutab ja süvendab traditsiooniliste riskitegurite efekti. Näiteks võib

Eesti Arst 2023;  
102(2):89–95

Saabunud toimetusse:  
06.04.2022  
Avaldamiseks vastu võetud:  
21.04.2022  
Avaldatud internetis:  
23.02.2023

<sup>1</sup> TÜ meditsiiniteaduste valdkonna 6. kursuse üliõpilane,  
<sup>2</sup> Tartu Ülikooli Kliinikumi sisekliinik

Kirjavahetajaautor:  
Triinu Johanna Lume  
triinu.lume@gmail.com

Võtmesõnad:  
krooniline neeruhaigus,  
kesknärvisüsteem,  
neuroloogilised tüsistused

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

KNH-patsientidel kõrgvererõhktõbi olla raskem kui ilma KNHta patsientidel neerupuudulikkuse tagajärjel tekkiva naatriumi retentsiooni tõttu (4). Lisaks käivituvad neerupuudulikkuse korral patoloogilised mehhanismid, mis muudavad veresooneid haavatavamaks isegi väikestele verevarustuse kõikumistele (6). KNH süvendab ka düslipideemiat – proteiinuuria korral on häiritud organismis lipoproteiinide transport ning tõusnud seerumi triglütseriidide, madala ja väga madala tihedusega lipoproteiini (*low density lipoprotein*, LDL, *very low density lipoprotein*, VLDL) partiklite tase ning langenud kõrge tihedusega lipoproteiini (*high density lipoprotein*, HDL) oma (7). See võib olla üheks põhjuseks, miks on leitud, et KNH korral on patsientide veresoonte seinte ateroskleroetilised muutused ulatuslikumad kui ilma KNHta inimestel (2, 3). Peale selle on paljudes uuringutes leitud korrelatsioon

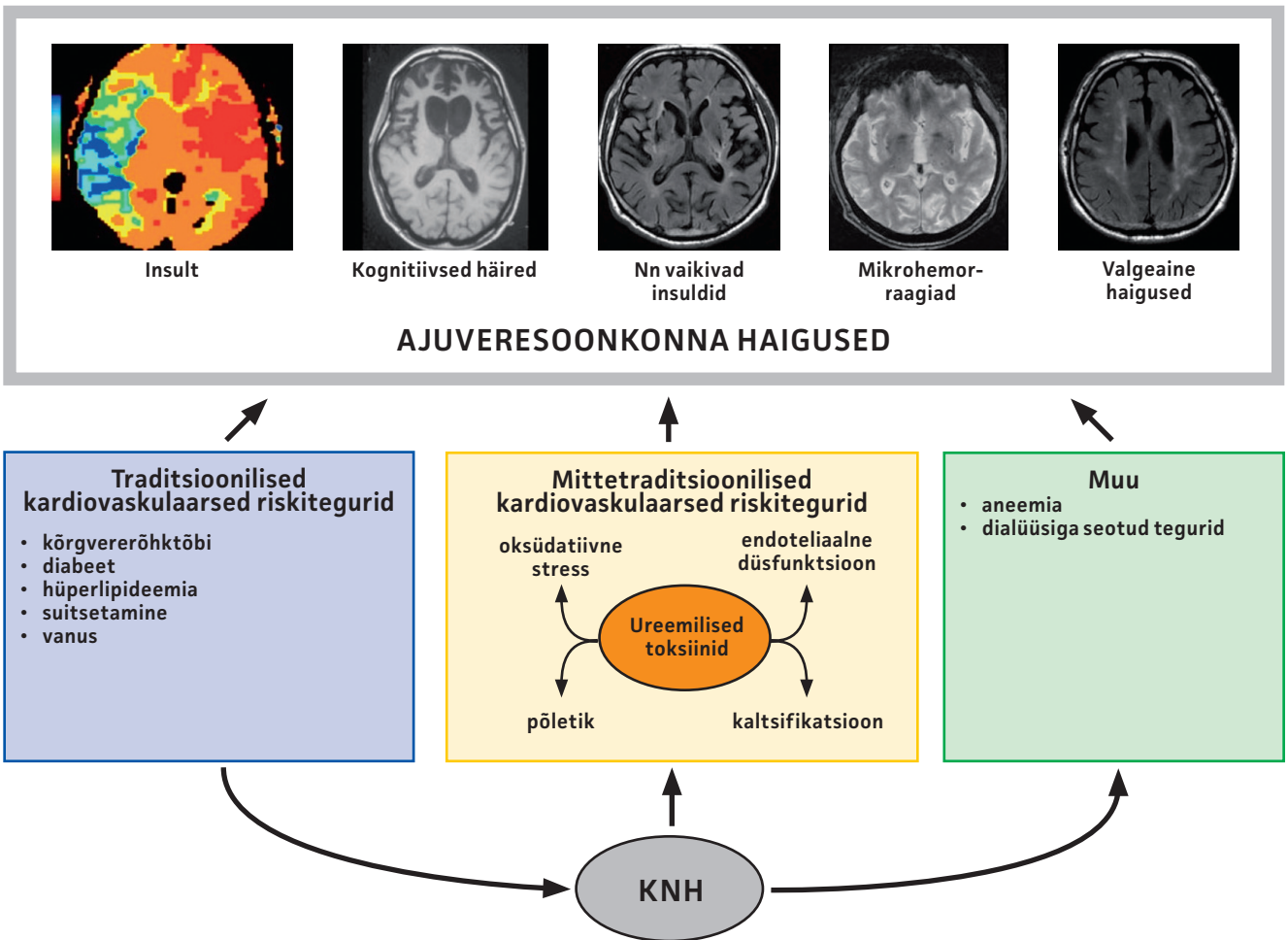
KNH ja kardiovaskulaarsete sündmuste ja/või suremuse vahel isegi siis, kui traditsioonilised riskitegurid kõrvale jätta (2).

## Mittetraditsioonilised riskitegurid

Ainult traditsiooniliste riskiteguritega ei saa aga põhjendada muutusi KNSis, mis toimuvad KNH-patsientidel. KNH korral esineb muid tegureid, mis avaldavad mõju KNSile. Nende hulka kuuluvad ureemilised toksiinid, kaltsiumi ja fosfori ainevahetuse häire, oksüdatiivne stress, põletik ja dialüüsiga seotud tegurid (vt joonis 1) (4).

## Ureemilised toksiinid

Ureemia seisneb valkude katabolismi lõppproduktide nagu uurea ja teiste jääkainete kuhjumises. Kuna need ained põhjustavad ureemilist sündroomi, antakse neile ühine nimetus ureemilised toksiinid. Ureemiline sündroom on neerufunktsiooni progres-



Joonis 1. Neuroloogiliste tüsistuste tekke riskitegurid kroonilise neeruhaiguse (KNH) patsientidel. Modifitseeritud Chilloni jt (9) alusel.

siivse langusega seotud seisund, mida iseloomustab mitmete organismi bioloogiliste ja füsioloogiliste funktsioonide häirumine, mis põhjustab kompleksset ja varieeruvat sümptomatoloogiat (8).

Ureemilised toksiinid, mis neerupuudulikkuse korral kuhjuvad, põhjustavad tserebrovaskulaarseid haigusi ja avaldavad mõju kognitiivsetele funktsioonidele. Otsesteks mõjudeks on näiteks ureemiline entsefalopaatia, mida iseloomustab ärritatus, tähelepanuvaegus, vaimse seisundi muutused, raskematel juhtudel krampid või surm (3). Peale selle põhjustavad ureemilised toksiinid HEBi düsfunktsiooni: nii KNH loomudelitel kui ka KNH-patsientide aju radioloogilistel uuringul on leitud HEBi terviklikkuse kadu. See tähendab, et läbi HEBi võivad perivaskulaarsetesse kudedesse lekkida vedelik, valgud ja muud plasma koostises ringlevad molekulid, mis põhjustavad turset, arteriolaarset jäigastumist ning häirivad aju veresoonte vasodilatatsiooni ja ajukoe oksügenisatsiooni (2). Lisaks aktiveerivad ureemilised toksiinid ka ise makrofaage ja soodustavad põletikutsütokiinide vabanemist, põhjustades kognitiivse düsfunktsiooni ning neurodegeneratsiooni kujunemist läbi mikroglia rakkude ning astrotsüütide kahjustamise (6).

Kaudsed mõjutused hõlmavad endas oksüdatiivse stressi, põletiku, endoteeliaalse düsfunktsiooni ja veresoonte lubjastumise esilekutsumist (9). Uurea kuhjumisel muundatakse osa uureast tsüanaadiks, mis mõjutab karbamüleerimise teel valkude ja muude molekulide struktuuri ja funktsiooni. On näidatud, et karbamüleeritud valkude suurem kontsentratsioon organismis korreleerub endoteelirakkude surma ja veresoone seina silelihasrakkude proliferatsiooni suurenemisega. Lisaks on suurenenud monotsüütide adhesioon veresoonte seintele ning seega on häiritud endoteeli paranemisvõime. Arteriaalsetes endoteelirakkudes on näidatud uurea mõjul reaktiivsete hapnikuradikaalide vabanemist ja muude proinflammatoorsete ja proaterogeensete protsesside aktivatsiooni (10). Ureemilised toksiinid põhjustavad ka elastolüütiliste ensüümide kontsentratsiooni tõusu, mis viib arterite elastsuse kaole (4). Seega kahjustavad ureemilised toksiinid organismi veresooni, soodustades ateroskleroosi, mistõttu suureneb isheemiliste tüsistuste tekke risk peaaegu tasandil

(11). Ateroskleroos on ülekaalukalt kõige levinum aju varustavate ekstra- ja intrakraniaalsete arterite haiguste etioloogiline faktor, põhjustades veresoonte ahenemist ja obstruktsiooni, millele võib lisanduda tromboos. Tromboos on peamine isheemilise insuldi põhjus (12).

Peale selle on näidatud, et ureemia tingimustes on häiritud ka trombotsüütide funktsioon, mis seisneb nende vähenenud adhesioonis ja aktivatsioonis. Ureemia tingimustes on häiritud nii von Willebrandi faktori kui ka fibrinogeeni seostumine trombotsüütide pinnal asuva glükoproteiinretseptori GpIIb/IIIa-ga. Lisaks on mõjutatud rakkude motiilsus ja sekretoorne funktsioon. Need muutused suurendavad hemorraagilise insuldi ja ajusiseste verejooksude tekke riski (2).

Kokkuvõttes on leitud, et patsientidel, kelle vereringes on ureemiliste toksiinide tase kõrgem, on kardiovaskulaarse surma risk suurem (2).

#### Kaltsiumi ja fosfori ainevahetuse häire

Teiseks palju uuritud riskiteguriks on kaltsiumi ja fosfori häirunud ainevahetus. KNH-patsientidel väheneb fosfaadi eritus ja kaltsiumi reabsorptsioon, mille tulemusena tekivad hüperfosfateemia ja hüpokaltseemia (2). Hüperfosfateemia põhjustab otseselt veresoonte lubjastuste teket, kutsudes esile veresoonte silelihasrakkude fenotüübilise muutuse osteogeenseteks rakkudeks, soodustades veresoonte seina silelihasrakkude apoptoosi ning inhibeerides angiotensiini konverteeriva ensüüm II tööd. See ensüüm katalüüsib angiotensiin II hüdrolyüsi angiotensiiniks ning tema inhibitsioon soodustab angiotensiin II ja seega aldosterooni taseme tõusu. Kõik need protsessid kokku viivad ateroskleroosi ning arterioskleroosi kujunemise ning süvenemiseni (13).

Kaltsiumi ja fosfori ainevahetuse häire tagajärjel kujuneb ka niinimetatud luu ja mineraalide haigus (ingl *chronic kidney disease mineral and bone disease*), mille korral intensiivistub kaltsiumi kontsentratsiooni suurendamiseks osteoklastide töö ehk luukoe resorptsioon (2). Luukoest vabanev kaltsium võib soodustada selle ladestumist skeletiväliselt, muu hulgas veresoonte seintesse. Sellise mehhanismiga kujunevad vaskulaarsed kaltsifikatsioonid (13). Kaltsifikatsiooni kliinilised tagajärjed sõltuvad lubjas-

tuse paiknemisest veresoone seina kihtide suhtes ja haaratud veresoonte varustuselast. *Intima's* asuv protsess võib viia veresoone stenoosi, trombi tekke ja varustatava ala isheemiani, seevastu *media* kihti või ringjalt kogu veresoone seina haarav kaltsifikatsioon võib viia vähenenud venitatavuse ja häiritud vasodilatatsioonini (14).

## Oksüdatiivne stress ja põletik

Oksüdatiivse stressi kujunemine KNH-patsientidel on tingitud proinflammatoorsete molekulide vähenenud kliirensist, põletikumediaatorite suurenenud produktsioonist ning antioksidantide langenus tasemest (15). Nimelt on neer üks olulisemaid antioksidantsete ensüümide tootjaid organismis. Neerupuudulikkuse korral väheneb nende ensüümide süntees ja ülekaalu saavutavad pro-oksüdandid (2). Lisaks kutsuvad küllaltki ulatuslikult oksüdatiivse stressi esile ka ureemilised toksiinid. Oksüdatiivne stress soodustab endoteeli funktsiooni häirumist, põletikku ja aterogeneesi (16).

KNH korral esineb organismis ka pidev põletikufool. Seda tõestab tõsiasi, et KNH-patsientide veres on erinevad proinflammatoorsed molekulid nagu interleukiin 6 (IL-6), tuumornekroosifaktor  $\alpha$ , osteoprotegeriin ja C-reaktiivne valk suurema kontsentratsiooniga kui tervetel inimestel (6). Dialüüsravil olevatel patsientidel on eriti suur tõenäosus kroonilise põletiku kujunemiseks tingituna eksogeensetest faktoritest nagu dialüüsimembraanid ja tsentraalveenikateetrid. On näidatud, et kõrgem IL-6 tase on seotud suurema suremusega dialüüsravil olevate haigete seas (2, 17). Nii oksüdatiivne stress kui ka krooniline põletikukeskkond soodustavad arterio- ja ateroskleroosi kujunemist ning seega suurendavad kardiovaskulaarsete sündmuste ja ajukahjustuste tekke riski.

## Hemodialüüsiga seotud tegurid

Lisaks KNH korral esinevatele patoloogilistele muutustele organismis on KNSi kahjustuste tekkes oma roll ka iatrogeensetel sekkumistel, peamiselt hemodialüüsil (HD) (9). Nimelt seostatakse dialüüsi alustamist kõrgeenenud insuldiriskiga: on näidatud, et insuldi esinemissagedus suurenes vanemaalistel patsientidel ühe kuu jooksul HD alustamisest ning säilis kogu ravil olemise perioodi vältel suuremana võrreldes ravielse ajaga (18). Insuldirisk on HDd saavatel

patsientidel kaheksa kuni kümme korda suurem kui üldrahvastikus, lisaks esineb neil sagedamini väikeste soonte haigust, kognitiivse võimekuse halvenemist ja ajuatroofiat (5). Asümptomaatiliste ajuinfarktide levimus on dialüüsravil olevatel patsientidel võrreldes samaealiste ja -sooliste kontrollrühma uuritavatega neli kuni viis korda kõrgem (9). On leitud, et mida pikemat aega on patsient HD-ravil, seda rohkem esineb isheemiast tingitud aju valgeaine kahjustusi ja ajukoe atroofilisi muutusi (18, 19).

On palju mehhanisme, mille kaudu HD põhjustab neuroloogilisi kahjustusi. Nendeks on aju vähenenud perfusioon, vedeliku, elektrolüütide, ureemiliste toksiinide ja vesilahustuvate ravimite kontsentratsiooni kõikumine seerumis, gaasiemboolid ja anti-koagulatsioonravi (9). Vere kokkupuude dialüüsiaparaadi filtritega kutsub esile komplemendi ning hüübimiskaskaadi aktivatsiooni ning seega kroonilise põletikukeskkonna tekke (20). Peritoneaaldialüüsi puhul on suuremat insuldiriski seostatud halvasti kontrollitud vedelikubilansiga (9).

Lõppstaadiumi neerupuudulikkusega patsientide aju hapnikuga varustus on aneemia tõttu häiritud ning HD ajal väheneb aju verevool veelgi, keskmiselt 7–22% võrra (5). Aju perfusioonihäire tekke põhjuseks on välja pakutud niinimetatud „vastupidise urea hüpoteesi“ (ingl *reverse urea hypothesis*), mis põhineb asjaolul, et HD eemaldab ureat kiiremini verest kui KNSist (ajust ja liikvorist). Urea kontsentratsioonigradiendi muutus hõlbustab vee liikumist aju ning see tõstab intrakraniaalset rõhku ja võib tekitada ajuturset ning dialüüsi düsekviliibrumi sündroomi (ingl *dialysis disequilibrium syndrome*), mis on haruldane, kuid tõsine hemodialüüsravi neuroloogiline tüsistus. Hemodialüüsiaegne hüpotsensioon esineb umbes 17% dialüüsiseansside ajal ning on seotud suurema suremusega ning kognitiivse võimekuse vähenemisega (5).

## KROONILISE NEERUHAIGUSE NEUROLOOGILISED TÜSISTUSED

### Insult

KNSi tüsistused ei ole seotud ainult raske või lõppstaadiumi neeruhaigusega, risk nende tekkeks esineb juba ka kerge ja mõõduka neerupuudulikkuse korral (6, 9). Üks sagedasemaid ning tõsisemaid KNH tüsistusi on

insult, mis on KNH-patsientide seas kolmas kõige sagedasem surmapõhjus (4). Ühe aasta insuldi esinemissagedus KNH-patsientidel on 9,6%, HD-ravil olevate haigete seas 15,1%, samas ilma KNHta patsientidel 2,6% (3).

Metaanalüüsis, mis hõlmas üle kahe miljoni patsiendi, leiti tugev korrelatsioon neerufunktsiooni vähenemise ning suurenenud insuldiriski vahel. Uuring näitas, et glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (*glomerular filtration rate*, GFR) vähenemine 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ja albuminuuria suurenemine 25 mg/mmol võrra suurendab insuldiriski vastavalt 7% ja 10% võrra (21). Kümne kohortuuringu põhjal, mis hõlmas enam kui 140 000 patsienti, oli proteinuuriaga patsientidel insuldi tekke risk 71% suurem kui proteinuuriata patsientidel (22). Fukuoka insuldiregistri mitut keskust hõlmanud uuringus, milles vaadeldi ligi 4000 esmakordse isheemilise insuldiga patsienti, leiti statistilise analüüsi käigus, kus eemaldati segavad tegurid nagu vanus, insuldiskoor, emboli päritolu, vererõhk hospitaliseerimisel, hüpertensiooni ja diabeedi esinemine, trombolüütilise ravi saamine ja infektsioosete komplikatsioonide esinemine, et KNH-patsientidel esines keskmiselt 138% suurem risk haiglas suremiseks (23). Lisaks on leitud seos KNH ja ulatuslikuma neuroloogilise defitsiidi ja halvema funktsionaalse tulemusega pärast insulti (24, 25).

Üle 700 000 patsiendi hõlmanud metaanalüüsis leiti, et KNH-patsiendid said väiksema tõenäosusega tõendus põhjal ravi nagu trombolüüs- ja antiagregantiravi kui ilma KNHta patsiendid. Lisaks määrati ja soovitati KNH-patsientidele vähem ka sekundaarseks preventsooniks olulisi meetmeid nagu statiinide tarvitamine ja suitsetamisest loobumine (26). Enamikust juhuslikustatud kontrolluuringutest, milles on käsitletud antiagregante ja trombolüüsiravi, on raske neerupuudulikkusega patsiendid välja jäetud, mistõttu on informatsioon nende ravimeetodite efektiivsuse ja ohutuse kohta KNH-patsientidel puudulik (25).

Seega võib kokkuvõttes öelda, et KNH tõstab tugevalt insuldiriski, ägestab insuldi kulgu ning piirab raviks ja sekundaarseks preventsooniks olemasolevate terapeutiliste võimaluste rakendamist. Selle tulemusena on KNH-patsientide insuldid sageli ulatuslikumad ja raskemad, lõpevad sagedamini surmaga ning KNH-patsientide

ravi kaugtulemused on kehvemad kui ilma KNHta patsientidel (2, 6).

### Ajusised hemorraagiad

Nii mikro- kui makroverevalandused ajus on KNH-patsientide populatsioonis sage tüsistus ning on näidatud seost vähenenud GFRi ja mikrohemorraagiade esinemise vahel. Sageli ennustab mikrohemorraagia(te) esinemine tulevikus suurema ajusise hemorraagia (AH) tekkimist (4). Veritsuste patogeneesis omavad rolli mineraalide ja luu metabolismi kõrvalekalded: kõrgemat fosfaatide kontsentratsiooni veres on seostatud AH suurenenud riskiga (2). Lisaks on leitud, et patsientidel, kelle GFR on madalam kui 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, on ajuverejooks keskmiselt kolm korda suurema mahuga. Seda soodustavad näiteks ureemias tingitud trombotsüütide düsfunktsioon ja antikoagulaatoriravi hemodialüüsil olevatel patsientidel (24). Lisaks on näidatud, et äge AH on KNH prognoosi halvendav tegur. Raske neerupuudulikkusega patsientidel on raske puude tekke risk 90 päeva jooksul pärast hemorraagiat suurem ning suremus AHsse on võrreldes normaalse neerufunktsiooniga inimestega neli korda suurem (2, 24).

### Kognitiivse võimekuse halvenemine

Kognitiivse võimekuse häire on seisund, mille korral on häiritud üks või mitu aju kortikaalset funktsiooni nagu mälu, mõtlemine, arusaamine, keskendumine või õppimisvõime. Kognitiivsete funktsioonide häire võib ulatuda kergest kognitiivse võimekuse vähenemisest dementsuseni ehk vaimse seisundini, mille korral kognitiivne võimekus on ebapiisav iseseisvaks toimetulekuks. Madal GFR ja albuminuuria on mõlemad kognitiivse düsfunktsiooni tekke riskitegurid (27).

Kerge kognitiivse võimekuse vähenemine esineb 60–84aastastest inimestest umbes 7%-l, KNH-patsientidel on aga levimus 10–40% (27). Uuringud näitavad, et esineb seos neerufunktsiooni ja kognitiivse võimekuse vahel (3). Nimelt põhjustab GFRi langus 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> võrra 11% suuruse kognitiivse düsfunktsiooni levimuse suurenemise (2). HD-l olevate patsientide seas on kognitiivsete häirete levimus lausa 70% ning dementsuse esinemissagedus kaheksa korda suurem võrreldes üldrahvastikuga (2, 28).

Praegu on levinud hüpotees, et KNH-patsientidel põhjustab kognitiivseid häireid

aju ebanormaalne verevarustus (29). Näiteks on põhjuseks pakutud subkliinilist väikeste soonte haigust, kuna KNH-patsientidel esinevale kognitiivse võimekuse halvenemisele on iseloomulik tähelepanu, info töötlemise ja plaanide tegemise puudulik võime. Selline kognitiivse düsfunktsiooni profiil on iseloomulik just vaskulaarsele dementsusele. Väikeste soonte haiguse korral esineb krooniliselt ajukoe kerge isheemia (2, 4). Transkraniaalsed Doppleri ultraheliuuringud on näidanud seost aju hemodünaamiliste häirete ja kognitiivse võimekuse halvenemise vahel (2).

Ajukoe hüpopperfusioon võib põhjustada hüpoksiast tingitud muutusi ajurakkudes. Nimelt esineb ajurakkudel müokardirakkudega analoogiline nn oimetu (ingl *stunned*) seisund, mis on pärast isheemiat esinev funktsioonihäire, mille korral taastub normaalne seisund ja funktsioon viivitusega pärast reperfusiooni. Kui oimetu müokardi puhul esineb südamelihase kontraktsioonihäire, siis KNH-patsientidel on täheldatud dialüüsiseansi ajal kognitiivse düsfunktsiooni teket. Pole lõplikult selge, kas kognitiivse võimekuse vähenemine on täielikult tagasipöörduv, kuna on näidatud, et dialüüsravi jätkamisega seonduvalt kognitiivne staatus patsientidel progresseeruvalt väheneb, samas neerusiiriku saanud patsientidel kognitiivne võimekus taastub (5).

## Haruldased neuroloogilised tüsistused KNH puhul

Peale insuldi esineb KNH-patsientidel ka teisi, vähemate kliiniliste sümptomitega või koguni subkliinilisi KNSi kahjustusi. Nendeks on näiteks vaskulaarne leukoentsefalopaatia, asümptomaatilised ajuinfarktid ja düsekvilibriumi sündroom (3, 5).

Vaskulaarne leukoentsefalopaatia on aju valgeaine patoloogiline seisund, mis arvatakse olevat tingitud ajukoe verevarustuse häiretest sügaval asetsevaid ajustruktuure varustavates arterioolides. Tavaliselt on tegu periventrikulaarsete kolletega, mida iseloomustab neuronite kadu, demüelinisatsioon ja gliosis ning neid on võimalik tuvastada magnetresonants-tomograafiaal. Vaskulaarse leukoentsefalopaatia esinemine on samuti seotud insuldi ja dementsuse suurenenud tekkeriskiga. KNH-patsientidel on vaskulaarse leukoentsefalopaatia levimus suur (3).

Asümptomaatilised ehk nn vaikivad insuldid (ingl *silent* või *covert stroke*) on ajukoe infarktid, mida on võimalik tuvastada ainult radioloogilisel uuringul ning millega ei kaasne insuldi ega transitoorse isheemilise ataki kliinilist pilti. Uuringute põhjal on risk asümptomaatilise insuldi tekkeks KNH-patsientidel kolm korda suurem kui tavarahvastikus ning KNH-patsientidest esineb asümptomaatilisi infarktkoldeid umbes kolmandikul (9, 30).

Dialüüsi ajal võib esineda düsekvilibriumi sündroom, mis väljendub neuroloogiliste sümptomite kompleksina: peavalu, iiveldus, nägemishäired ning rahutus, mis võib progresseeruda somnolentsuseks, segasuseks või maaniaks. Kerged sümptomid on üldiselt iseparanevad, kuid raskema seisundi korral võivad kujuneda ka krambid, stuupor, kooma või surm (31).

## KOKKUVÕTE

KNH on iseseisev riskitegur KNSi tüsistuste tekkeks. KNH seos insuldi tekke ja kognitiivse võimekuse halvenemisega on tõestatud paljudes teadustöodes. KNH raskendab insuldi kulgu ja piirab raviks ning sekundaarseks preventsooniks olemasolevate terapeutiliste võimaluste rakendamist. Selle tulemusena on KNH-patsientide insuldid sageli ulatuslikumad ja halvema prognoosiga kui KNHta inimestel. KNH-patsientidel esineb sagedamini ka muid neuroloogilisi tüsistusi nagu ajusisesed verejooksud, asümptomaatilised insuldid ja vaskulaarne leukoentsefalopaatia. Seega võib järeldada, et neerud ja peaaju on omavahel tihedalt seotud ning KNH mõju KNSile ei tohi alahinnata, eriti arvestades fakti, et KNH levimus maailmas on kasvutrendis ja insult on sage surmapõhjus KNH-patsientide seas. KNH-patsientide suurem insuldirisk ei ole seletatav vaid traditsiooniliste kardiovaskulaarsete riskiteguritega nagu vanus, sugu, suitsetamine, hüpertensioon, diabeet ja düslipideemia. Uuringute andmetel mängivad rolli ka muud, KNH-le omased spetsiifilised tegurid nagu ureemilised toksiinid, kaltsiumi ja fosfori ainevahetuse häire, oksüdatiivne stress, põletik ja dialüüsravi. Kõik need tegurid kahjustavad organismi veresooni ning soodustavad arterio- ja ateroskleroosi teket, mis omakorda suurendab neuroloogiliste ja kardiovaskulaarsete tüsistuste tekke riski.

SUMMARY

**Chronic kidney disease and its effects on the central nervous system**

Triinu Johanna Lume<sup>1</sup>, Jana Uhlino<sup>2</sup>, Leelo Järv<sup>2</sup>

Chronic kidney disease (CKD) is an independent risk factor for complications of the central nervous system (CNS). It is well established that CKD is associated with a significantly increased risk of stroke and cognitive impairment. CKD exacerbates stroke pathogenesis and limits the use of available therapeutic methods for treatment and secondary prevention. As a result, strokes in patients with CKD are often more extensive and fatal than in those without CKD. Patients with CKD also have higher incidence of other neurological complications such as intracerebral haemorrhage, covert strokes and leukoaraiosis. Thus, it can be concluded that renal dysfunction has serious consequences for the CNS that should not be underestimated, especially given that the prevalence of CKD is increasing worldwide and that stroke is a common cause of death among CKD patients. The higher risk of stroke in CKD patients cannot be explained by the presence of traditional cardiovascular risk factors such as age, sex, smoking, hypertension, diabetes and dyslipidaemia alone. Other factors specific to CKD, such as uremic toxins, disorders of calcium and phosphorus metabolism, oxidative stress, inflammation and receiving treatment with dialysis, have also been shown to play a role. All of these factors damage the blood vessels of the body and contribute to the development of arterio- and atherosclerosis, which in turn increase the risk of developing neurological and cardiovascular complications.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Kidney Disease | Improving Global Outcomes (KDIGO). 2012 Clinical Practice Guideline For The Evaluation And Management Of Chronic Kidney Disease. 2013, [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).
2. Kelly D, Rothwell PM. Disentangling the multiple links between renal dysfunction and cerebrovascular disease. *Neurol Neurosurg Psychiatr* 2020;91:88–97.
3. Tanaka S, Okusa MD. Crosstalk between the nervous system and the kidney. *Kidney Int* 2020;97:466–76.

4. Hanna RM, Ferrey A, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. Renal-cerebral pathophysiology: the interplay between chronic kidney disease and cerebrovascular disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021;30:105461
5. Sprick JD, Nocera JR, Hajjar I, O'Neill WC, Bailey J, Park J. Cerebral blood flow regulation in end-stage kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;319:F782–91.
6. Chelluboina B, Vemuganti R. Chronic kidney disease in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019;39:1893–905.
7. Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2003;63:1964–76.
8. Vanholder R, Glorieux G, De Smet R, Lameire N; European Uremic Toxin Work Group. New insights in uremic toxins. *Kidney Int Suppl* 2003;84:S6–10.
9. Chillon JM, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1606–14.
10. Ok E, Basnakan AG, Apostolov EO, Barri YM, Shah SV. Carbamylated low-density lipoprotein induces death of endothelial cells: a link to atherosclerosis in patients with kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:173.
11. Massy ZA, Barreto DV, Barreto FC, Vanholder R. Uraemic toxins for consideration by the cardiologist—Beyond traditional and non-traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2010;211:381–3.
12. Caplan LR. *Stroke: A Clinical Approach*. 4th ed., Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
13. Lu KC, Wu CC, Yen JF, Liu WC. Vascular calcification and renal bone disorders. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:637065.
14. Chen NX, Moe SM. Vascular calcification: pathophysiology and risk factors. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:228–37.
15. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:469–76.
16. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002;62:1524–38.
17. Bologna RM, Levine DM, Parker TS, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:107–14.
18. Polinder-Bos HA, Vázquez García D, Kuipers J, et al. Hemodialysis induces an acute decline in cerebral blood flow in elderly Patients. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:1317–25.
19. Prohovnik I, Post J, Uribarri J, Lee H, Sandu O, Langhoff E. Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1861–9.
20. MacEwen C, Watkinson P, Tarassenko L, Pugh C. Cerebral ischemia during hemodialysis—finding the signal in the noise. *Semin Dial* 2018;31:199–203.
21. Masson P, Webster AC, Hong M, et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1162–9.
22. Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, et al. Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis* 2009;53:417–25.
23. Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, et al. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology* 2012;78:1909–15.
24. Ghoshal S, Freedman BI. Mechanisms of stroke in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2019;50:229–39.
25. Johansen KL, Garimella PS, Hicks CW, et al. Central and peripheral arterial diseases in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2021;100:35–48.
26. Ovbiagele B, Schwamm LH, Smith EE, et al. Patterns of care quality and prognosis among hospitalized ischemic stroke patients with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000905.
27. Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive impairment in CKD: pathophysiology, management, and prevention. *Am J Kidney Dis* 2019;74:782–90.
28. Kuo YT, Li CY, Sung JM, et al. Risk of dementia in patients with end-stage renal disease under maintenance dialysis—a nationwide population-based study with consideration of competing risk of mortality. *Alz Res Therapy* 2019;11:31.
29. Choi B, Crouzet C, Lau WL, Cribbs DH, Fisher MJ. Cerebral blood flow in chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021;30:105702.
30. Shima H, Ishimura E, Naganuma T, et al. Decreased kidney function is a significant factor associated with silent cerebral infarction and periventricular hyperintensities. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:430–8.
31. Arieff AI. Dialysis disequilibrium syndrome: current concepts on pathogenesis and prevention. *Kidney Int* 1994;45:629–35.

<sup>1</sup> student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia, <sup>2</sup> Tartu University Hospital, Internal Medicine Clinic

Correspondence to: Triinu Johanna Lume [triinu.lume@gmail.com](mailto:triinu.lume@gmail.com)

Keywords: chronic kidney disease, central nervous system, neurological complications