

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



HABILITAČNÍ PRÁCE

MUDr. Tomáš Grus, Ph.D.

II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie

Praha, 2017

# **Ovlivnění průchodnosti infrainguinálních cévních rekonstrukcí**

Obor Chirurgie

MUDr. Tomáš Grus, Ph.D.

II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN

U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

tel.: 224962784, e-mail: [tgrus@seznam.cz](mailto:tgrus@seznam.cz)

### *Poděkování*

Poděkování patří mému učiteli a vedoucímu práce Prof. MUDr. Jaroslavu Lindnerovi, CSc., za cenné podněty při jejím vzniku a podporu výzkumného projektu. Dále děkuji doc. MUDr. Vilému Rohnovi, CSc. za předávání dovedností v oboru a odbornou pomoc. Doc. MUDr. Milanu Krajíčkovi, DrSc. patří můj dík za odbornou spolupráci při řešení projektu, který byl součástí grantu IGA MZ. Tato práce vznikala za přispění dalších kolegů z II. chirurgické kliniky VFN a 1. LF UK pod vedením Prof. MUDr. Jaroslava Lindnera, CSc., kolegů z ČVUT z katedry hydrodynamiky, zejména pak ing. Jana Matěchy, Ph.D. a kolegům z Fyziologického ústavu 1. LF UK pod vedením prof. MUDr. Otomara Kittnara, CSc., MBA, a kolegy MUDr. Mikuláše Mlčka, Ph.D. Velkou oporou v přípravě habilitační práce byl Prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc., přednosta IV. interní kliniky VFN a 1. LF UK. V neposlední řadě patří můj velký dík mé rodině za podporu při vědecké práci.

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem tuto habilitační práci vypracoval samostatně a uvedl všechny zdroje v ní použité.

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

V Praze dne 14. 2. 2017

MUDr. Tomáš Grus, Ph.D.

## Abstrakt

U pacientů s kritickou končetinovou ischémií a nehojícími se defekty měkkých tkání ischemické etiologie je revaskularizace pomocí bypassu často poslední možností, jak se vyhnout amputaci. Průchodnost infrainguniálních cévních rekonstrukcí lze ovlivnit řadou faktorů již při jejich provádění s ohledem na optimalizaci jejich geometrie stran parametrů ovlivňující průtok anastomózou. V naší práci jsme prozkoumali řadu aspektů ovlivňující průchodnost infrainguinálních tepenných rekonstrukcí jak v in-vitro pokusu pomocí simulace, tak i v klinických studiích, které vycházely z retrospektivního hodnocení dat operovaných pacientů.

V *in vitro* modelu distální end-to-side anastomózy jsme prokázali, že pokud je šíře bypassu menší než průměr cílové tepny, dochází k hemodynamickým změnám, u nichž byla prokázána souvislost s rozvojem intimální hyperplázie, která je nejčastější příčinou selhání rekonstrukce v prvním až druhém roce po operaci. Jedná se zejména o rozsah pohybu stagnačního bodu na dně anastomózy a zvětšení oblastí turbulentního, ale i zpomaleného proudění a stagnace. Tyto změny jsme charakterizovali pomocí smykového napětí a dalších odvozených parametrů. Charakter proudění se přibližuje laminárnímu, pokud je vnitřní průměr bypassu stejný nebo mírně větší než je kalibr cílové tepny. Podobný efekt má i snížení úhlu anastomózy.

Na souboru pacientů, u kterých byl proveden distální femoropopliteální bypass, jsme prokázali lepší primární a asistovanou průchodnost v prvních 20 měsících po operaci, pokud byl bypass veden dorzálně za kolenem paralelně s nervově-cévním svazkem v porovnání s uložením bypassu na mediální straně kolene. Domníváme se proto, že ačkoliv je tunelizace graftu interkondylárně technicky náročnější a více náchylná ke vzniku technické chyby (např. riziko poranění venózních plexů), tak by měla být preferována. Jedním z vysvětlení pro lepší

průchodnost je fakt, že pokud bypass probíhá interkondylárně, probíhá i paralelně s *a. poplitea* a anastomózu lze konstruovat pod menším úhlem na rozdíl od mediálního průběhu, kdy bypass přichází k *a. poplitea* z větší vzdálenosti.

V další části práce jsme porovnali jednoduchý a větvený krurální bypass. Náš předpoklad zlepšení průchodnosti bypassu a záchrany končetiny tím, že zvětšíme výtokovou oblast a tím i tok společnou částí bypassu, která tvoří jeho nejdelší část, se neprokázal. Ačkoliv vytvořením postranního raménka zvětšíme výtokovou oblast a tím i průtok společnou částí bypassu, je tato výhoda nejspíše mitigována přítomností další anastomózy. Ukázali jsme, že lepší průchodnost u jednoduchých (nevětvených) bypassů dosahujeme při jejich napojení na *a. tibialis posterior* nebo na *a. fibularis*.

# Obsah

Obsah.....	3
Seznam použitých zkratk.....	6
1 Úvod do problematiky .....	7
1.1 Ischemická choroba dolních končetin .....	7
1.2 Infrainguinální cévní rekonstrukce .....	9
1.3 Infrainguinální stenózy a uzávěry.....	9
1.4 Faktory ovlivňující zachování průchodnosti .....	12
1.5 Patofyziologie cévní stěny .....	13
2 Práce zaměřené na ovlivnění průchodnosti infrainguinálních cévních rekonstrukcí.....	23
2.1 Vliv průměru bypassu na hemodynamiku v oblasti distální anastomózy .....	23
2.1.1 Úvod.....	23
2.1.2 Metodika.....	24
2.1.3 Výsledky.....	27
2.1.4 Diskuse .....	34
2.1.5 Závěr.....	36
2.2 Vliv uložení distálního protetického femoropopliteálního bypassu .....	37
2.2.1 Úvod.....	37
2.2.2 Metodika.....	38
2.2.3 Výsledky.....	45

2.2.4	Diskuse .....	48
2.2.5	Závěr.....	49
2.3	Větvený krurální bypass .....	50
2.3.1	Úvod.....	50
2.3.2	Metodika.....	52
2.3.3	Výsledky.....	58
2.3.4	Diskuse .....	64
2.3.5	Závěr.....	66
3	Závěr a přínos pro klinickou praxi.....	67
4	Literatura.....	69
5	Práce autora.....	84
5.1	Články s IF ve vztahu k habilitační práci .....	84
5.2	Články bez IF ve vztahu k habilitační práci .....	85
5.3	Granty ve vztahu k habilitační práci.....	85
5.4	Přednášky a postery ve vztahu k habilitační práci.....	86
5.5	Články s IF bez vztahu k habilitační práci .....	87
5.6	Články ostatní bez vztahu k habilitační práci.....	89
5.7	Účast autora na grantech a projektech bez vztahu k habilitační práci.....	91
5.8	Přednášky a postery bez vztahu k habilitační práci.....	92
5.9	Přednášky typu „invited speaker“ .....	96
5.9.1	Zahraniční.....	96
5.9.2	Tuzemské .....	96



5.10	Kapitoly v monografii .....	98
5.11	Postery .....	98
6	Články in extenso.....	100
6.1	The ratio of diameters between the target artery and the bypass modifies hemodynamic parameters related to intimal hyperplasia in the distal end-to-side anastomosis	
6.2	The influence of the anastomosis angle on the hemodynamics in the distal anastomosis in the infrainguinal bypass: an in-vitro study	
6.3	The Anastomosis Angle is a Key to Improved Long-Term Patency of the Proximal Femoropopliteal Bypass	
6.4	Branched crural bypass has no advantage over simple crural bypass in the treatment of peripheral arterial disease	
6.5	Intercondylar Route of Prosthetic Infragenicular Femoropopliteal Bypass Has Better Primary, Assisted, and Secondary Patency but Not Limb Salvage Rate Compared to the Medial Route	

## Seznam použitých zkratek

Zkratka	Význam
ADP	a. dorsalis pedis
AP	a. poplitea
ATP	a. tibialis post.
DSA	digitální subtrakční angiografie
eNO	endoteliální oxid dusnatý
FP	femoropopliteální
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
IQR	interkvartilové rozpětí (25. – 75. percentil)
NO	oxid dusnatý
OSI	index oscilačního smykového napětí
PIV	particle image velocimetry
PTFE	polytetrafluorethylen
VSM	v. saphena magna
VSP	v. saphena parva
WSS	smykové napětí na stěně (wall shear stress)
WSSG	prostorový gradient WSS
WSST	časový gradient WSS

# 1 Úvod do problematiky

## 1.1 Ischemická choroba dolních končetin

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) je způsobena zúžením nebo uzávěrem periferní tepny, nejčastěji na podkladě aterosklerózy, která postupně vede k redukci průtočného lumen, a tím ke zhoršení perfúze distálních částí končetiny. Prevalence tohoto onemocnění s věkem stoupá. Ve věku pod 60 let se pohybuje kolem 3 %, ale u populace starší 75 let dosahuje až 20 %. Muži jsou postiženi častěji a závažněji než ženy (1-3) a u obou pohlaví převažují asymptomatické formy ICHDK nad symptomatickými v poměru 3-4 : 1 (4). Vzhledem k prodlužujícímu se věku populace se předpokládá nárůst nemocných s ICHDK včetně nemocných s kritickými formami ICHDK. Obzvláště u této skupiny nemocných je nutná včasná a dostatečná revaskularizace končetiny, abychom předešli riziku následné vysoké amputace spojené s invalidizací a vysokou mortalitou. Na druhou stranu tato skupina často polymorbidních jedinců (diabetes, arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, renální selhání, atd.) má jen omezené funkční rezervy, a proto je riziková k rozsáhlým operačním revaskularizačním zákrokům. Z těchto důvodů se stále více do popředí dostávají hybridní operační výkony kombinující chirurgickou a endovaskulární léčbu (5-7). Je však nutné si uvědomit, že každý operační výkon, ať v podobě chirurgické, tak v podobě endovaskulární léčby, je však zatížen nejen rizikem pozdního uzávěru z důvodů aterosklerózy, ale i rizikem časného uzávěru rekonstrukce. Pomineme-li technickou chybu, jedná se právě o intimální hyperplázii, která vede k časnému uzávěru cévní rekonstrukce do 2 let od jejího provedení (8-11).

Infrainguinální rekonstrukce jsou nečastějšími výkony v cévní chirurgii, které se provádí u pacientů se symptomatickými formami ICHDK, a to od stupně 2 dle Rutherfordovy klasifikace resp. od IIb Fontaineovy klasifikace – klaudikace pod 200 m (Tabulka 1). Při

uzávěru těchto rekonstrukcí jsou pacienti ohroženi opět kritickou končetinovou ischemií, která může vést až k amputaci končetiny nebo i smrti pacienta (12-14). Proto jsme se v naší práci zaměřili právě na možnosti zlepšení průchodnosti těchto infrainguinálních rekonstrukcí.

**Tabulka 1:** Klasifikace ischemické choroby dolních končetin dle Fontainea a Rutherforda.

Upraveno dle White a Gray (15)

<b>Fontaine</b>		<b>Rutherford</b>		
<b>Stadium</b>	<b>Klinika</b>	<b>Stupeň</b>	<b>Kategorie</b>	<b>Klinika</b>
I	Asymptomatický	0	0	Asymptomatický
IIa	Mírné klaudikace	I	1	Mírné klaudikace
IIb	Středně těžké klaudikace	I	2	Středně těžké klaudikace
		I	3	Těžké klaudikace
III	Klidové bolesti	II	4	Klidové bolesti
		III	5	Malá ztráta tkáně
IV	Ulcerace nebo gangréna	III	6	Velká ztráta tkáně

## 1.2 Infrainguinální cévní rekonstrukce

Infrainguinální rekonstrukce zahrnují jak chirurgickou, tak i endovaskulární léčbu hemodynamicky významných stenóz nebo uzávěrů na cévním řečišti distálně od tříselného vazů.

Anatomicky i funkčně rozlišujeme následující 4 typy:

1. Femoropopliteální proximální (1. úsek *a. poplitea*)
2. Femoropopliteální distální (2. a 3. úsek *a. poplitea*)
3. Femorokrurální (*a. tibialis ant.*, *a. tibialis post.*, *a. fibularis*)
4. Pedální (*a. tibialis post.* distálně od hlezna, *a. dorsalis pedis*, *a. plantaris med. et lat.*)

Infrainguinální rekonstrukce se typicky provádí pro klaudikační obtíže vznikající při krátké chůzi nebo pro kritickou končetinovou ischemii, která se manifestuje v podobě klidových bolestí nebo vznikem defektů charakteru nehojící se ulcerace nebo gangrény (12-14).

## 1.3 Infrainguinální stenózy a uzávěry

Nejčastěji a nejdříve bývá aterosklerotickým procesem postižena povrchová stehenní tepna a to zejména v oblasti adduktorového kanálu, kde aterosklerotický proces postupně vede ke vzniku hemodynamicky významných změn a následně k uzávěru tepny (Obrázek 1). Aterosklerotický proces však postihuje i tepny popliteální a infragenikulární. Jen pedální tepny jsou v některých případech ušetřeny tomuto postižení jako je tomu například u diabetiků (16-18). Jak endovaskulární léčba, tak klasická chirurgická endarterectomie mají své limitace v léčbě okluzivního postižení infrainguinálních tepen. Endovaskulární léčba má nezastupitelné místo v léčbě krátkých stenóz či krátkých uzávěrů a to zejména v oblasti krurálních tepen (bércového řečiště) s dobrými střednědobými a dlouhodobými výsledky. Je nutné však podotknout, že i přes významný pokrok endovaskulárních metod je chirurgická

léčba v podobě bypassu stále zlatým standardem v léčbě této patologie (14, 19, 20). K provedení bypassu jsou používány buď autologní žíly, protetické náhrady nebo v indikovaných případech allogenní náhrady. Z autologního materiálu je nejčastěji k provedení infrainguinálních bypassů používána *v. saphena magna* (VSM), je-li k dispozici v dostatečné délce a kvalitě. Alternativně lze použít i *v. saphena parva* (VSP), která však často svou délkou nedostačuje k provedení bypassu. Stále častěji se však setkáváme s případem, kdy VSM, jako nejpoužívanější štěp, není dostupná či vhodná. Žíla může být postflebiticky změněná, tenká nebo dilatovaná při žilní insuficienci, nebo již byla použita k jiné rekonstrukci (např. k aortokoronárnímu bypassu). V takovém případě je nutné použití protetického graftu, který je obvykle pletený, potažený kolagenem, nebo litý z polytetrafluoretylenu (PTFE). Výjimku tvoří pedální bypassy, kde pro nízké průtoky (pod 100 ml/min) je použití VSM zcela nevyhnutelné a k provedení bypassu se zde používají výhradně žilní štěpy (18, 21-23).

Z časového hlediska rozeznáváme 3 druhy selhání FP bypassů (Tabulka 2). **Časný uzávěr** (do 60 dnů od operace) je nejčastěji způsoben technickou chybou, nesprávnou indikací (špatný výtokový trakt,



**Obrázek 1:** Aterosklerotické postižení tepen dolních končetin na CT angiografii dolních končetin (MIP rekonstrukce s automatickým odstraněním kostí). S laskavým svolením Radiodiagnostické kliniky VFN a 1. LF UK.

prokoagulační stavy), nebo již výše uváděnými příčinami ze strany kvality žilního štěpu (nevhodný průměr či špatná kvalita). **Střednědobé uzávěry** FP bypassů (mezi 2 - 24 měsíci od operace) jsou způsobené zejména na podkladě intimální hyperplázie a nejčastěji postiženým místem je právě distální anastomóza. **Pozdní uzávěry** (2 a více let od operace) vznikají převážně na podkladě progresu aterosklerotického postižení tepen (23, 24). Jak intimální hyperplázie, tak aterosklerotický proces jsou spouštěny drážděním nebo poškozením cévních endoteliálních buněk, což vede ke spuštění celé kaskády dějů s následnou proliferací buněk hladkého svalstva v tunica media a migrací těchto buněk do intimy a tvorbou extracelulární matrix.

**Tabulka 2:** Nejčastější příčiny uzávěrů FP bypassů v různých časových obdobích.

<b>Fáze uzávěru</b>	<b>Doba od operace</b>	<b>Nejčastější příčiny</b>
<b>Časná</b>	0 - 2 měsíce	Technická chyba
		Špatný výtokový trakt
		Prokoagulační stav
<b>Střednědobá</b>	2 - 24 měsíců	Intimální hyperplázie
<b>Pozdní</b>	> 24 měsíců	Progrese aterosklerotického postižení
		Intimální hyperplázie

Existuje celá řada faktorů, které se podílí na uzávěru rekonstrukcí různou měrou. Je však nutno vzít v úvahu, že na průchodnosti se také ve významné míře spolupodílí i chirurg (operační technikou, správným uložením graftu, typem a kvalitou použitého graftu (25).

## 1.4 Faktory ovlivňující zachování průchodnosti

Faktory ovlivňující zachování průchodnosti můžeme rozdělit na faktory neovlivnitelné a faktory ovlivnitelné. Mezi **neovlivnitelné** nebo jen omezeně ovlivnitelné faktory patří především další komorbidity pacienta jako je diabetes mellitus, porucha metabolismu lipidů, těžká ateroskleróza, hyperkoagulační stavy atd. (26). Tyto faktory lze ovlivnit jen do určité míry, a proto by naše pozornost měla směřovat především k provedení možných změn ovlivnitelných faktorů. Mezi nejdůležitější **ovlivnitelné faktory** patří především správná hemodynamika v anastomózách, a tím i v celém bypassu a přilehlých úsecích nativního řečiště. Hemodynamika je jedním z faktorů, který významně a trvale působí na přilehlé cévní řečiště. Zejména v bezprostřední blízkosti distální anastomózy buď dlouhodobě pozitivně, nebo dlouhodobě negativně a to ve smyslu jak mechanického poškozování cévní stěny turbulentním krevním proudem, tak i v důsledku dráždění epitopů stěny narušením fyziologických parametrů toku, které vedou k uvolnění celé řady mediátorů vedoucí ke vzniku a rozvoji intimální hyperplázie (27).

Hemodynamiku může ovlivnit mimo jiné i chirurgická technika a to například zvolením správné délky anastomózy, která následně souvisí s úhlem napojení graftu. Vysoký úhel napojení vede k silnému víření, zatímco nízké uhly napojení pod  $30^\circ$  eliminují negativní účinky krevního proudu - hemodynamiky - na cévní stěnu. A samozřejmě i výběr správné velikosti graftu k velikosti tepny hraje nezanedbatelný vliv v následném charakteru proudění v anastomóze a graftu. Ideálním stavem by bylo provedení anastomóz koncem ke konci, kde by proudění bylo téměř laminární s minimálním vířením. Ve většině případů rekonstrukcí na dolních končetinách není tento postup správný (9-11,29). Hlavní nevýhodou je poškození kolaterálního řečiště, kdy při případném uzávěru rekonstrukce je podstatně vyšší riziko amputace končetiny. Navíc i v anastomóze koncem ke konci vznikají oblasti s narušeným (nefyziologickým) prouděním (9).



## 1.5 Patofyziologie cévní stěny

Termín *endothelium* neboli endotel poprvé použil švýcarský anatom Wilhelm His v roce 1865 k odlišení vnitřní výstelky tělní dutiny od epitelu. Původní definice zahrnovala buněčnou výstelku nejenom krevních a lymfatických cév, ale i dutin vystlaných mezotelem. Pojem endotel byl později zúžen z anatomického hlediska pouze pro označení vnitřní vrstvy buněk krevních a lymfatických cév v přímém kontaktu s krví. Nicméně, existují příklady cévní mimikry, ve které další typy buněk (např. trofoblast) tvoří vnitřní výstelku cév (29). Také pro uveální melanom jsou typické angiogenní mimikry. Bylo prokázáno, že endoteliální buňky nejsou inertní, ale naopak jsou vysoce metabolicky aktivní a vykazují značnou heterogenitu jak ve struktuře, tak ve funkci. Endoteliální buňky a jejich jádra jsou uspořádány ve směru proudění krve u přímých segmentů tepen, ale ne v místech větvení (30, 31). V experimentu na psech, ve kterém byly vyříznuty části tepen, otočeny o 90 stupňů a následně znovu implantovány, se jejich jádra opětovně uspořádala ve směru průtoku krve do 10 dnů po operaci (32).

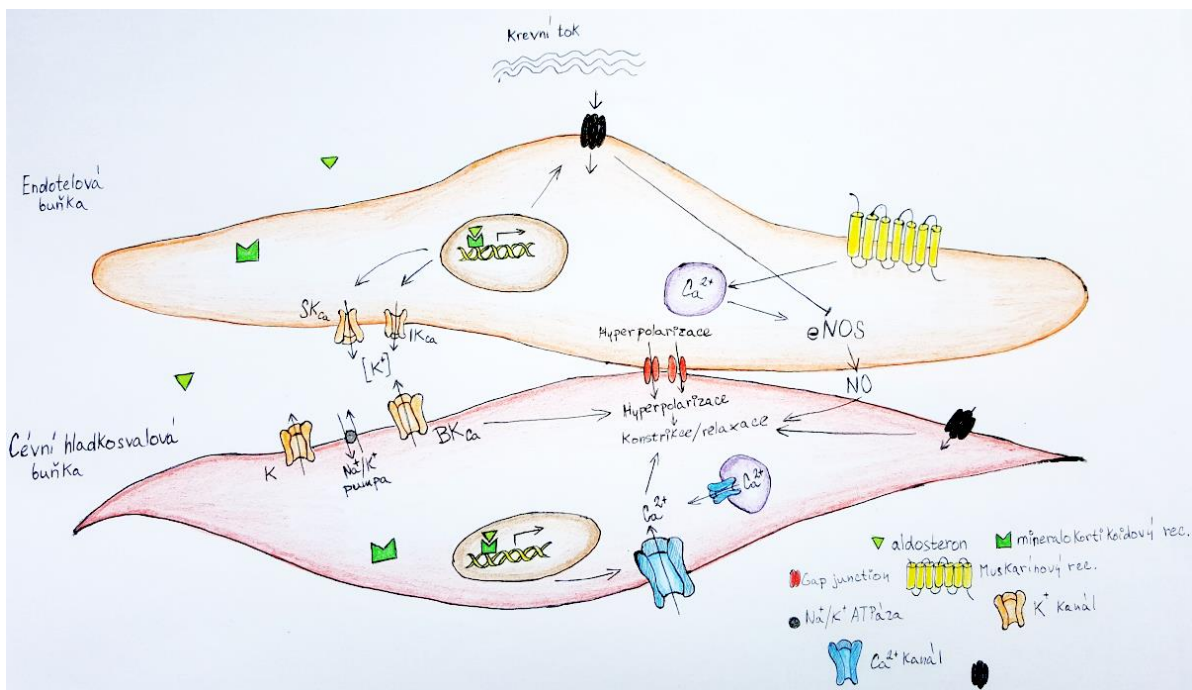
Na endoluminálním povrchu jsou endoteliální buňky v luminu cév pokryty glykokalyxem. Jedná se o složitou biochemickou strukturu složenou z proteoglykanů, glykoproteinů a rozpustných proteinů uspořádaných jako síto. Právě polyaniontová povaha glykokalyxu vytváří negativní náboj a umožňuje jeho vazbu s pozitivně nabitými proteiny. Glykokalyx má schopnost se interagovat jednak s leukocyty při jejich adhezi, rolování a prostupu cévou do místa zánětu, tak i s dalšími různými molekulami, zprostředkovávajícími buněčnou signalizaci. Glykokalyx působí jako přenašeč mechanického napětí do cytoskeletu a mění jej na biochemické signály. Pokud dojde k jeho úbytku, zvýší se počet vazeb molekul z krevního proudu ke glykokalyxu, a tím se zvýší i propustnost cév. V průběhu chirurgického výkonu však dochází k jeho poškození. Následné změny v hemodynamice v místě anastomózy (zejména hodnoty smykového napětí) vedou k dalšímu narušení glykokalyxu,

který již nedokáže obnovit svou původní tloušťku, která za normálních okolností dosahuje kolem 20 nm (33). Kromě glykokalyxu je na povrchu endoteliálních buněk lokalizována také celá řada mechanoreceptorů schopných dále přenášet celou řadu podnětů (34, 35). Například turbulentní proudění vede k tomu, že mechanické síly, které působí na endotelové buňky, a pomocí signálních kaskád dále ovlivňují nejenom sebe, ale i okolí, např. buňky hladkého svalstva v cévní stěně. Výsledným efektem je tzv. „mechanotransdukce“ neboli proces přenosu silového působení z mimobuněčného prostoru (lumen cévy) do nitra buňky. Vzhledem k tomu, že smykové napětí je v arteriálním systému podstatně vyšší než v žilním, vznikají stenózy na podkladě intimální hyperplázie až na drobné výjimky právě v tepnách (36).

Ve stěně tepny se vyskytují dva základní typy buněk hladkého svalstva (tzv. fenotypy buněk). Je to fenotyp *syntetický* a *kontraktilní*. Struktura a funkce těchto buněk jsou zásadně odlišné: syntetické buňky sehrávají roli při rozvoji a regeneraci tepen a kontraktilní buňky regulují krevní průtok a tlak prostřednictvím kontrakce a relaxace tepny.

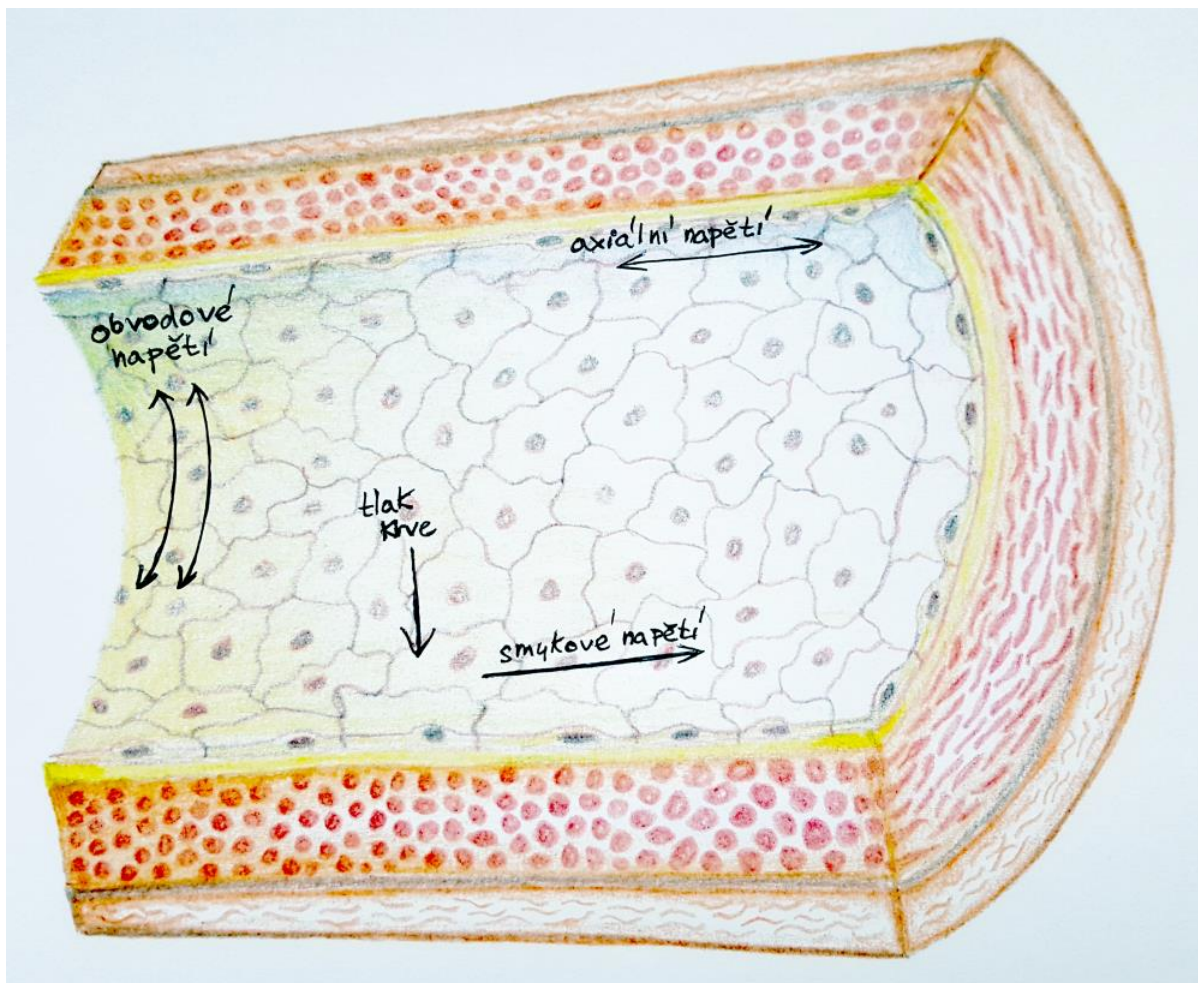
Buňky hladkého svalstva, na rozdíl od kardiomyocytů a buněk kosterních svalů, kde dochází k terminální diferenciaci, si zachovávají jistou míru fenotypové plasticity. To jim umožňuje v případě potřeby plynule přecházet z diferencovaného (kontraktilního) do nediferencovaného (proliferujícího) fenotypu a opačně. Jedná se o jakýsi „restart“ programu růstu a proliferace. Modulace fenotypu buněk hladkého svalstva je spojena se změnou exprese iontových kanálů, receptorů, transpondérů a kontraktilních proteinů. Tyto změny v expresi genů vedou ke změně koncentrací  $Ca^{2+}$  jak v endotelových buňkách, tak ve svalových buňkách, což má za následek spuštění kaskád intracelulárních molekul a produkci biologicky aktivních látek (obr. 2), podmiňujících intimální hyperplázii (37). Ve stěnách nepoškozené tepny převažují buňky kontraktilního typu. V oblastech, kde dochází ke změně laminárního proudění na turbulentní (pata, špička anastomózy) dochází i ke změně

fenotypu buněk. Buňky rychleji proliferují a následně i umírají. Změna fenotypu (tj. přeměna buňky z kontraktilní na syntetickou) se nazývá fenotypická modulace a je jedním z hlavních důvodů remodelace cévní stěny. Kromě kontraktilní aktivity, hladké svalové buňky syntetizují pomocí bohatého drsného endoplazmatického retikula a Golgiho aparátu kolagen a elastin, základní prvky extracelulární matrix, které je obklopují (33).



**Obrázek 2:** Kaskáda intracelulární a intercelulárních změn aktivovaných změnou cévního proudu. Upraveno dle Warnock et al. (38).

Nejenom endotel, ale i celá cévní stěna je neustále vystavena různým typům hemodynamických sil. V současné době je známo, že morfologii cévní stěny ovlivňuje zejména trojice těchto sil, mezi které patří smykové, obvodové a axiální napětí (Obrázek 3).



**Obrázek 3:** Schéma působení hemodynamických sil (smykové, obvodové a axiální napětí) na cévní stěnu.

Axiální napětí v krevních cévách je definováno vlivem podélné síly, poloměrem a tloušťkou stěny. Přestože úloha axiálního napětí je známa již více než sto let, nedokážeme ji změřit (39). Kromě axiálního napětí je cévní stěna vystavena i obvodovému napětí („circumferencial wall stress“), které vzniká pulzilitou krevního toku (Tabulka 3, Obrázek 4). Jeho vektor není tangenciální jako je tomu u smykového napětí („wall shear stress“ - WSS), ale působí kolmo na cévní stěnu, na všechny její vrstvy; na rozdíl od WSS, který působí jenom na endotel. Obvodové napětí se zvětšuje s poloměrem cévy a zmenšuje s tloušťkou cévní stěny (Laplaceův zákon). Na jeho velikost mají vliv zejména komorbidity jako je např. arteriální hypertenze a diabetes mellitus. V místě našití anastomózy se rovněž

zvyšuje obvodové napětí, což může vést k zánětu a poškození cévní stěny. Vztah mezi obvodovým napětím a intimální hyperplázií je přímo úměrný (40).

**Tabulka 3:** Faktory ovlivňující smykové napětí, obvodové napětí a axiální napětí na stěně cévy.

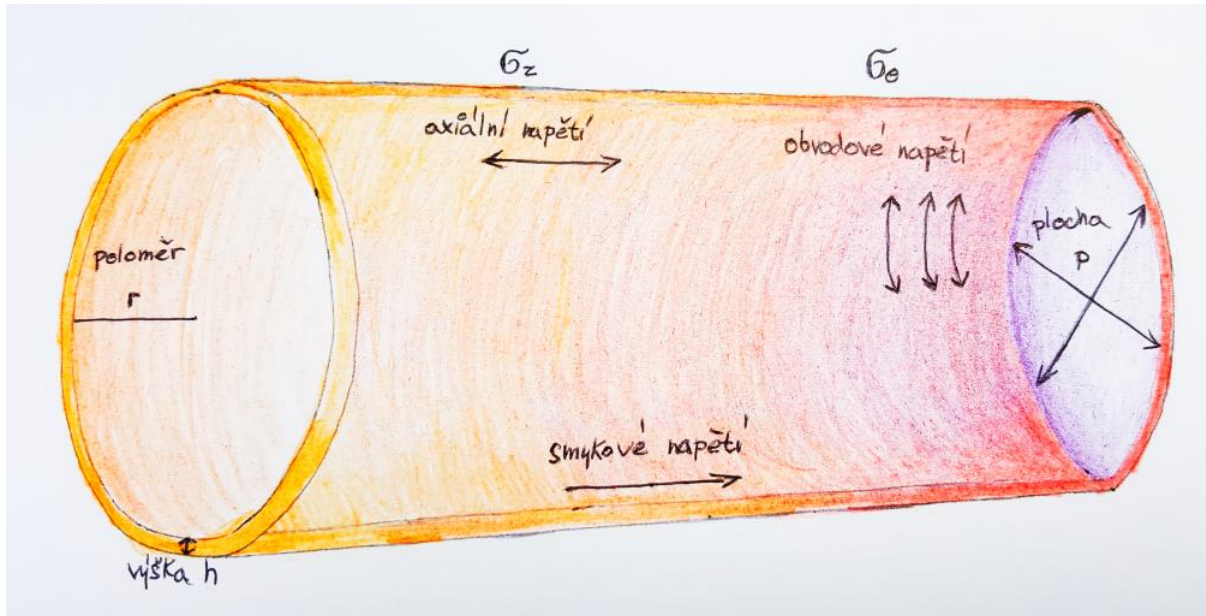
	<b>Smykové napětí</b>	<b>Obvodové napětí</b>	<b>Axiální napětí</b>
<b>Faktory, které zvyšují</b>	Zvýšení průtoku, zvýšení viskozity, zúžení cévy	Zvýšení krevního tlaku, rozšíření cévy, zeslabení cévní stěny	Zúžení cévy, zeslabení cévní stěny
<b>Zvýšení hodnoty vede k</b>	Rozšíření cévy, dilatace, protekci před aterosklerózou	Rozšíření cévy	Prodloužení cévy

Poslední z trojice hemodynamických sil působících na cévní stěnu je smykové napětí na stěně (wall shear stress, WSS), které je způsobené dopředním pohybem krve, a proto se jeho hodnota mění v průběhu pulzové vlny. WSS si lze představit jako třecí sílu mezi endotelem a nejperifernější vrstvou krevního proudu. Jeho vektor je tangenciální k cévní stěně, proto působí především na endotelové buňky. Dle Poiseuilleova vztahu je velikost smykového napětí v cévách ( $\tau$ ) přímo úměrná viskozitě krve ( $Q$ ) a nepřímo úměrná třetí mocnině vnitřního poloměru cévy ( $r$ ) dle (41):

$$\tau = \frac{4\mu Q}{\pi r^3} .$$



WSS lze vyjádřit v jednotkách síly na jednotku plochy ( $\text{N/m}^2$ , Pa, nebo  $\text{dyn/cm}^2$ ) (42, 43). V anglosaské literatuře je běžněji užívána jednotka  $\text{dyn/cm}^2$ , ke které jsme se přiklonili i v našich pracích. Převod mezi  $\text{dyn/cm}^2$  a Pa je triviální,  $1 \text{ N/m}^2 = 1 \text{ Pa} = 10 \text{ dyn/cm}^2$ .



**Obrázek 4:** Obvodové, smykové a axiální napětí a jejich působení na cévní stěnu.

Velikost střední hodnoty WSS je za normálních okolností kolem  $15 \text{ dyn/cm}^2$  (11,3 mmHg) a je přibližně o řád nižší než střední arteriální tlak zdravých jedinců, který je  $124 \text{ dyn/cm}^2$  (93 mmHg) (43, 44). Zjednodušeně lze říci, že hodnota WSS je dána poměrem mezi rychlostí krve ( $v$ ), viskozitou krve ( $Q$ ) a průměrem cévy ( $d$ ):

$$WSS \approx \frac{v \times Q}{d}.$$

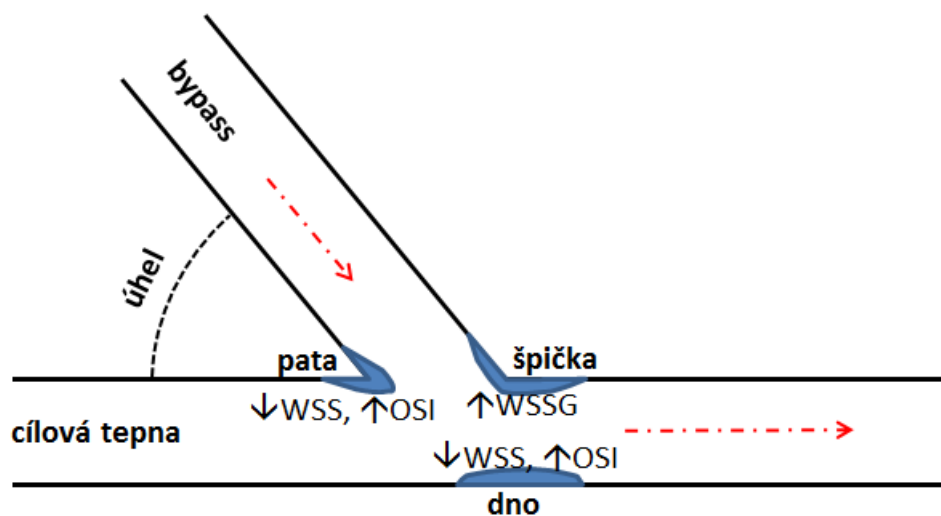
Vliv WSS na endotel hraje klíčovou roli v časném vývoji intimální hyperplázie (45). Experimentálně bylo prokázáno, že smykové napětí způsobuje u endoteliálních buněk jejich prodlužování a změnu orientace ve směru toku a současně i přeskupování mikrotubulů a cytoskeletálních vláken. Dochází k remodelaci endotelových buněk. Experimentální měření

s použitím různých metod ukázala, že fyziologická velikost smykového napětí v žilním systému se u lidí pohybuje v rozmezí od 1 do 6 dyn/cm<sup>2</sup> a v tepnách mezi 10 a 70 dyn/cm<sup>2</sup>. V tepenném řečišti vedou hodnoty pod 5 dyn/cm<sup>2</sup> ke spouštění kaskády dějů podporujících rozvoj k intimální hyperplázii a hodnoty WSS nad 70 dyn/cm<sup>2</sup> zase k přímému mechanickému poškození cévní stěny (11,46-49). WSS tedy mění pouze tvar endoteliálních buněk, ale především ovlivňuje expresi celé řady vazoaktivních molekul (endotelin-1, transformující růstový faktor  $\beta$ 1, destičkový růstový faktor, eNO syntetáza) a adhezivních molekul ovlivňujících funkci endotelu, které sehrávají důležitou úlohu v rozvoji intimální hyperplázie (49).

Důležitou roli v homeostáze cévní stěny má oxid dusnatý, který je klíčovou komponentou udržování normálního cévního tonu, se silnými protizánětlivými, antitrombotickými, anti-apoptickými a antimitogenními vlastnostmi (50). Stimulem pro kontinuální produkci NO endotelem je fyziologické pulzní smykové napětí. Produkce je regulována jak na úrovni transkripce prostřednictvím up-regulace genové exprese syntázy endoteliálního oxidu dusnatého (eNOS), tak i na posttranskripční úrovni zejména fosforylací jejích threoninových a tyrosinových zbytků (51). V oblasti úseků tepen s narušeným prouděním (víření, turbulence, stagnace), například v oblasti anastomózy, kde dochází ke snížení smykového napětí pod fyziologické hodnoty, se snižuje i biologická dostupnost NO, a endotel se stává náchylnější nejen k intimální hyperplázii, ale i k aterogenezi (53-56). Nízké hodnoty smykového napětí navíc ještě zeslabují účinky ateroprotektivního vlivu oxidu dusnatého, který již tak je produkován v menším množství (57-60).

Obecně vzato, fyziologické arteriální smykové napětí (cca 15 dyn/cm<sup>2</sup>) způsobuje tzv. „endoteliální nečinnost“ a aktivuje ateroprotektivní profil genové exprese, zatímco nízké smykové napětí, které je například v oblasti paty a špičky anastomózy (Obrázek 5), stimuluje aterogenní fenotyp (60). Navíc oblast paty anastomózy je místem recirkulačního proudění,

rovněž označovaného jako tzv. zadržování (61). Dochází zde ke „zdržení částic“ (tzv. „long particle residence time“), a tím i k zvýšenému přestupu nejen aterogenních částic do cévní stěny, ale i stagnaci krevních elementů (destiček a makrofágů), což má za následek i vznik intimální hyperplázie (62, 63).



**Obrázek 5:** Schématické zobrazení distální end-to-side anastomózy s vyznačením míst náchylných ke vzniku intimální hyperplázie (modrá) a parametry nejlépe popisující lokální narušení hemodynamiky v těchto místech. WSS: smykové napětí na stěně („wall shear stress“), WSSG: prostorový gradient WSS, OSI: index oscilačního smykového napětí („oscillatory shear index“).

Kromě WSS byly identifikovány i další odvozené parametry charakterizující lokální změny proudění, jeho interakci s cévní stěnou a vliv na rozvoj intimální hyperplázie. Oscilační charakter WSS v průběhu pulzní vlny lze charakterizovat pomocí tzv. indexu oscilačního smykového napětí („oscillatory shear index“), což je bezrozměrná hodnota, která se pohybuje v rozmezí od 0 (pouze jednosměrný tok) do 0,5 (čistě oscilační tok) (64,65).



Další odvozenou hodnotou je prostorový gradient WSS (WSSG), který charakterizuje nerovnoměrné rozložení WSS v průběhu cévní stěny způsobující její lokální deformaci a reorganizaci a je rovněž dalším faktorem při vzniku a progresi intimální hyperplázie (66, 67). Zvýšený WSSG je pozorován především ve špičce anastomózy, kde se intimální hyperplázie vyskytuje častěji (68,69).

Patofyziologický podklad rozvoje intimální hyperplázie je komplexní. Experimentálně bylo prokázáno, že existuje několik mechanismů, kterými endoteliální buňky snímají smykové napětí a spouštějí intracelulární kaskády, ať již cestou otevírání iontových kanálů v buněčné membráně při její mechanické deformaci, nebo cestou fosforylace G-proteinu. Na začátku však stojí lokální poruchy hemodynamiky vyvolané konstrukcí bočního napojení konduity na cílovou tepnu. Kromě interakce mezi krevním proudem a povrchem endotheliálních buněk byly popsány i další principy, které podporují vznik intimální hyperplázie a to i v místech, kde není hemodynamika narušena (70).

Na makroskopické úrovni lze bezpochyby hemodynamiku v anastomóze ovlivnit volbou jejího optimálního tvaru, což je faktor spadající do kompetence zručného cévního chirurga vybaveného nejen bohatou praxí, ale i teoretickými znalostmi, jak lze hemodynamiku ovlivnit a tím zvýšit šanci na dlouhodobou průchodnost cévní rekonstrukce. Vzhledem k tomu, že možnosti nejsou příliš široké, je nutné je efektivně využívat dohromady. Pomineme-li technickou chybu při provádění anastomózy a fyziologické operování, které by mělo být standardem, hrají nezanedbatelnou roli v udržení průchodnosti rekonstrukce a) výběr graftu, který je pro bypass použit (protetický nebo žilní graft), b) způsob uložení graftu, c) délka graftu, d) rychlost průtoku graftem (velikost výtokového řečiště a použití větvených bypassů), e) geometrie anastomózy (úhel a tvar anastomózy, délka tomie, velikost graftu a cílové tepny, adaptace bypassu na cílovou tepnu) a v neposlední řadě i f) způsob uzávěru cévního řečiště při konstrukci anastomózy (svorky, balóny, shunty) (25). Právě možnosti ovlivnění průchodnosti

infrainguinálních rekonstrukcí operační technikou a výběrem graftu jsou předmětem této práce a jsou tudíž blíže rozvinuty v jednotlivých kapitolách.

## **2 Práce zaměřené na ovlivnění průchodnosti infrainguinálních cévních rekonstrukcí**

### **2.1 Vliv průměru bypassu na hemodynamiku v oblasti distální anastomózy**

#### **2.1.1 Úvod**

V klinické praxi je ideálním konduitem k provedení infrainguinálních rekonstrukcí žilní štěp. U pacientů, kde žilní štěpy nejsou dostupné v potřebné kvalitě či délce, je nahrazujeme protetickým grafterem. Kalibr protézy volíme zpravidla podobný, jako je lumen cílové tepny (71). Nejčastěji používané průměry cévních protéz pro femoropopliteální bypass jsou 6, 7 a 8 mm (72). Ne vždy však odpovídá přesně velikost průměru graftu cílové tepně. Poměr šíře lumina cílové tepny a bypassu jsme vybrali jako jeden z možných ovlivnitelných parametrů průchodnosti cévní rekonstrukce a téma této části práce.

Proto jsme se v této části zaměřili, zdali dochází ke změně hemodynamiky, a k jaké, v distální anastomóze bypassu v případech rozdílných poměrů průměrů protézy a cílové tepny. Obecně můžeme říci, že nejfyziologičtějším stavem z hlediska samotné hemodynamiky krevního proudění by bylo našití end to end anastomózy, tedy konec graftu ke konci cílové tepny. Tento způsob cévního spojení není vždy možné preferovat už jen z toho důvodu, že vede zcela k přerušení nativního tepenného řečiště nad distální anastomózou a zcela tak eliminuje možnost retrogradní perfúze této části řečiště spolu s příslušnými kolaterálami, nebo zcela zamezí případné endovaskulární intervenci. Takový případ může nastat například při infekci bypassu, jeho nutné explantaci a současném vzniku kritické končetinové ischemie bez možnosti chirurgického řešení. V tomto případě je možné se pokusit o subintimální rekanalizaci povrchní stehenní tepny jako východiska z nouze, které však není možné při předchozím přerušení nativního řečiště (anastomóza end-to-end). Na druhou stranu již samotná end-to-side anastomóza vytváří abnormální hemodynamické poměry, kdy dochází ke

ztrátě laminárního proudění a vzniku vírů v krevním proudu či vzniku turbulentního proudění s oblastmi stagnace. V důsledku tohoto víření dochází k dráždění povrchu endotelových buněk (mechanoreceptorů), a tím spuštění „mechanotransdukce“ - procesu přenosu silového působení z mimobuněčného prostoru do prostoru buňky s následným rozvojem intimální hyperplázie.

**Hypotéza:** Tvar anastomózy a rozdílná velikost graftu a cílové tepny má vliv na hemodynamiku v oblasti distální anastomózy.

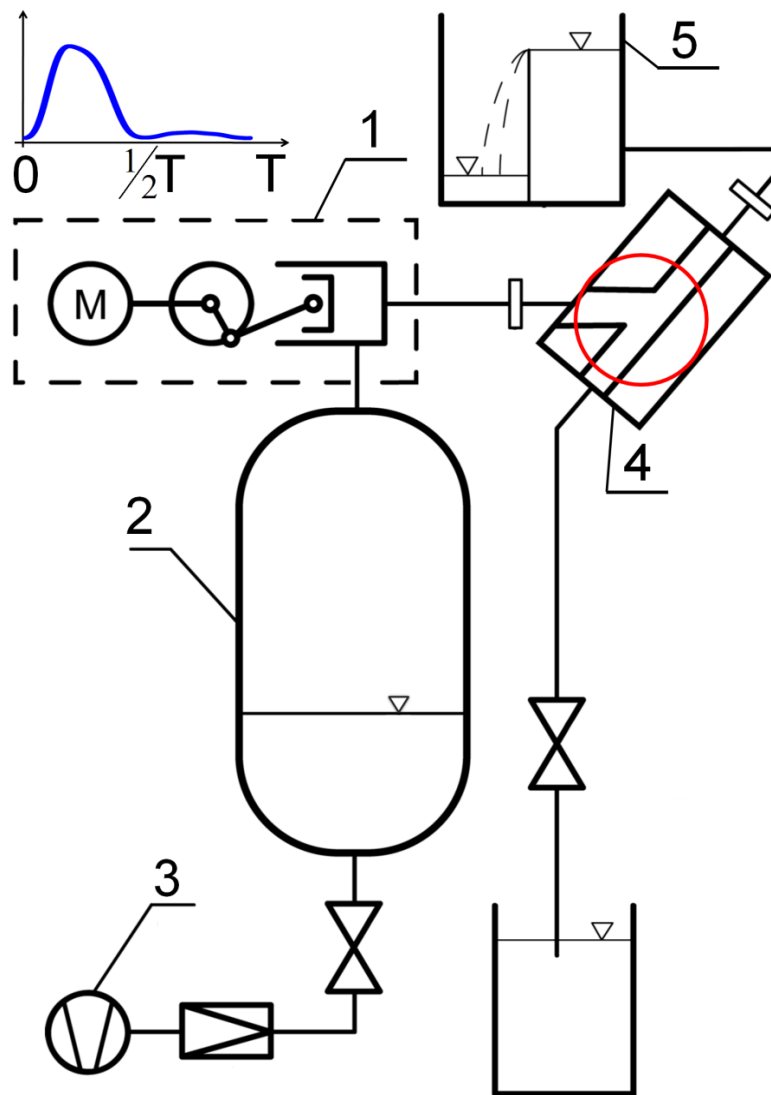
### 2.1.2 Metodika

V mé dizertační práci „Příspěvek k hemodynamice cévních spojení“, která vznikla ve spolupráci s Fakultou strojní ČVUT v Praze (10), jsme experimentálně prokázali, že charakter krevního proudu a s tím související změny hodnot WSS můžeme do určité míry měnit změnou velikostí úhlu napojení. V této části práce jsme se zabývali, jak je to s rozdílným poměrem průměrů cévní náhrady ke kalibru cílové tepny. Vzhledem k tomu, že jednou z nejčastějších infrainguinálních rekonstrukcí je proximální femoropopliteální protetický bypass, nasimulovali jsme opětovně situaci úplného uzávěru cílové tepny nad distální anastomózou. Toto rozhodnutí bylo v souladu s angiografickými nálezy, kde u 86 % všech námi zkoumaných anastomóz byl úplný uzávěr cílové tepny nad distální anastomózou bypassu, což obdobně uvádějí i literární prameny (11, 73). Vzhledem k horší průchodnosti protetických bypassů v porovnání se žilními grafty jsme i nyní ponechali protetický femoropopliteální bypass (65).

Z literární rešerše byly vybrány hemodynamické parametry, které souvisí se vznikem a progresí intimální hyperplázie. Tyto vybrané parametry jsme monitorovali, zaznamenávali jejich hodnoty a dále jsme ze záznamu proudového pole dopočítali potřebné hodnoty ze sériových snímků v programu FlowManager - Matlab (MathWorks, MA, USA) (61).

Jednalo se o následující parametry:

- 1) **Umístění a kmitání stagnačního bodu**, což je bod, ve stropu anastomózy nedaleko její špičky, kde tekutina stagnuje a event. její proudění má opačný směr (obr. 1) (49).
- 2) **Místní disipace energie**, definovaná jako rozdíl kinetické energie kapaliny v přítoku a odtoku z anastomózy (74).
- 3) **Smykové napětí na stěně (WSS)** vyjadřuje zpomalení krevního toku v blízkosti stěny cévy, což je důsledkem tangenciální třecí síly působící na intimu stěny cévy, které je vyjádřeno jako tlak ( $1 \text{ N/m}^2 = 1 \text{ Pa} = 10 \text{ dyn/cm}^2$ ) (50, 76).
- 4) **Oscilační smykový index (OSI)** kvantifikuje změny ve směru a velikosti WSS. Jedná se o non-dimenzionální hodnotu, která se pohybuje v rozmezí od 0 (pouze jednosměrný průtok) na 0,5 (čistě oscilační) (65, 75, 76).
- 5) **Prostorový gradient WSS (WSSG)** popisuje prostorové změny WSS v daném časovém bodě ( $\text{N/m}^3$ ) a může být považován za indikátor napětí endotelových buněk (77, 78).
- 6) **Časový gradient WSS (WSST)** popisuje rychlost změny WSS v průběhu cyklu pulzní vlny v daném místě ( $\text{N/m}^2 \text{ s}$ ) (67).



**Obrázek 6:** Schématické znázornění experimentu ukazuje generátor impulsů s krokovým motorem (1) tlakovou nádobu (2) s kompresorem (3) model anastomózy (4) nádrž s přepadem (5) ventily, kohoutky a senzory (nejsou označeny). Kamera s vysokým časovým a prostorovým rozlišením zaznamenává kruhovou oblast v anastomóze (červený kruh).

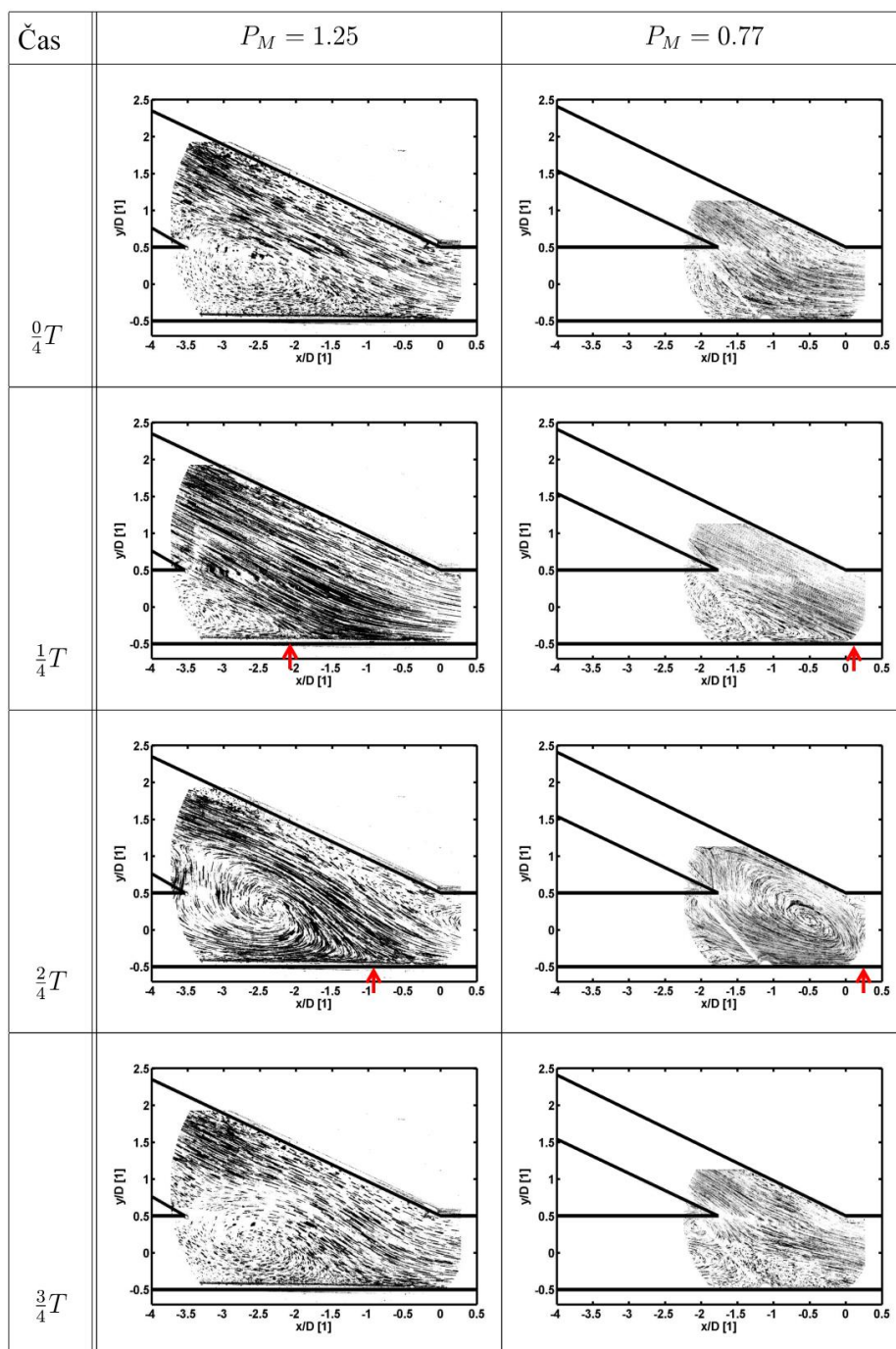
Pro modelování v experimentu jsme použili průhledný model distální end-to-side anastomózy z epoxidové pryskyřice (Translux D150, technologií AXSON, Francie) vyrobený

metodou ztraceného lití vosku (Obrázek 6). Podrobný popis metodiky byl popsán v dizertační práci „Příspěvek k hemodynamice cévních spojení“ (79). Nasimulovali jsme pulzní tok stejně jako v předchozím případě a to i s uzavěrem proximální části cílové tepny - před anastomózou. Do anastomózy nebyl tedy přítok z nativního řečiště, ale jen z bypassu, což je nejčastější případ. Protože každá v praxi prováděná anastomóza je jedinečná, rozhodli jsme se modelovat devět konkrétních případů: tři úhly anastomózy ( $25^\circ$ ,  $45^\circ$ ,  $60^\circ$ ) a tři průměry našivaného graftu s velikostí průtočného lumen 4,6 mm, 6mm a 7,5 mm. Cílová tepna měla průměr 6 mm, což vede k poměrům průměrů konduity a tepny  $PM = 0,77$  (menší průměr graftu než cílová tepna),  $PM = 1,0$  (stejný průměr graftu a cílové tepny),  $PM = 1,25$  (větší průměr graftu než cílové tepny). K záznamu průtoku tekutiny anastomózou jsme použili stejnou metodu particle image velocimetry (PIV), jejímž principem je snímání pohybu drobných polyamidových částic v simulovaném krevním proudu kamerou s vysokým časovým a prostorovým rozlišením (61).

### 2.1.3 Výsledky

#### Vizualizace toku

Vizualizace průtoku pro větší ( $PM = 1,25$ ) a menší ( $PM = 0,77$ ) průměr bypassu než cílové tepny v anastomóze s optimálním úhlem napojení  $25^\circ$  v různých časových bodech pulzní vlny ( $T = \text{trvání pulzní vlny}$ ) ukázala, že na začátku pulzní vlny ( $1/4T$ ), kdy dochází ke zrychlení toku, byl převládající tok v obou případech laminární a na dně anastomózy byla pouze malá oblast zavíření (Obrázek 7). Uprostřed pulzní vlny ( $2/4T$ ), kdy se oblast zavíření v obou případech zvětšuje, je u menšího průměru bypassu ( $PM = 0,77$ ) oblast turbulentního proudění posunuta více směrem ke středu anastomózy. Oblast laminárního proudění se více soustřeďuje k patě anastomózy a u menšího průměru bypassu prakticky mizí.



**Obrázek 7:** Vizualizace toku v anastomóze při napojení širšího ( $P_M = 1,25$ , vlevo) a užšího ( $P_M = 0,77$ , vpravo) bypassu a při úhlu napojení anastomózy  $25^\circ$  v různých časových bodech pulzní vlny s periodou  $T$  dokumentuje vznik stagnačního bodu na dně anastomózy, který je dobře definovaný v  $1/4T$  a  $2/4T$  (červená šipka). V  $2/4T$  se vír v případě užšího bypassu posunuje více ke středu anastomózy v porovnání s anastomózou se širším bypassem.

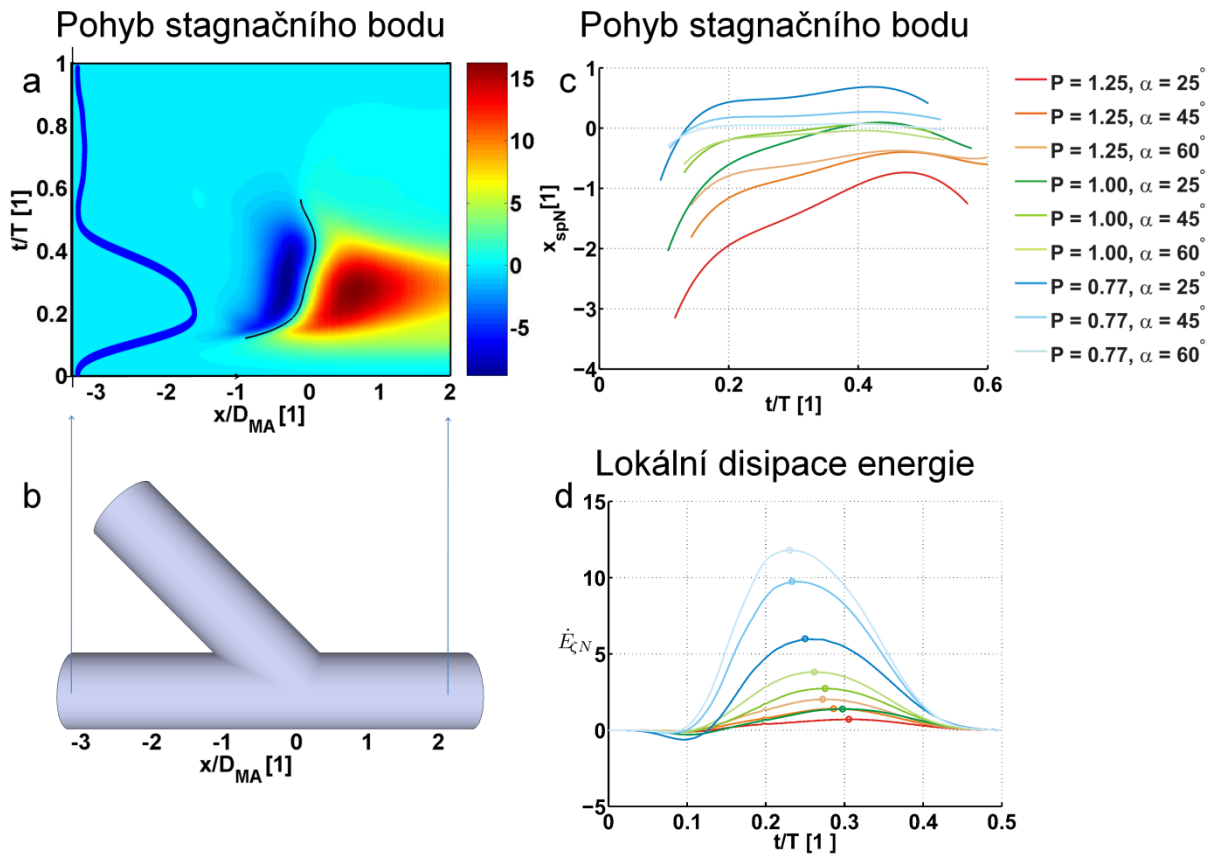


### **Umístění a posun stagnačního bodu**

Stagnační bod měnil v průběhu pulzní vlny procházející anastomózou svoji polohu (Obrázek 7 a Obrázek 8) a byl umístěn ve většině periody pulzního cyklu na dně anastomózy (mezi 15 % a 50 % pulzního cyklu). V protéze větší než byl průměr cílové tepny ( $PM = 1,25$ ) v porovnání s menším průměrem protézy ( $PM = 0,77$ ) se stagnační bod pohyboval ve větším rozmezí a byl umístěn více v proximálních částech anastomózy a podobně změny jsme pozorovali i v závislosti na úhlu anastomózy (Obrázek 8).

### **Disipace energie**

Pohlcování energie v průběhu pulzové vlny cyklu byla minimální při ostrém úhlu anastomózy a větším průměru bypassu než průměr cílové tepny (Obrázek 8).



**Obrázek 8:** Umístění a pohyb stagnačního bodu (černá křivka) (a) na dně anastomózy (b) při úhlu anastomózy  $45^\circ$  se stejným průměrem bypassu a cílové tepny, který lze definovat jako hranici mezi oblastmi ortográdního (červené barvy) a retrográdního (modré barvy) směru smykového napětí v průběhu pulzní vlny, ukazuje, že stagnační bod je dobře definován pouze v první polovině pulzního cyklu. V anastomóze s bypassem o větším průměru než má cílová tepna ( $P$  = poměr šíře bypassu a cílové tepny) a větším úhlem napojení ( $\alpha$ ) stagnační bod osciluje ve větší oblasti a nachází se více proximálně vzhledem k anastomóze (c). Disipace energie  $E_{\zeta N}$  je minimální při ostrém úhlu anastomózy a širším bypassem, než je cílová tepna (d).  $x/D_{MA}$  = vzdálenost od špičky anastomózy,  $t/T$  = čas během periody pulzního cyklu,  $X_{spN}$  = relativní vzdálenost od špičky anastomózy.

### **Smykové napětí na stěně (WSS)**

V modelu s menším průměrem graftu ( $PM = 0,77$ ) byly maximální hodnoty WSS třikrát větší než v bypassu o větším průměru ( $PM = 1,25$ ) a došlo zde ke koncentraci vyšších hodnot WSS na menší kruhové oblasti na dně anastomózy (Obrázek 9). Tyto rozdíly byly výraznější při větším úhlu anastomózy.

### **Oscilační smykový index (OSI)**

Hodnoty OSI se zvyšují s vyšším úhlem napojení anastomózy a větším průměrem bypassu (Obrázek 9).

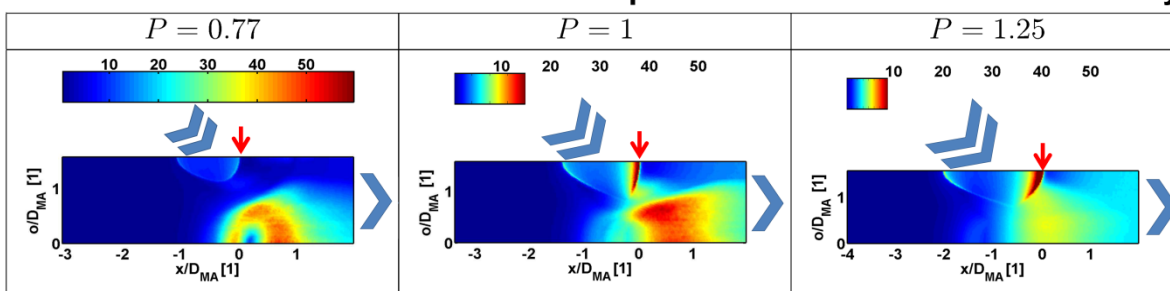
### **Prostorový smykový gradient (WSSG)**

Maximální hodnoty WSSG se nacházely na dně a ve špičce anastomózy. Hodnoty WSSG klesaly při ostřejším úhlu napojení anastomózy a při větším průměru graftu v porovnání s cílovou tepnou (Obrázek 9).

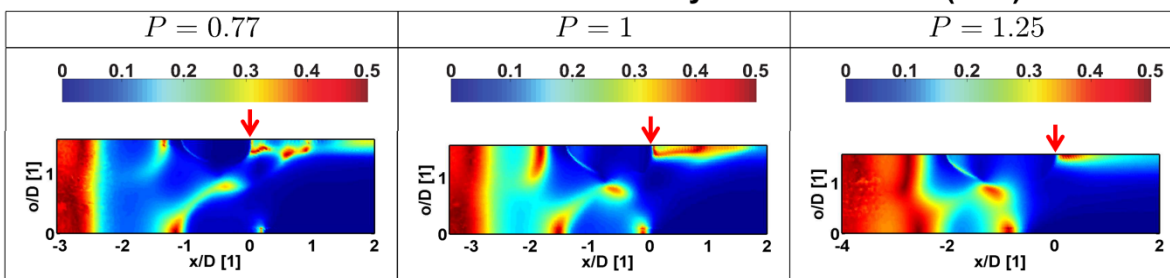
### **Časový gradient smykového napětí (WSST)**

WSST sledoval stejný trend jako WSSG, ale jeho maxima se rozšířila více směrem k boční stěně cílové tepny (Obrázek 9).

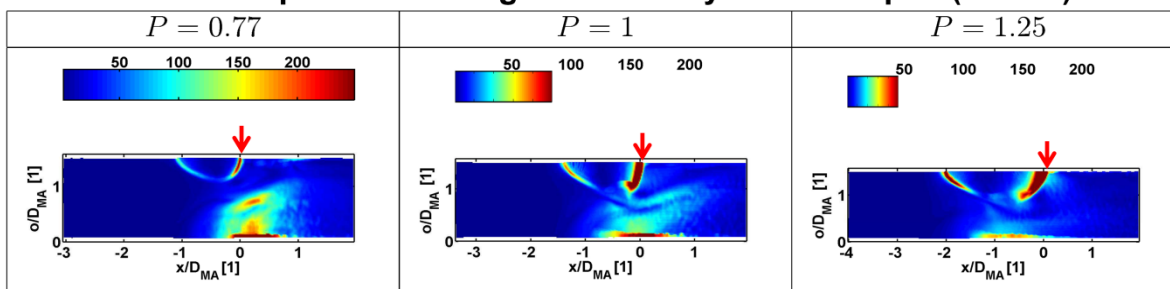
### Rozložení maximálních hodnot WSS mapované na boční stěnu anastomózy



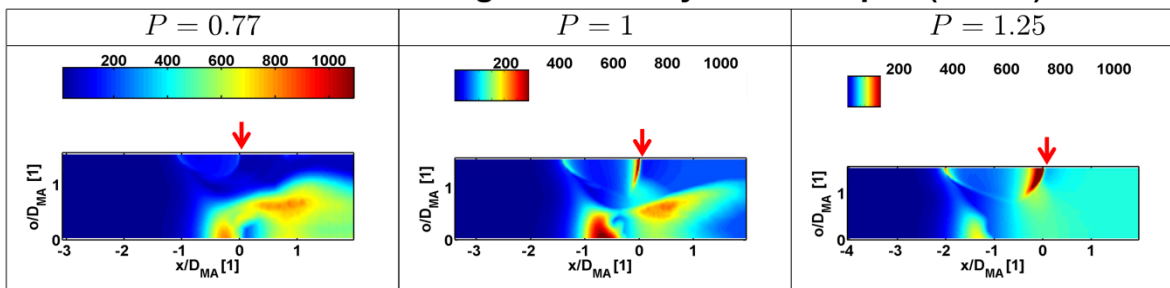
### Rozložení hodnot oscilačního smykového indexu (OSI)



### Rozložení prostorového gradientu smykového napětí (WSSG)



### Rozložení časového gradientu smykového napětí (WSST)



**Obrázek 9:** Mapy maximálního smykového napětí na stěně (WSS), oscilačního smykového indexu (OSI), prostorového gradientu smykového napětí na stěně (WSSG) a časového gradientu smykového napětí na stěně (WSST) promítnuté se na boční stěnu cílové tepny při v oblasti distální end-to-side anastomózy s úhlem napojení  $45^\circ$  u třech různých poměrů šíře bypassu a tepny ( $P = \{0.77, 1.0, 1.25\}$ ). Červená šipka označuje oblast špičky anastomózy, modré šipky směr proudění.

Vliv poměru šíře bypassu a cílové tepny a úhlu anastomózy na měřené nebo vypočtené hemodynamické parametry je souhrnně uveden v tabulce (Tabulka 4).

**Tabulka 4:** Vliv poměru průměrů graftu a cílové tepny a úhlu napojení na hemodynamické parametry.

Parametr	Místo v anastomóze	Poměr šíře bypassu a cílové tepny	Úhel anastomózy
Pohyb stagnačního bodu	dno	▲	▼
Disipace energie		▼	▲
Smykové napětí na stěně (WSS)	dno	▼	▲
	špička	-	-
	pata	▼	▲
Oscilační smykový index (OSI)	dno	▲	▼
	špička	-	-
	pata	▲	▼
Prostorový gradient WSS (WSSG)	dno	▼	▲
	špička	▼	▲
	pata	▼	▲
Časový gradient WSS (WSST)	dno	-	-
	špička	-	-
	pata	-	-

▲: zvyšuje se při zvyšování parametru v záhlaví, ▼: snižuje se při zvyšování parametru v záhlaví, - nemění se se změnou parametru v záhlaví tabulky

#### 2.1.4 Diskuse

V provedeném experimentu jsme ukázali, že kromě úhlu anastomózy má další nezanedbatelný vliv na hemodynamiku v anastomóze i poměr šíře graftu a cílové tepny. Při menším průměru graftu dochází k takovým změnám velikosti a rozložení hemodynamických parametrů, které přispívají ke vzniku intimální hyperplázie s předpokladem negativního ovlivnění průchodnosti bypassu.

Proliferace intimy je fyziologickou odpovědí na její, nejčastěji mechanické, poškození ať již při intervenčním výkonu, při operaci, nebo vlivem turbulentního proudění. Endoteliální buňky reagují uvolňováním tkáňových působků a růstových faktorů jako je FGF, PDGF, TNF- $\alpha$ , které stimulují migraci buněk hladkého svalstva do intimy a syntézu extracelulární matrix. Tento proces vyúsťuje do vzniku a progresu vazivového zúžení lumen cévy (80). Syntéza a ukládání extracelulární matrix je na druhém pólu stimulována i stagnací krve a s tím spojeným nízkým smykovým napětím. Endoteliální buňky reagují na zpomalení toku krve pomocí signalizace cestou extracelulárních epitopů (glykokalyxu) a membránových receptorů; signál je dále přenášen k efektorovým organelám pomocí kaskád nebo parakrinně pomocí signálních molekul jako např. TGF- $\beta$ , PDGF (49, 81, 82).

Ačkoliv v end-to-side anastomóze musí nutně vznikat oblasti stagnace krevního proudu v místě jeho separace a recirkulace, lze jeho nežádoucí vliv omezit například tím, že se jeho poloha v průběhu pulzní periody mění v co možná největším rozsahu. Škodlivé účinky stagnace krve lze rovněž posunout dále od průtočného lumen směrem k vtokové části cílové tepny, která je ve většině případů uzavřena. Jak jsme ukázali v této práci, lze obou těchto optimalizací dosáhnout jak snížením úhlu anastomózy, tak vyšším poměrem průtočného lumen graftu a tepny. Zvětšení kalibru graftu lze ale dosáhnout i lokálně konstrukcí cévních

límců a podobných úprav distálního konce graftu, které rovněž vedou k změně distribuce intimální hyperplázie (73, 83, 84).

Disipace (ztráta) kinetické energie krve při průchodu anastomózou je často opomíjeným aspektem, ačkoliv má rovněž vliv na průchodnost anastomózy (74). Zpomalení krevního proudu a snížení pulzové vlny distálně od anastomózy přispívá k rozvoji aterosklerózy a zvyšuje riziko trombózy ve výtokovém řečišti.

Ačkoliv v *in-vitro* experimentu lze úhel anastomózy a poměr kalibru graftu a cílové tepny téměř libovolně upravovat, v praxi existují určitá omezení. Jedním z nich je to, že pokud snížíme úhel anastomózy, prodloužíme i její délku, délku arteriotomie a sutury (11). Z tohoto důvodu jsou distální end-to-side anastomózy femoropopliteálních bypassů konstruovány pod úhlem zhruba 45°, kdy je délka arteriotomie zhruba 1,6 až 1,8 krát delší než je průměr bypassu (6 - 8 mm), který je zase větší, než průměr *a. poplitea* (4 - 6 mm) (71). Přestože napojujeme graft na cílovou tepnu bez napětí, dochází v průběhu „zrání“ anastomózy k její remodelaci a snížení jejího úhlu.

Byť by se zdálo, že se negativnímu vlivu hemodynamiky na cévní stěnu v oblasti distálního konce femoropopliteálního bypassu lze zcela vyhnout anastomózou end-to-end, opak je pravdou. Zaprvé v end-to-end anastomóze rovněž dochází ke vzniku vírů a oblastí stagnace krevního proudu, protože napojení není nikdy ideální (9). Navíc v případě uzávěru rekonstrukce odpadá možnost provedení subintimální rekanalizace uzavřeného nativního řečiště, jako *ultimum refugium* (85) a zvyšuje se tak riziko amputace končetiny.

Identifikace parametrů, které přispívají ke zlepšení hemodynamických poměrů v oblasti distální anastomózy femoropopliteálního bypassu a které lze ovlivnit chirurgickou technikou, je jedním z klíčových předpokladů vylepšování jeho dlouhodobé průchodnosti, kterému bylo a stále je věnováno značené úsilí na řadě světových pracovišt'. I tak zůstává

základním předpokladem správné konstrukce femoropopliteálního bypassu odborná erudice a dlouholetá zkušenost operátora. Velké rezervy spatřujeme i na poli primární prevence.

Prezentovaná *in-vitro* studie pochopitelně nebyla schopna postihnout řadu dalších faktorů ovlivňujících hemodynamiku v distální end-to-side anastomóze femoropopliteálního bypassu jako například rozdíl poddajnosti bypassu a cílové tepny (86), přítomnost kolaterálního oběhu, reziduální tok ve vtokové části cílové tepny u části pacientů, interakce mezi krví a endotelem jak fyzikálního charakteru (povrchové napětí), tak i interakce na buněčné a subcelulární úrovni (70).

### 2.1.5 Závěr

V provedené studii jsme pomocí *in-vitro* modelu demonstrovali vliv rozdílné šíře graftu a cílové tepny na hemodynamické poměry v distální anastomóze protetického femoropopliteálního bypassu. Ukázali jsme, že volba graftu většího průměru než je cílová tepna vede k pozitivnímu ovlivnění hemodynamických parametrů spojených s rizikem vzniku a progresí intimální hyperplázie jako je smykové napětí na stěně, jeho prostorový a časový gradient, oscilační smykový index a pohyb stagnačního bodu.



## 2.2 Vliv uložení distálního protetického femoropopliteálního bypassu

### 2.2.1 Úvod

Distální femoropopliteální bypass se od proximálního odlišuje umístěním anastomózy po úrovni kloubní štěrbině kolenního kloubu. Důvodem k prodloužení rekonstrukce až pod kolenní kloub je nejčastěji špatná průchodnost proximální části *a. poplitea* nebo její aneurysma. Stejně jako u proximálního bypassu, je u části pacientů indikovaných k provedení distálního bypassu nutné použít protetický graft z důvodu nedostatečné délky či kvality autologních žil (87).

V zásadě existují dva způsoby, jak uložit distální femoropopliteální bypass v úrovni kolene. Konduit může být protažen buď podkožím na mediální straně kolene, nebo dorzálně popliteální jamkou podél nervově-cévního svazku (88). Tunelizace bypassu mediálním přístupem je technicky jednodušší, je ale nutné, aby byla dostatečná vrstva podkoží v této oblasti. Dorzální uložení vyžaduje technicky náročnější přípravu kanálu, kde je riziko poškození žilních plexů, *n. tibialis* a *n. fibularis com.*, ale i vyšší riziko komprese graftu mezi svaly a šlachami (89).

Průchodnost distálních femoropopliteálních rekonstrukcí ovlivňuje řada faktorů, které zahrnují kvalitu bérceových tepen (výtokového řečiště), typ použitého štěpu (autologní či protetický) a samotný tvar anastomózy, který je ovlivněn i uložení bypassu (11,91). V této části práce jsme se proto rozhodli porovnat průchodnost distálních protetických femoropopliteálních bypassů, záchranu končetiny ve střednědobém horizontu po provedené rekonstrukci u výše uvedených dvou způsobů uložení protézy v úrovni kolene. Předpokládali jsme, že dorzální průběh bude mít lepší průchodnost minimálně z toho důvodu, že zčásti probíhá podél *a. poplitea* a distální anastomózu tak lze snáze konstruovat pod nižším úhlem napojení.

**Hypotéza:** Dorzální uložení femoropopliteálního bypassu má lepší primární, asistovanou, sekundární průchodnost a vede k menšímu počtu amputací dolní končetiny.

### 2.2.2 Metodika

Do sledovaného souboru jsme zahrnuli 45 pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin stadia IIb až IV dle Fontaineovy klasifikace (Tabulka 1), kteří podstoupili jednoduchý distální femoropopliteální bypass s použitím lité polytetrafluorethylenové (PTFE) protézy. Všichni pacienti měli průchodnou alespoň jednu bérceovou tepnu dle předoperační digitální subtrakční angiografie (DSA) nebo CT angiografie dolních končetin. Podrobné charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 5.

Pacienti byli rozděleni na dvě skupiny podle vedení bypassu. U 27 pacientů (skupina A) byl protetický graft veden od proximální anastomózy z *a. femoralis com.* dále pod fascií stehna nad koleno. Zde byl z pomocného řezu z mediální strany stehna bypass veden k vypreparovanému úseku proximální *a. poplitea* (AP I) a dále podél nervově-cévního svazku interkondylárně (dorzálně) k distální části *a. poplitea* (AP III), kde byla provedena distální anastomóza koncem ke straně. Ve druhé skupině (skupina B) s 18 pacienty byl bypass veden od proximální anastomózy z *a. femoralis com.* po mediální straně stehna pod fascií stehna, dále kolem mediálního kondylu kolene podkožím a odtud k AP III, kde byla rovněž provedena distální anastomóza koncem ke straně.

**Tabulka 5:** Charakteristika sledovaného souboru

Charakteristika	Dorzální průběh	Mediální průběh	p	Test
	Skupina A	Skupina B		
Počet pacientů	27	18		
Mužské pohlaví	20	13	1,0000	F-test
Věk	68±7	69±9	0,6333	t-test
<b>Onemocnění věnčitých tepen</b>	14	8	0,7631	F-test
Angína pectoris	5	3	1,0000	F-test
Infarkt myokardu	10	5	0,7477	F-test
CABG nebo PCI	9	3	0,3082	F-test
Fibrilace síní	4	4	0,6944	F-test
Cévní mozková příhoda	6	3	0,7212	F-test
Diabetes	13	8	1,0000	F-test
Hypertenze	22	15	1,0000	F-test
Hyperlipidémie	20	16	0,2790	F-test
Renální selhání	8	1	0,0644	F-test
Kuřák nebo ex-kuřák	19	15	0,4824	F-test
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	27,9 ± 1,7	26,0 ± 1,6	0,4476	t-test

Charakteristika	Dorzální průběh	Mediální průběh	p	Test
	Skupina A	Skupina B		
<b>Léčba předoperačně</b>				
Antiagregační léčba <sup>1)</sup>	5	5	0,4889	F-test
Duální antiagregace	19	10	0,3544	F-test
Antikoagulační léčba	10	3	0,1882	F-test
Statiny	20	15	0,7161	F-test
Antibiotika	4	2	1,0000	F-test
<b>Fontaineova klasifikace</b>				
IIB	4	5	0,0550	MW
III	8	7		
IV	15	5		
<b>TASC klasifikace</b>				
C	1	2	0,3482	MW
D	26	16		

CABG = aortokoronární bypass, PCI = perkutánní intervence koronárních tepen; MW =

Mannův Whitneyův test, <sup>1)</sup> kyselina acetylsalicylová 100 mg denně

## Chirurgická technika

Femoropopliteální bypass byl prováděn třemi zkušenými cévními chirurgy. U všech pacientů byly použity dva typy lité PTFE cévní protézy o průměru 6 až 8 mm a to tak, aby průměr použité cévní protézy odpovídal minimálně průměru podkolenní tepny (Tabulka 6). Použili jsme buď VascuGraft SOFT (B. Braun Melsungen, Berlín, Německo), nebo cévní protézu Fusion (Maquet Holding, Rastatt, Německo). Na našem pracovišti jsou lité PTFE protézy preferovány před pletenými, ačkoli jejich průchodnost by měla být srovnatelná (92,93). Proximální anastomóza bypassu byla vždy provedena na *a. femoralis com.* koncem ke straně a distální anastomóza na AP III taktéž koncem ke straně. V případě, že podkožní vrstva na mediální straně kolenního kloubu byla dostatečně silná (odhad subjektivně pohmatem chirurga), byl bypass veden z mediální strany stehna podkožím kolem mediálního kondylu kolene a pod kolenem stočen k AP III koncem ke straně (skupina B, Obrázek 10). U zbývajících pacientů, kde vrstva podkoží kolem mediálního kondylu kolene nebyla dostatečná, byl protetický bypass uložen pod fascií stehna a nad kolenem z pomocné incize veden k AP I, dále podél nervově cévního svazku k AP III, zde byla provedena distální anastomóza na AP III (skupina A, Obrázek 10). V obou skupinách jsme se pokusili o provedení distální anastomózy pod co nejmenším úhlem napojení, abychom snížili negativní vliv hemodynamiky, která má nezanedbatelný vliv na vznik a progresi intimální hyperplázie (10, 11).

**Tabulka 6:** Data pacientů ve vztahu k operačnímu výkonu

Charakteristika	Dorzální průběh	Mediální průběh	p	Test
	Skupina A	Skupina B		
<b>Počet pacientů</b>	27	18		
<b>Operovaná strana</b>				
<b>Pravá</b>	13	12	0,3587	F-test
<b>Levá</b>	14	6		
<b>Průchodných bérceových tepen</b>				
<b>1 tepna</b>	10	7	0,6991	MW
<b>2 tepny</b>	13	6		
<b>3 tepny</b>	4	5		
<b>Průměr cévní protězy</b>				
			0,0879	MW
<b>6mm</b>	7	8		
<b>7mm</b>	17	9		
<b>8mm</b>	3	0		
<b>Druh protězy</b>				
<b>VascuGraft SOFT</b>	16	11	1,0	F-test
<b>Fusion Vascular Graft</b>	10	8		
<b>Trvání operace (minut)</b>				
	142 ± 11	130 ± 10	0,4469	t-test
<b>Trvání hospitalizace (dnů)</b>				
	6,5 (IQR 5 – 11)	6,0 (IQR 4 - 8)	0,1840	MW

IQR = interkvartilové rozpětí; MW = Mannův Whitneyův test

## Pooperační medikace

Všem pacientům v obou skupinách byla podána intravenózní antibiotická profylaxe po 8 hodinách - čtyři dávky 1,5 g ampicilin / sulbaktam (Haupt Pharma Latina, Borgo San Michelle, Itálie). První dávka byla podána 30 min před zahájením operačního výkonu. Od prvního pooperačního dne byla všem pacientům podávána trvale perorálně kyselina acetylsalicylová (Anopyrin, Zentiva, Česká republika, 100 mg denně) a nízkomolekulární heparin v terapeutické dávce (Nadroparin, 0,1 ml / 10 kg, Aspen Pharma, Dublin, Irsko), který byl vysazen po odstranění drénů z operačních ran (zpravidla 3. až 4. pooperační den). Po vysazení nízkomolekulárního heparinu byla pacientům podávána duální antiagregační léčba (100 mg kyseliny acetylsalicylové denně a 75mg klopidogrelu denně [Thrombex, Zentiva, Česká republika]), s výjimkou těch, kdo byli předoperačně léčeni antikoagulační léčbou. Tito pacienti byli opět po odstranění drénů znovu převedeni na léčbu perorálními antikoagulancií.

Do domácího ošetřování byli pacienti propuštěni se statinem (alespoň 20 mg denně, nejčastěji atorvastatin) a duální antiagregační léčbou. V případě předoperační antikoagulační léčby byli propuštěni se statinem, warfarinem (Orion Corp., Espoo, Finsko), kde cílové INR bylo v rozmezí 2,5 - 3 a kyselinou acetylsalicylovou (100 mg denně).

## Pooperační sledování:

Pooperačně byli pacienti sledováni 1, 3, 6, 12 a 24 měsíců po výkonu, pokud nebylo potřeba jinak z klinického důvodu. Pacienti byli klinicky vyšetřováni a průchodnost rekonstrukce byla zjišťována pomocí duplexního ultrazvuku. CT angiografie nebo digitální subtrakční angiografie byly indikovány v případě nově vzniklých obtíží pacienta, nebo v případě podezření na stenózu či uzávěr při klinickém nebo ultrazvukovém vyšetření. V případě nově vzniklé stenózy nebo uzávěru byla provedena buď angioplastika nebo chirurgická revize a korekce dle nálezu na zobrazovacích metodách s přihlédnutím ke

klinickým obtížím pacienta. Během sledování jsme zaznamenávali primární, asistovanou a sekundární průchodnost a úspěšnost záchrany končetiny.



**Obrázek 10:** Typy distálního protetického femoropopliteálního bypassu zobrazené pomocí digitální substrakční angiografie: dorzální vedení bypassu (a) a mediální vedení bypassu (b). Šipka označuje směr toku krve v bypassu a hrot místo distální anastomózy.



**Primární průchodnost** byla definována jako interval od provedení femoropopliteálního bypassu do průkazu hemodynamicky významné stenózy (93).

**Primární asistovaná průchodnost** byla stanovena jako interval od provedení femoropopliteálního bypassu do uzávěru, bez ohledu na počet provedených reintervencí (94).

**Sekundární průchodnost** byla dána dobou od vytvoření bypassu po jeho dále již neřešitelný nebo neřešený uzávěr, opět bez ohledu na počet provedených zákroků směřujících k obnovení průchodnosti bypassu pro její stenózu či uzávěr.

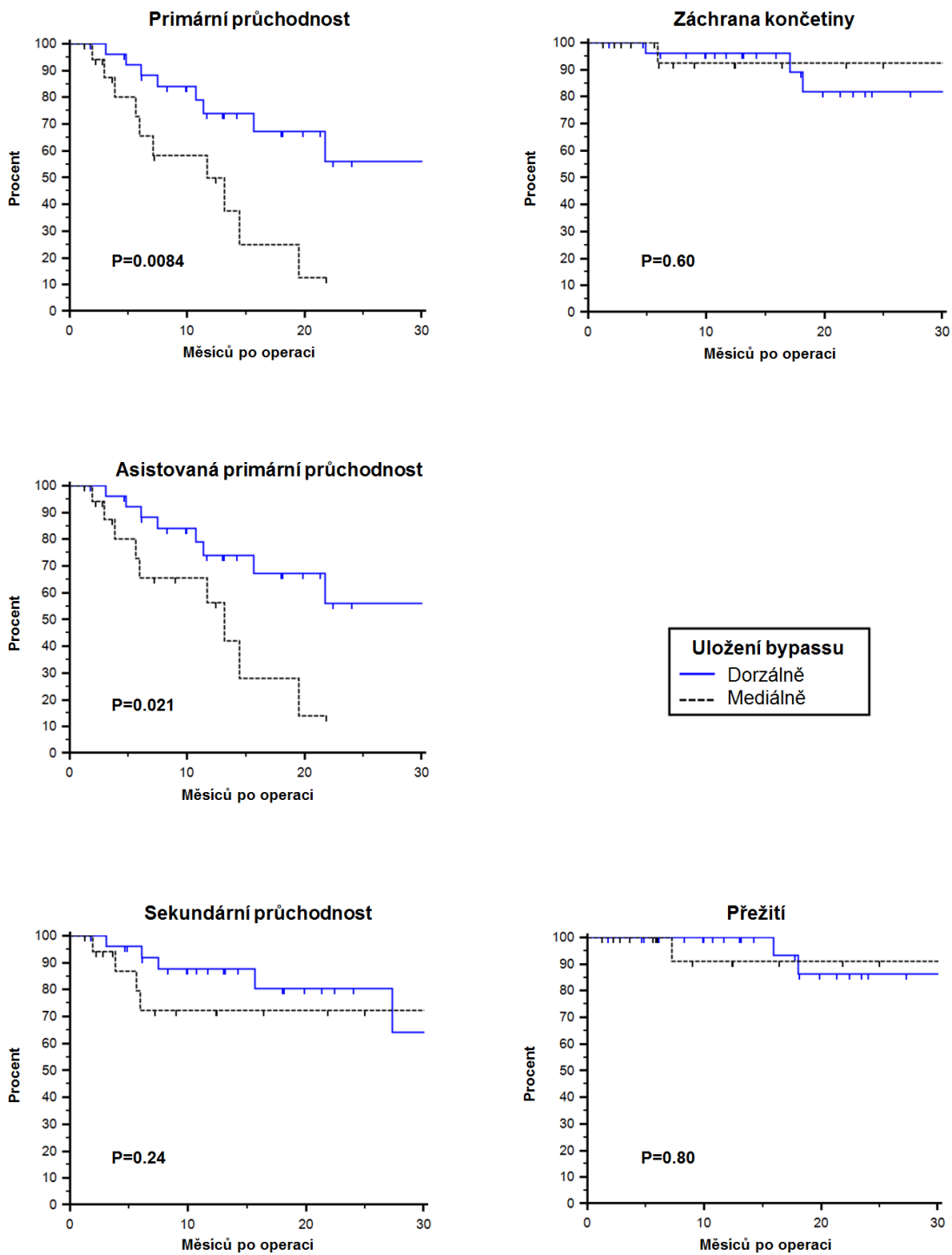
Za **zachování končetiny** jsme považovali i stav, kdy byla provedena amputace do úrovně Chopartova kloubu se zachováním chůze.

**Statistické zpracování** bylo provedeno s použitím MedCalc ver. 12 (MedCalc Software bvba, Ostende, Belgie). K testování statistické významnosti, byl použit t-test, Mannův Whitneyův U test, nebo Fischerův F-test. Data o přežití byla zobrazena pomocí Kaplan-Meierových křivek a statistické rozdíly hodnoceny log rank testem. Hodnota  $p < 0,05$  byla považována za významnou.

### 2.2.3 Výsledky

Průměrná doba operace byla ve skupině A  $142 \pm 11$  min a ve skupině B  $130 \pm 10$  min ( $p = 0,45$ ). Doba hospitalizace byla 6,5 dnů (interkvartilové rozpětí [IQR] 5 - 10,5 dnů) ve skupině A a 6 dnů (IQR 4 – 8 dnů,  $p = 0,18$ ) ve skupině B. Žádný pacient během operace ani v prvním měsíci po operaci nezemřel. Během prvního pooperačního měsíce jsme zaznamenali následující komplikace: časný uzávěr bypassu u 1 pacienta ve skupině A a u 2 pacientů ve skupině B, pseudomembranózní enterokolitidu u 1 pacienta ve skupině A a dehiscenci operační rány u 2 pacientů rovněž ve skupině A. Medián doby sledování pacientů byl 15,1 měsíců (IQR 8,1 - 25,0 měsíců). Intervenční výkony (angioplastika, zavedení stentu,

trombolýza, nebo trombektomie) byly provedeny u 8 pacientů ve skupině A a u 13 pacientů ze skupiny B ( $p = 0,0094$ , F-test). Dvacetiměsíční primární, asistovaná primární a sekundární průchodnost a záchrana končetiny byla ve skupině A 57%, 67%, 80% a 82%; ve skupině B 14%, 14%, 72% a 92% ( $p = 0,0084$ , 0,021, 0,24 a 0,60). Primární, asistovaná primární a sekundární průchodnost, záchrana končetiny a přežití jsou srovnány a zobrazeny pomocí Kaplan-Meierových křivek (Obrázek 11). Ačkoli distální femoropopliteální protetický bypass uložený dorzálně (interkondylárně) má statisticky významně lepší primární, asistovanou primární i sekundární průchodnost, záchrana končetiny a přežití jsou podobné a statisticky významně se neliší.



**Obrázek 11:** Porovnání střednědobé primární, asistované primární a sekundární průchodnosti, záchrany končetiny a přežití pacientů s distálním protetickým femoropopliteálním bypasseem při různém způsobu uložení bypassu pomocí Kaplan-Meierových křivek.

## 2.2.4 Diskuse

V této práci jsme retrospektivně zhodnotili střednědobé výsledky průchodnosti infragenikulárních protetických bypassů s ohledem na jejich uložení v oblasti kolene. Mediální přístup, který jsme použili ve skupině B, technicky znemožňuje našít anastomózy pod malým úhlem, protože bypass přichází z mediální strany kolene k *a. poplitea*. To může být jedním z vysvětlení, proč výsledky primární a asistované primární průchodnosti byly lepší v případě dorzálního vedení bypassu (skupina A), jehož paralelní průběh s *a. poplitea* technicky umožňuje vytvořit nízký uhel napojení. Primární průchodnost ve skupině B byla podobná jako v metaanalýze, kterou provedl Takagi (92). Statistické významnosti však nedosáhl rozdíl v sekundární průchodnosti, nicméně mediální uložení graftu vyžadovalo vyšší počet následných intervencí.

Uložení bypassu dorzálně interkondylárně s sebou nese vyšší riziko jeho stlačení vazy, fasciemi nebo svaly, či riziko poranění struktur nervově-cévního svazku, zejména venózních plexů při protahování bypassu k distální *a. poplitea*. Je pravděpodobné, že určitou mírou se na výsledku studie spolupodílí i fakt, že operace prováděli zkušení cévní chirurgové s dlouholetou praxí. Přežívání pacientů v této studii je nepřírozeně vysoké, pravděpodobně proto, že řada pacientů byla ztracena ze sledování. Kromě počtu pacientů je toto pravděpodobně dalším důvodem, že sekundární průchodnost nedosáhla statistické významnosti.

Dalším zajímavým pozorováním na několika málo případech, kde byla k dispozici angiografická nebo CT obrazová dokumentace pro srovnání časného pooperačního nálezu a nálezu s delším časovým odstupem, je, že distální anastomóza se pooperačně sama dále adaptuje. Prochází remodelací, která vede ke snižování úhlu napojení a z ní vyplývající

zlepšení hemodynamických poměrů v anastomóze. Toto pozorování vysvětlujeme jak hemodynamickými účinky krevního proudu, tak i procesu reparace měkkých tkání v okolí.

Na základě této práce doporučujeme preferovat uložení distálního protetického femoropopliteálního bypassu dorzálně interkondylárně podél *a. poplitea* bez ohledu na možnost mediální cesty u části pacientů. Aby však byly definitivně potvrzeny výsledky naší pilotní studie, je třeba provést rozsáhlejší randomizovanou studii.

### 2.2.5 Závěr

V této části práce jsme na souboru pacientů, u kterých byl proveden distální femoropopliteální bypass, prokázali lepší primární a asistovanou průchodnost v prvních 20 měsících po operaci, pokud byl bypass veden dorzálně interkondylárně, paralelně s nerovněcévním svazkem na rozdíl od pacientů, kde byl bypass veden mediálně kolem kolene. Domníváme se, že ačkoliv je tunelizace graftu interkondylárně technicky náročnější a více náchylná k technické chybě (např. riziko poranění venózních plexů), tak by měla být preferována. Jedním z vysvětlení pro lepší průchodnost je fakt, že pokud bypass probíhá interkondylárně, probíhá i paralelně s *a. poplitea* a anastomózu lze konstruovat pod menším úhlem na rozdíl od mediálního průběhu, kdy bypass přichází k *a. poplitea* z větší vzdálenosti.

## 2.3 Větvený krurální bypass

### 2.3.1 Úvod

Významným faktorem zachování průchodnosti cévní rekonstrukce je velikost průtoku krve rekonstrukcí. Ta závisí na několika faktorech:

a) na dostatečném přítoku krve do rekonstrukce, což je dáno především dostatečným srdečním výdejem a kvalitou řečiště nad rekonstrukcí, které musí být bez hemodynamicky významné stenózy.

b) na kapacitě výtokového řečiště, do kterého krev z bypassu odtéká.

c) na délce bypassu, kde v dlouhých bypassech dochází k významné tlakové ztrátě, a tím i ke zpomalení toku krve bypassem. Platí pravidlo, že čím kratší je bypass, tím menší je tlaková ztráta, a tím lépe je zachována rychlost průtoku. Proto mají kratší bypassy lepší průchodnost než bypassy dlouhé (95).

d) na průchodnosti anastomóz (proximální i distální), které mohou být zúženy buď technickou chybou při jejich konstrukci, vznikem a progresí neoptimální hyperplázie nebo aterosklerózy.

Nejvhodnějším typem graftu je autologní žilní štěp a to zejména pro rekonstrukce tepen o malém průtoku tj. okolo 150 ml/min. Tyto průtoky se týkají tepen bérceových, ale ještě nižší průtoky lze očekávat tepnami pedálními, kde se rychlost toku může pohybovat až okolo kritické hranice průtoku žilní rekonstrukcí, což je okolo 40 ml/min. Při nižším průtoku poté dochází k zvýšenému ukládání fibrinu v lumen graftu a následné nástěnné trombóze, stenóze a posléze k úplnému uzávěru graftu. Ještě náchylnější k nízkým průtokům jsou grafty protetické, které vyžadují obvykle k zachování průchodnosti průtok krve nad hranicí 150 ml/min. O něco lepší průchodnost při nižším průtoku než je tomu u klasických protéz mají heparinem potažené PTFE lité protézy, které tolerují průtoky ještě okolo 100 ml/min. Stále

tedy chybí ideální protetický graft vhodný pro průtoky pod 100 ml/min, aby tak mohl nahradit alespoň z části žilní graft, který toleruje průtoky o polovinu nižší (95).

Jednou z možností jak dosáhnout dostatečné rychlosti průtoku graftem je provedení větvených bypassů. Tím, že revaskularizujeme více tepen z jednoho graftu, zvyšujeme rychlost průtoku hlavním tělem graftu, které je dlouhé cca 30 - 80 cm. Odstupující raménka z těla graftu na příslušnou tepnu jsou poměrně krátká (v rozmezí 5 - 10 cm), a tudíž zde dochází k minimální tlakové ztrátě a zpomalení toku zde není tak významné, jako by bylo v dlouhém graftu.

Vylepšením hemodynamiky zvýšením průtoku relativně dlouhým bypassem a krátkými odbočkami bypassu za větvením, kde je již průtok výrazně nižší, tak můžeme významně vylepšit jeho průchodnost. Zvětšení průtoku krve hlavním tělem bypassu dosahujeme co možná největším počtem revaskularizovaných tepen z hlavního těla bypassu prostřednictvím krátkých odboček. V případě žilního infragenikulárního bypassu vede hlavní tělo bypassu k tepně, která má lepší kvalitu a krátká odbočka směřuje k další bérkové tepně. Téměř v celé délce bypassu je průtok vysoký a až u první odbočky dochází k jeho snížení. Odbočka i distální konec hlavního těla bypassu za větvením jsou však krátké (do 10 cm).

Autologní žilní štěp podléhá v průběhu času řadě strukturálních změn včetně postižení aterosklerózou, která postupně způsobí stenózu až uzávěr rekonstrukce. Minimální průsvit žilního štěpu pro provedení rekonstrukce by měl být 4 mm, jinak se výrazně zvyšuje riziko časného uzávěru bypassu. Ostatní typy neprotetických graftů jsou používány jen zřídka. Žilní allotransplantáty mají uplatnění v případech, kdy nelze použít jinou náhradu (vyčerpání žilních štěpů a potřeba vložení bypassu do potencionálně infekčního terénu, či při náhradách infikovaných protetických graftů). Tepenné auto- i allotransplantáty se vzhledem k omezené

dostupnosti používají jen výjimečně. V tomto případě je preferovaný štěp *a. radialis* nebo nebo *arteria iliaca interna* (96).

**Hypotéza:** Větvený infragenikulární bypass má lepší středně dobou průchodnost než nevětvený pedální bypass.

### 2.3.2 Metodika

Do retrospektivní analýzy jsme zahrnuli 95 pacientů s ICHDK III. a IV. stádia dle Fontainovy klasifikace, kteří měli chronický uzávěr femorální nebo popliteální tepny a proximální části bérkových tepen (postižení typu D dle klasifikace TASC II) a mezi rokem 2008 a 2015 podstoupili chirurgickou revaskularizaci. U 72 pacientů byl vytvořen jednoduchý bypass, u 23 pacientů větvený bypass. Charakteristika souboru je uvedena v Tabulce 7.



**Tabulka 7:** Charakteristika souboru pacientů rozdělených dle typu bypassu.

<b>Typ bypass</b>	<b>Jednoduchý</b>	<b>Větvený</b>	<b><i>p</i></b>
	(n=72)	(n=23)	
<b>Věk (roky)</b>	67±10	66±10	0,62
<b>Pohlaví (muž)</b>	56 (78%)	13 (57%)	0,061
<b>Ischemická choroba srdeční<sup>a</sup></b>	45 (63%)	10 (43%)	0,15
<b>Infarkt myokardu<sup>a</sup></b>	33 (46%)	5 (22%)	0,051
<b>Aortokoronární bypass<sup>a</sup></b>	21 (29%)	3 (13%)	0,17
<b>Fibrilace síní<sup>a</sup></b>	12 (17%)	2 (9%)	0,51
<b>Cévní mozková příhoda<sup>a</sup></b>	22 (31%)	5 (22%)	0,60
<b>Diabetes<sup>a</sup></b>	36 (50%)	7 (30%)	0,15
<b>Hypertenze<sup>a</sup></b>	65 (90%)	22 (96%)	0,67
<b>Hyperlipidémie<sup>a</sup></b>	52 (72%)	18 (78%)	0,79
<b>Renální insuficience<sup>a</sup></b>	10 (14%)	3 (13%)	1,00
<b>Kuřák nebo exkuřák<sup>a</sup></b>	59 (82%)	18 (78%)	0,76
<b>Fontainova klasifikace</b>			0,91
III	26 (36%)	8 (35%)	
IV	46 (64%)	15 (65%)	
<b>TASC-D</b>	72 (100%)	23 (100%)	1,00

Všechny rozdíly nevýznamné (Fischerův exaktní test, Mann-Whitneyův U-test, t-test)

<sup>a</sup>) dle anamnézy a předchozích vyšetření

Rozsah postižení tepenného řečiště dolních končetin byl vyšetřen pomocí digitální subtrakční angiografie (DSA). U pacientů, kteří měli průchodné alespoň dvě bércové tepny, jak na DSA, tak při jejich hodnocení během operačního výkonu (vizuálního hodnocení a palpáce), jsme zhotovili větvený bércový bypass, ostatní pacienti měli bércový bypass bez odbočky (jednoduchý bypass).

Žíly dolních končetin byly vyšetřeny pomocí duplexního ultrazvukového vyšetření. U pacientů, u kterých nebyla dostupná autologní žíla o dostatečném průměru ( $\geq 3\text{mm}$ ), kvalitě a délce jsme použili protetický konduit z polytetrafluorethylenu (VascuGraft SOFT [B. Braun Melsungen, Berlin, Germany] nebo Fusion Vascular Graft [Maquet Holding, Rastatt, Germany]) o průměru 6 až 7mm (97).

Chirurgický výkon prováděl jeden ze tří zkušených cévních chirurgů. U větveného bypassu na hlavní konduit napojena boční větev. Hlavní konduit byl buď žilní (in situ nebo reverzně) nebo protetický a byl napojen vždy na bércovou tepnu, která se zdála kvalitnější dle předoperační DSA a peroperačního nálezu. U jednoduchého krurálního bypassu jsme vytvořili pouze jeden hlavní konduit na bércovou tepnu, která se zobrazila na předoperační DSA (

Tabulka 8, Obrázek 12).

**Tabulka 8:** Proximální anastomóza, typ bypassu, distální anastomóza u jednoduchého a větveného krurálního bypassu.

<b>Typ bypassu</b>	<b>Jednoduchý</b> (n=72)	<b>Větvený</b> (n=23)	<b>p</b>
<b>Proximální anastomóza</b>			0,77 <sup>d</sup>
a. femoralis communis	58 (81%)	18 (78%)	
a. femoralis superficialis	14 (19%)	5 (22%)	
<b>Typ bypassu (hlavní konduit)</b>			0,53 <sup>d</sup>
<i>In situ</i> v. saphena magna	20 (28%)	7 (30%)	
Reverzní v. saphena magna	18 (25%)	8 (35%)	
PTFE	34 (47%) <sup>a)</sup>	8 (35%) <sup>b)</sup>	
<b>Distální anastomóza</b>			0,058 <sup>e</sup>
a. tibialis anterior	36 (50%)	14 (30%) <sup>c</sup>	
a. tibialis posterior	26 (36%)	19 (41%) <sup>c</sup>	
a. fibularis	10 (14%)	13 (28%) <sup>c</sup>	

<sup>a)</sup> žilní límec u 10 pacientů

<sup>b)</sup> žilní límec u 5 pacientů

<sup>c)</sup> větvený bypass má dvě distální anastomózy

<sup>d)</sup> Fischerův exaktní test

<sup>d)</sup>  $\chi^2$

Pro zlepšení lokální hemodynamiky jsme se snažili o vytvoření ostrého úhlu napojení mezi konduitem a cílovou tepnou (11). Proximální anastomóza byla napojena koncem ke konci na a. femoralis superficialis nebo koncem ke straně na a. femoralis communis u konduktů vytvořených z in situ v. saphena magna. U reverzních štěpů z v. saphena magna a cévních protéz jsme vytvářeli proximální anastomózu koncem ke straně na a. femoralis communis, a. femoralis superficialis, nebo a. poplitea (Tabulka 8).



**Obrázek 12:** Digitální subtrakční angiografie u 77letého pacienta s jednoduchým krurálním bypassem (A) vytvořeným reverzní v. saphena magna a napojeným na a. tibialis anterior (šipka). Větvený krurální bypass (B) u 62letého pacienta z PTFE, distální anastomóza na a. tibialis post. (šipka) a bočná větev reverzní žilou na a. fibularis (špička, B).

Reverzní žilní grafty byly uloženy do podkožního tunelu v místě odlišném od jejich původního průběhu. U *in situ* bypassu jsme použili valvulotom (LeMaitre Vascular GmbH, Germany) k rozrušení chlopní a provedli jsme endarterektomii proximálního konce v. femoralis superficialis. Proximální konec *in situ* bypassů byl napojen buď koncem ke konci na a. femoralis superficialis nebo koncem ke straně na a. femoralis communis. Větve v. saphena magna, které se zobrazily na peroperační angiografii, jsme ligovali z malé incize (98). Bočná větev byla vždy připojena reverzně.

Pooperačně dostávali všichni pacienti antikoagulační léčbu nízkomolekulárním heparinem (0,1ml/10kg každých 12 hodin Clexane, SanofiWinthropIndustrie, Francie) po dobu nejméně 5 dnů. Poté byli převedeni na warfarin (Warfarin Orion, Orion Corporation, Finsko) s cílovým INR mezi 2.5 a 3.

#### *Pooperační sledování*

První rok po operaci byly pacienti kontrolováni klinickým a ultrasonografickým vyšetření v tříměsíčních odstupech, později po jednom roce (99). Zaznamenávali jsme primární, asistovanou, sekundární průchodnost a záchranu končetiny.

#### *Statistická analýza*

Statistické testy jsme provedli v programu GraphPad Prism (GraphPad Software, USA) a SPSS 19 (IBM, USA). Pro testování jsme použili t-test, Mann-Whitneyův U test, Fischerův exaktní test nebo  $\chi^2$ . Průchodnost bypassu a záchranu končetiny jsme porovnali pomocí log rank testu. K multivariační anlyze jsme použili Coxův regresní model. Hodnotu *p* menší než 0,05 jsme považovali za významnou.

### 2.3.3 Výsledky

#### *Operace a perioperační komplikace*

Doba operace byla 200 min (IQR = 80) u větveného bypassu a 152min (IQR = 93,  $p = 0,014$ ) u jednoduchého bypassu. Doba pooperační hospitalizace byla 6 dní (IQR = 9) u větveného bypassu a 6 dní (IQR = 6,  $p = 0,92$ ) u jednoduchého bypassu. Četnost reoperací pro ranné krvácení, dehiscenci nebo infekci rány byla mezi skupinami srovnatelná (Tabulka 9).

**Tabulka 9:** Perioperační komplikace do 30 dnů od výkonu u pacientů s jednoduchým a větveným krurálním bypassem.

<b>Typ bypassu</b>	<b>Jednoduchý</b>	<b>Větvený</b>	<b>P</b>
	(n=72)	(n=23)	
<b>Reoperace pro krvácení</b>	1 (1%)	0	1,00
<b>Ranná infekce</b>	5 (7%)	1 (4%)	1,00
<b>Dehiscence rány</b>	4 (6%)	0	0,57
<b>Perioperační mortalita</b>	0	0	1,00
<b>Uzávěr rekonstrukce</b>	3 (4%)	0	0,55
<b>Akutní koronární syndrom</b>	2 (3%)	0	1,00

Všechny rozdíly nevýznamné (Fischerův exaktní test)

#### *Průchodnost rekonstrukce a záchrana končetiny*

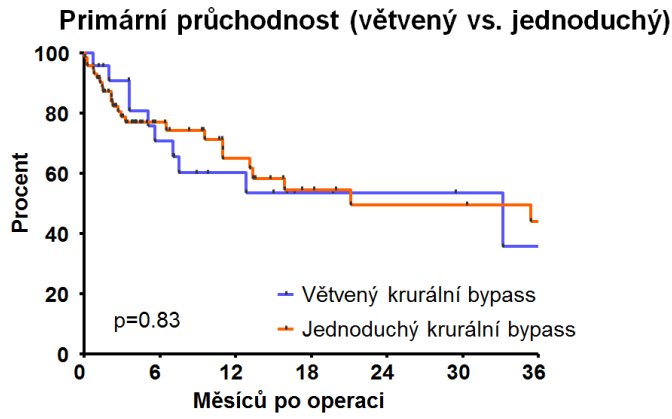
Analýza ukázala srovnatelnou primární ( $p = 0,83$ ), asistovanou ( $p = 0,76$ ), sekundární ( $p = 0,78$ ) průchodnost, ale i záchranu končetiny ( $p = 0,64$ ) a přežití ( $p = 0,81$ ) mezi jednoduchým a větveným bypassem (Obrázek 13).

### *Srovnání žilních a protetických bypassů*

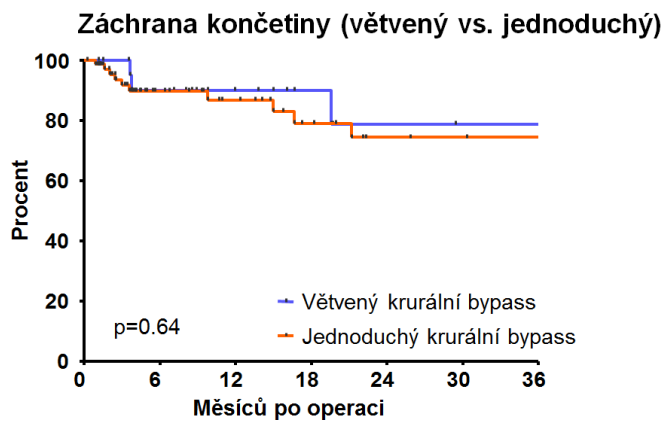
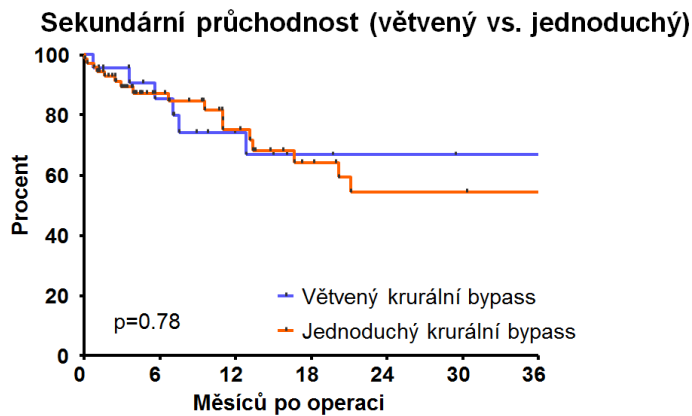
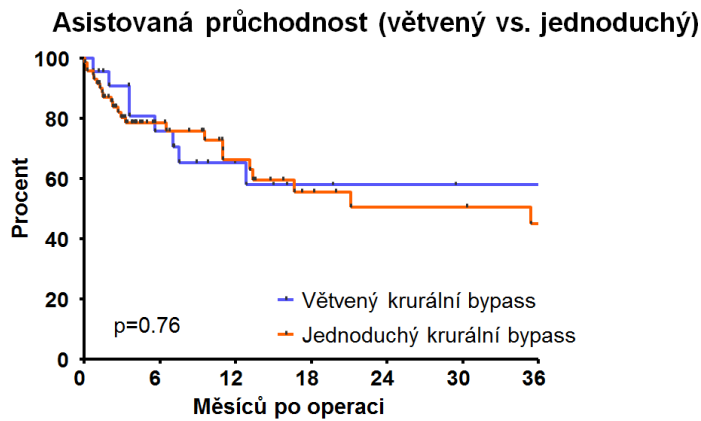
Srovnání ukázalo lepší primární ( $p = 0,0089$ ), asistovanou ( $p = 0,0013$ ) a sekundární ( $p = 0,0089$ ) průchodnost u žilních bypassů, nicméně rozdíl v záchraně končetiny nebyl statisticky významný ( $p = 0,072$ ) (obr. 14).

### *Srovnání dle cílové tepny*

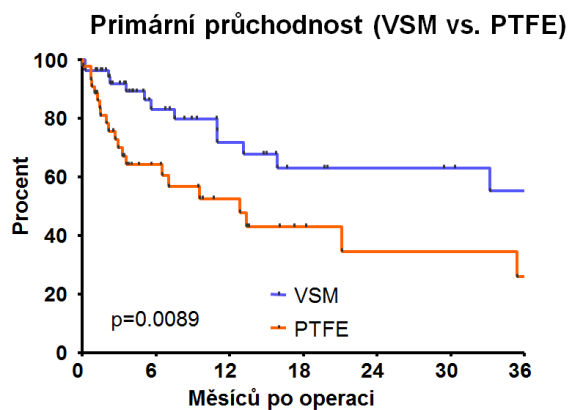
U jednoduchých bypassů napojených na a. tibialis anterior se ukázala horší primární ( $p = 0,023$ ), asistovaná ( $p = 0,035$ ) a sekundární ( $p = 0,042$ ) průchodnost při srovnatelné záchraně končetiny ( $p = 0,57$ ), (obr. 15) v porovnání s bypassy napojenými na a. tibialis posterior nebo a. fibularis.



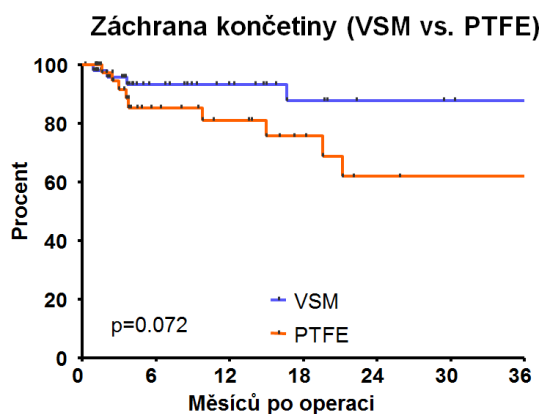
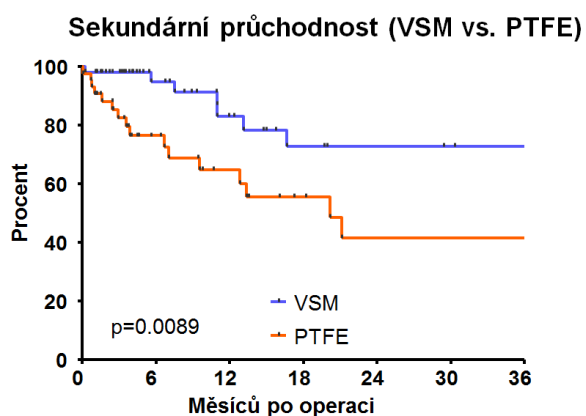
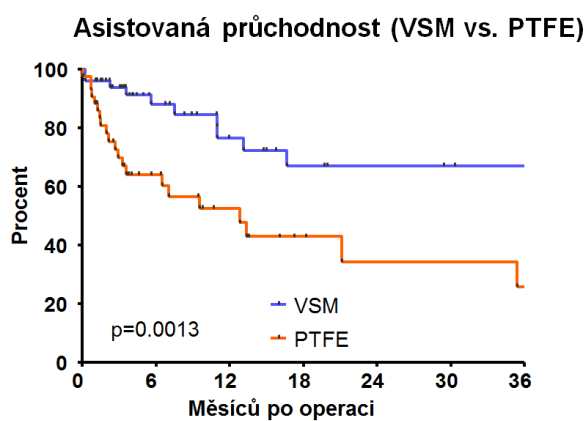
**Obrázek 13:** Srovnání primární, asistované, sekundární průchodnosti a záchrany končetiny mezi jednoduchým a větveným krurálním bypasse.

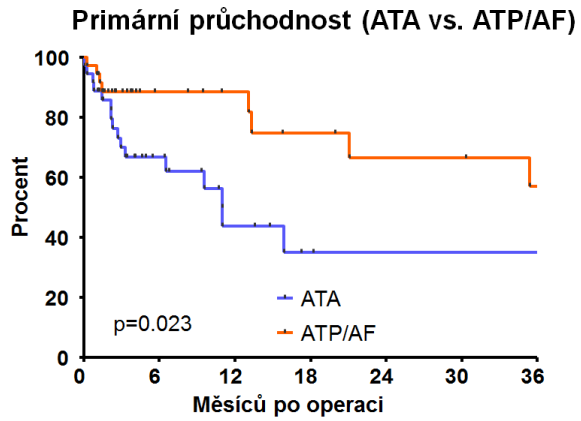




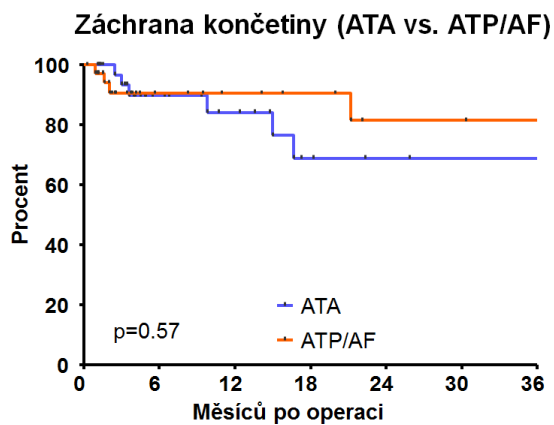
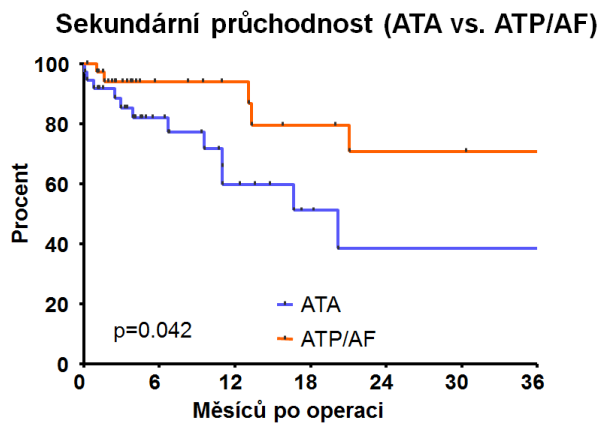
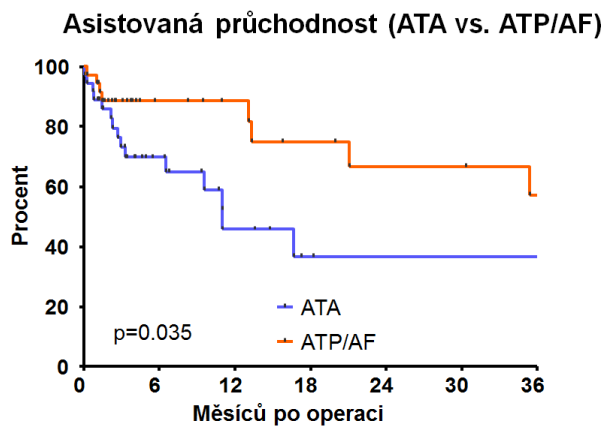


**Obrázek 14:** Srovnání primární, asistované, sekundární průchodnosti a záchrany končetiny mezi žilním (VSM) a protetickým (PTFE= polytetrafluorethylen) bypassem.





**Obrázek 15:** Primární, asistovaná, sekundární průchodnost a záchrana končetiny u jedno-  
 duchého bypassu napojeného na a. tibialis  
 anterior (ATA) ve srovnání s napojením na a.  
 tibialis posterior (ATP) či a. fibularis (AF).



### Multivariační analýza

Coxův regresní model jsme vytvořili pro primární, asistovanou, sekundární průchodnost a záchranu končetiny. Použili jsme tyto prediktory: pohlaví, infarkt myokardu v anamnéze, typ bypassu, cílová tepna, větvení bypassu. Signifikantní byly modely pro primární ( $p = 0,019$ ) a asistovanou ( $p = 0,0044$ ) průchodnost (Tabulka 10). Model pro sekundární průchodnost ( $p = 0,073$ ) a záchranu končetiny ( $p = 0,096$ ) signifikantní nebyl nejspíše kvůli většímu množství cenzorovaných pacientů.

**Tabulka 10:** Multivariační analýza

Proměnná	Primární průchodnost	Asistovaná průchodnost
	Hazard ratio (95% CI)	Hazard ratio 95% CI
Pohlaví (ženské vs. mužské)	1,24 (0,57 - 2,56)	1,06 (0,45 - 2,30)
Infarkt myokardu (ne vs. ano)	1,14 (0,52 - 2,57)	1,14 (0,50 - 2,68)
Typ bypassu (PTFE vs. VSM)	2,83 (1,39 - 6,01)	4,06 (1,84 - 9,69)
Cílová tepna (ATA vs. ATP/AF)	1,88 (0,91 - 3,95)	1,53 (0,60 - 4,14)
Větvení (ano vs, ne)	1,51 (0,62 - 3,50)	1,40 (0,53 - 3,48)

CI: interval spolehlivosti; VSM: v. saphena magna; PTFE: polytetrafluorethylen; ATA: a. tibialis anterior; ATP: a. tibialis posterior; AF: a. fibularis.

### 2.3.4 Diskuse

Tato studie neprokázala předpokládanou výhodu konstrukce větveného krurálního bypassu v porovnání s jednoduchým (nevětveným) bypasssem. Myšlenka větvení bypassu přidáním dalšího raménka byla v minulosti využita v kardiovaskulární chirurgii při revaskularizaci myokardu, ale málo je o ní známo u infragenikulárních bypassů u pacientů s kritickou končetinovou ischemií. Použití větveného krurálního bypassu popsal Van Damme a kolektiv, kteří použili nativní větvení odebrané žíly u 7 pacientů a u 5 pacientů napojili samostatné bočné raménko (100). Teoretická výhoda dalšího raménka je založena na následujících předpokladech: 1) dojde ke zvýšení průtoku ve společné části konduitu; 2) zvětší se výtokové řečiště; 3) bude zajištěn záložní tok, kdyby se jedno z ramének za větvením uzavřelo. V této retrospektivní studii jsme však výhodu konstrukce větveného bypassu neprokázali. Domníváme se, že celková výhoda konstrukce bočné větve je pravděpodobně mitigována tím, že samotná další anastomóza je citlivým místem pro vznik stenózy na podkladě intimální hyperplázie nebo progresu aterosklerotických změn, jak to bylo popsáno u kompozitních graftů (101). Je ale možné, že tento vliv může do budoucna být překonán použitím nativně větvených žilních graftů (bude-li u daného pacienta k dispozici) nebo větvených protéz z výroby za použití nových materiálů (100). V současné době jsou v pre-klinickém výzkumu nové typy protéz na bázi rybího kolagenu. Další slibnou možností je vytvoření sekvenčního bypassu, jak ukázal Rogers a spolupracovníci na malém vzorku 6 pacientů (102).

Při návrhu a konstrukci jednoduchého i větveného bypassu je nutné zohlednit další faktory, které podporují rozvoj intimální hyperplázie jako například poměr kalibru bypassu a cílové tepny nebo úhel anastomózy (10, 103–105). Ačkoliv konstrukce větveného bypassu je technicky náročnější a vyžaduje delší operační čas, neprokázali jsme rozdíl mezi pacienty s jednoduchým a větveným bypasssem v délce hospitalizace nebo v perioperačních komplikacích. To ukazuje, že vytvoření odbočky navíc je bezpečná alternativa.

Naše výsledky lze srovnat se studií Slima a spoluracovníků, kteří užili autologních žil a PTFE graftů u jednoduchých (nevětvených) infragenikulárních bypassů s jednoletou primární průchodností 62 % a zachováním končetiny u 83 % pacientů (106). U zmiňované studie však bylo pouze 10 % bypassů protetických v porovnání s naší studií, kde jich bylo 44 %. Protože žilní konduity mají celkově lepší průchodnost, měly by být obecně preferovány, jsou-li k dispozici v dostatečné kvalitě a délce (107, 108). *In situ* žilní bypass je technicky jednodušší, jeho provedení trvá kratší dobu, nicméně je zde větší riziko vytvoření arteriovenózní píštěle a rozvoje významného otoku dolní končetiny. Reverzní žilní grafty, by ale měly mít podobnou, nebo dokonce lepší průchodnost v porovnání s *in situ* žilními grafty (109, 110).

To, že procento pacientů, u kterých došlo k záchraně končetiny je větší, než těch u kterých zůstala rekonstrukce průchodná ukazuje, že kolem 10 až 30 % z nich profituje z obnovení průtoku do dolní končetiny, byť jen z dočasného, který však vede k zahojení ischemických vředů, demarkaci oblastí postižených gangrénou a celkovému zlepšení symptomů. Tento efekt však statisticky celkově snižuje celkový rozdíl v zachování končetiny mezi jednotlivými skupinami.

Pro hodnocení lokalizace a rozsahu stenotických lézí tepen dolních končetin jsme preoperačně použili digitální subtrakční angiografii, která je považována stále za zlatý standard v diagnostice ICHDK. CT angiografie dolních končetin může u části pacientů mít horší výpovědní hodnotu v důsledku obtížnějšího časování akvizice v závislosti na podání kontrastní látky a u pacientů s těžce kalcifikovanými tepnami. Toto omezení však lze do určité míry překlenout novými rekonstrukčními technikami a koregistrací scanů (111). V některých centrech se jako metoda volby ujala MR angiografie (112). Jednoduchý (nevětvený) krurální bypass lze provést pouze pokud se ukáže průchodnost alespoň jedné

krurální tepny. Pokud je ale možnost, je lépe preferovat a. tibialis posterior nebo a. fibularis, protože použití a. tibialis anterior vedlo v naší studii k horší průchodnosti.

Při hodnocení této studie je potřeba zmínit některá interpretační omezení. Skupina pacientů s větveným bypassem byla poměrně malá a navíc zde byly použity tři typy bypassů (in situ žilní, reverzní žilní, protetický). Větvený krurální bypass lze vytvořit pouze u pacientů, kteří mají průchodné alespoň dvě krurální tepny, což může představovat selekční chybu. Celkově jsme však neprokázali významný rozdíl v preoperačních charakteristikách mezi pacienty s jednoduchým a větveným krurálním bypassem.

### **2.3.5 Závěr**

V této retrospektivní studii jsme neprokázali rozdíl v průchodnosti jednoduchého a větveného krurálního bypassu. Potvrdili jsme fakt, že žilní bypassy mají obecně lepší průchodnost a ukázali jsme, že lepší průchodnosti u jednoduchých (nevětvených) bypassů dosahujeme při jejich napojení na a. tibialis posterior nebo na a. fibularis.

### 3 Závěr a přínos pro klinickou praxi

V naší práci jsme analyzovali řadu aspektů ovlivňující průchodnost infrainguinálních rekonstrukcí tepenného řečiště, jak v in vitro uspořádání, pomocí simulace, tak i v klinických studiích, které vycházely z retrospektivního hodnocení dat námi operovaných pacientů.

V in-vitro modelu distální end-to-side anastomózy jsme prokázali, že pokud je šíře bypassu menší než průměr cílové tepny, dochází k hemodynamickým změnám, u nichž byla prokázána souvislost s rozvojem intimální hyperplázie, která je nejčastější příčinou selhání rekonstrukce v prvním až druhém roce po operaci. Jedná se zejména o rozsah pohybu stagnačního bodu na dně anastomózy, zvětšení oblastí turbulentního, ale i zpomaleného proudění a stagnace. Tyto změny jsme charakterizovali pomocí smykového napětí a dalších odvozených parametrů (jeho prostorový a časový gradient, oscilační smykový index, pohyb stagnačního bodu). Charakter proudění se přibližuje laminárnímu, pokud je vnitřní průměr bypassu stejný, nebo mírně větší než je kalibr cílové tepny. Podobný efekt má i snížení úhlu anastomózy.

Na souboru pacientů, u kterých byl proveden distální femoropopliteální bypass, jsme prokázali lepší primární a asistovanou průchodnost v prvních 20 měsících po operaci, pokud byl bypass veden dorzálně za kolenem paralelně s nervově-cévním svazkem v porovnání s uložením bypassu na mediální straně kolene. Domníváme se proto, že ačkoliv je tunelizace graftu interkondylárně technicky náročnější a více náchylná ke vzniku technické chyby (např. riziko poranění venózních plexů), tak by měla být preferována. Jedním z vysvětlení pro lepší průchodnost je fakt, že pokud bypass probíhá interkondylárně, probíhá i paralelně s *a. poplitea* a anastomózu lze konstruovat pod menším úhlem na rozdíl od mediálního průběhu, kdy bypass přichází k *a. poplitea* z větší vzdálenosti.

Hemodynamické faktory mají nepochybný vliv i na průchodnost krurálních bypassů, avšak náš předpoklad zlepšení průchodnosti krurálního bypassu a záchrany končetiny při konstrukci dalšího raménka, se neprokázal. Ačkoliv vytvořením postranního raménka zvětšíme výtokovou oblast a tím i průtok společnou částí bypassu, je tato výhoda mitigována přítomností další anastomózy. Ukázali jsme, že lepší průchodnost u jednoduchých (nevětvených) bypassů dosahujeme při jejich napojení na a. tibialis posterior nebo na a. fibularis.

Hledání ideálního bypassu a jeho napojení na cílovou tepnu, které by zaručily dlouhodobou průchodnost rekonstrukce u většiny pacientů, není ani zdaleka u konce. V poslední době probíhá vývoj nových materiálů pro výrobu protetických bypassů včetně mikrostruktury na jejich luminální straně a optimalizace poddajnosti v různých směrech a částech bypassu (113, 114). Jejich nasazení v klinické praxi, ale přichází se zpožděním, které je daní za jejich bezpečnost a průkaz, že jejich použití přináší výhody jak pomocí simulace, in-vitro a in-vivo modelů a zkoušek biokompatibility. Základem pro dobře průchodné tepny dolních končetin zůstává primární ev. sekundární prevence aterosklerózy.



## 4 Literatura

1. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res* 2015;116:1509–1526.
2. Peripheral Arterial Disease Fact Sheet|Data & Statistics|DHDSP|CDC [Internet]. [citován 9. duben 2016]. Získáno z:  
[http://www.cdc.gov/dhdsp/data\\_statistics/fact\\_sheets/fs\\_pad.htm](http://www.cdc.gov/dhdsp/data_statistics/fact_sheets/fs_pad.htm)
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:447–454.
4. Karetova D, Seifert B, Vojtiskova J, et al. The Czech ABI Project - prevalence of peripheral arterial disease in patients at risk using the ankle-brachial index in general practice (a cross-sectional study). *Neuro Endocrinol Lett* 2012;33 Suppl 2:32–37.
5. Rehring TF, Tsai TT, Jazaeri O, et al. PC160. Safety and Efficacy of Hybrid Revascularization Procedures for Peripheral Arterial Disease. *J Vasc Surg* 2015;61:160S–161S.
6. Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, et al. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: A supplement to the inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II): The TASC steering committee. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;86:611–625.

7. Jones WS, Mi X, Qualls LG, et al. Trends in Settings for Peripheral Vascular Intervention and the Effect of Changes in the Outpatient Prospective Payment System. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:920–927.
8. Heinen Y, Stegemann E, Sansone R, et al. Local Association Between Endothelial Dysfunction and Intimal Hyperplasia: Relevance in Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001472.
9. Hoedt M, How T, Poyck P, et al. Why Patencies of Femoropopliteal Bypass Grafts with Distal End-to-End Anastomosis are Comparable with End-to-Side Anastomosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2015;21:157-164.
10. Grus T, Grusová G, Lambert L, et al. The influence of the anastomosis angle on the hemodynamics in the distal anastomosis in the infrainguinal bypass: an in-vitro study. *Physiol Res* 2016;65:591-595.
11. Grus T, Lindner J, Vidim T, et al. The anastomosis angle is a key to improved long-term patency of proximal femoropopliteal bypass. *Ann Vasc Surg* 2009;23:598–605.
12. McCallum JC, Bensley RP, Darling JD, et al. Open surgical revision provides a more durable repair than endovascular treatment for unfavorable vein graft lesions. *J Vasc Surg* 2016;63:142–147.
13. Reed AB. Infra-Inguinal Bypass Surgery. In: Lanzer P, editor. *PanVascular Medicine* [Internet] Springer Berlin Heidelberg; 2015 [citován 9. duben 2016]. s. 3273–3280. Získáno z: [http://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-642-37078-6\\_138](http://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-642-37078-6_138)

14. Causey MW, Ahmed A, Wu B, et al. Society for Vascular Surgery limb stage and patient risk correlate with outcomes in an amputation prevention program. *J Vasc Surg* 2016;63:1563-1573.
15. White CJ, Gray WA. Endovascular Therapies for Peripheral Arterial Disease An Evidence-Based Review. *Circulation* 2007;116:2203–2215.
16. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, et al. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:S84–S92.
17. Yoshida R de A, Silva CEC da, Sobreira ML, et al. Infrapopliteal angioplasty: the more arteries are treated the better? *J Vasc Bras* 2008;7:176–182.
18. Staffa R, Leypold J, Vojtišek B. Pedal bypass versus PTA (percutaneous transluminal angioplasty) of the crural arteries. *Rozhl Chir* 2003;82:516–521.
19. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* 2016;63:3S–21S.
20. Kinlay S. Management of Critical Limb Ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e001946.
21. Ohmine T, Iwasa K, Yamaoka T. Strategy of Revascularization for Critical Limb Ischemia Due to Infragenicular Lesions-Which Should Be Selected Firstly, Bypass Surgery or Endovascular Therapy? *Ann Vasc Dis* 2015;8:275–281.

22. Mills JL. Lower limb ischaemia in patients with diabetic foot ulcers and gangrene: recognition, anatomic patterns and revascularization strategies. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32 Suppl 1:239–245.
23. Lancaster RT, Conrad MF, Patel VI, et al. Predictors of Early Graft Failure After Infrainguinal Bypass Surgery: A Risk-adjusted Analysis from the NSQIP. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:549–555.
24. Dosluoglu HH, Lall P, Blochle R, et al. Clinical presentation and outcome after failed infrainguinal endovascular and open revascularization in patients with chronic limb ischemia. *J Vasc Surg* 2013;58:98–104.e1.
25. Santis FD, Pattaro C, Mani G, et al. Factors Affecting Long-Term Results of Above-Knee Femoropopliteal Bypass A Single-Center Contemporary Study. *Vasc Endovascular Surg* 2016;50:72–79.
26. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 2004;110:738–743.
27. Allaire E, Clowes AW. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the intimal hyperplastic response. *Ann Thorac Surg* 1997;63:582–591.
28. Lu S, Sun X, Zhang P, et al. Local hemodynamic disturbance accelerates early thrombosis of small-caliber expanded polytetrafluoroethylene grafts. *Perfusion* 2013;28:440–448.
29. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res* 2007;100:158–173.

30. Passerini AG, Polacek DC, Shi C, et al. Coexisting proinflammatory and antioxidative endothelial transcription profiles in a disturbed flow region of the adult porcine aorta. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:2482–2487.
31. Lupu C, Westmuckett AD, Peer G, et al. Tissue Factor-Dependent Coagulation Is Preferentially Up-Regulated within Arterial Branching Areas in a Baboon Model of *Escherichia coli* Sepsis. *Am J Pathol* 2005;167:1161–1172.
32. Flaherty JT, Pierce JE, Ferrans VJ, et al. Endothelial nuclear patterns in the canine arterial tree with particular reference to hemodynamic events. *Circ Res* 1972;30:23–33.
33. Carneiro J, Junqueira CJ, Kelley RO. *Základy histologie*, H+H, Praha 2002.
34. Li Y-SJ, Haga JH, Chien S. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. *J Biomech* 2005;38:1949–1971.
35. Lehoux S, Castier Y, Tedgui A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. *J Intern Med* 2006;259:381–392.
36. Hahn C, Schwartz MA. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10:53–62.
37. Vallot O, Combettes L, Jourdon P, et al. Intracellular Ca<sup>2+</sup> handling in vascular smooth muscle cells is affected by proliferation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1225–1235.
38. Warnock DG, Kusche-Vihrog K, Tarjus A, et al. Blood pressure and amiloride-sensitive sodium channels in vascular and renal cells. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:146–157.

39. Hoefler IE, den Adel B, Daemen MJAP. Biomechanical factors as triggers of vascular growth. *Cardiovasc Res* 2013;99:276–283.
40. Chen HY, Sinha AK, Choy JS, et al. Mis-sizing of stent promotes intimal hyperplasia: impact of endothelial shear and intramural stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H2254-2263.
41. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, et al. Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res* 1983;53:502–514.
42. Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. McDonald's Blood Flow in Arteries, Sixth Edition: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. CRC Press 2011.
43. Slager CJ, Wentzel JJ, Gijzen FJH, et al. The role of shear stress in the generation of rupture-prone vulnerable plaques. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:401–407.
44. Rotreklová J, Molinský J, Tuka V, et al. [Wall shear stress and endothelium]. *Časopis Lékařů Českých* 2004;143:467–470.
45. Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:16–26.
46. Siouffi M, Deplano V, Pélissier R. Experimental analysis of unsteady flows through a stenosis. *J Biomech* 1998;31:11–19.
47. Li XM, Rittgers SE. Hemodynamic factors at the distal end-to-side anastomosis of a bypass graft with different POS:DOS flow ratios. *J Biomech Eng* 2001;123:270–276.

48. Hughes PE, How TV. Flow structures at the proximal side-to-end anastomosis. Influence of geometry and flow division. *J Biomech Eng* 1995;117:224–236.
49. Haruguchi H, Teraoka S. Intimal hyperplasia and hemodynamic factors in arterial bypass and arteriovenous grafts: a review. *J Artif Organs* 2003;6:227–235.
50. Masuda H, Goto M, Tamaoki S, et al. Accelerated intimal hyperplasia and increased endogenous inhibitors for NO synthesis in rabbits with alloxan-induced hyperglycaemia. *Br J Pharmacol* 1999;126:211–218.
51. Kolluru GK, Siamwala JH, Chatterjee S. eNOS phosphorylation in health and disease. *Biochimie* 2010;92:1186–1198.
52. Leyen HE von der, Gibbons GH, Morishita R, et al. Gene therapy inhibiting neointimal vascular lesion: in vivo transfer of endothelial cell nitric oxide synthase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1137–1141.
53. Mg D, Jh K, H D, et al. Reduction of experimental vein graft intimal hyperplasia and preservation of nitric oxide-mediated relaxation by the nitric oxide precursor L-arginine. *Surgery* 1994;116:557–568.
54. West NEJ, Qian H, Guzik TJ, et al. Nitric Oxide Synthase (nNOS) Gene Transfer Modifies Venous Bypass Graft Remodeling Effects on Vascular Smooth Muscle Cell Differentiation and Superoxide Production. *Circulation* 2001;104:1526–1532.
55. Shears LL, Kawaharada N, Tzeng E, et al. Inducible nitric oxide synthase suppresses the development of allograft arteriosclerosis. *J Clin Invest* 1997;100:2035–2042.

56. JAMA Network | JAMA | Hemodynamic Shear Stress and Its Role in Atherosclerosis [Internet]. [citován 10. duben 2016]. Získáno z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=192161>
57. Irace C, Cortese C, Fiaschi E, et al. Wall Shear Stress Is Associated With Intima-Media Thickness and Carotid Atherosclerosis in Subjects at Low Coronary Heart Disease Risk. *Stroke* 2004;35:464–468.
58. Martin D, Zaman A, Hacker J, et al. Analysis of haemodynamic factors involved in carotid atherosclerosis using computational fluid dynamics. *Br J Radiol* 2009;82:S33–S38.
59. Wang C, Baker BM, Chen CS, et al. Endothelial Cell Sensing of Flow Direction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:2130–2136.
60. Zhou J, Li Y-S, Chien S. Shear Stress–Initiated Signaling and Its Regulation of Endothelial Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2191–2198.
61. Grus T, Lindner J, Vik K, et al. Particle image velocimetry measurement in the model of vascular anastomosis. *Prague Med Rep* 2007;108:75–86.
62. Cole JS, Watterson JK, O’Reilly MJG. Numerical investigation of the haemodynamics at a patched arterial bypass anastomosis. *Med Eng Phys* 2002;24:393–401.
63. Sunamura M, Ishibashi H, Karino T. Flow patterns and preferred sites of intimal thickening in diameter-mismatched vein graft interpositions. *Surgery* 2007;141:764–776.



64. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, et al. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arterioscler Dallas Tex* 1985;5:293–302.
65. He X, Ku DN. Pulsatile flow in the human left coronary artery bifurcation: average conditions. *J Biomech Eng* 1996;118:74–82.
66. Dolan JM, Kolega J, Meng H. High wall shear stress and spatial gradients in vascular pathology: a review. *Ann Biomed Eng* 2013;41:1411–1427.
67. Ojha M. Wall shear stress temporal gradient and anastomotic intimal hyperplasia. *Circ Res* 1994;74:1227–1231.
68. Lei M, Kleinstreuer C, Truskey GA. A focal stress gradient-dependent mass transfer mechanism for atherogenesis in branching arteries. *Med Eng Phys* 1996;18:326–332.
69. Kleinstreuer C, Hyun S, Buchanan JR, et al. Hemodynamic parameters and early intimal thickening in branching blood vessels. *Crit Rev Biomed Eng* 2001;29:1–64.
70. Subbotin VM. Analysis of arterial intimal hyperplasia: review and hypothesis. *Theor Biol Med Model* 2007;4:41.
71. Longest PW, Kleinstreuer C. Particle-hemodynamics modeling of the distal end-to-side femoral bypass: effects of graft caliber and graft-end cut. *Med Eng Phys* 2003;25:843–858.
72. Assadian A, Eckstein H-H, Assadian A, et al. Outcome of the FUSION vascular graft for above-knee femoropopliteal bypass. *J Vasc Surg* 2015;61:713–719.e1.

73. Longest PW, Kleinstreuer C, Archie JP. Particle hemodynamics analysis of Miller cuff arterial anastomosis. *J Vasc Surg* 2003;38:1353–1362.
74. Fillinger MF, Kerns DB, Bruch D, et al. Does the end-to-end venous anastomosis offer a functional advantage over the end-to-side venous anastomosis in high-output arteriovenous grafts? *J Vasc Surg* 1990;12:676-688-690.
75. Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. The role of fluid mechanics in the localization and detection of atherosclerosis. *J Biomech Eng* 1993;115:588–594.
76. He Y, Terry CM, Nguyen C, et al. Serial analysis of lumen geometry and hemodynamics in human arteriovenous fistula for hemodialysis using magnetic resonance imaging and computational fluid dynamics. *J Biomech* 2013;46:165–169.
77. Lee S-W, Antiga L, Steinman DA. Correlations among indicators of disturbed flow at the normal carotid bifurcation. *J Biomech Eng* 2009;131:061013.
78. Van Tricht I, De Wachter D, Tordoir J, et al. Comparison of the hemodynamics in 6mm and 4-7 mm hemodialysis grafts by means of CFD. *J Biomech* 2006;39:226–236.
79. Grus T. Příspěvek k hemodynamice cévních spojení [Internet]. [citován 14. duben 2016]. Získáno z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/detail/80554/?lang=en>
80. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest* 2004;85:9–23.
81. Tarbell JM, Shi Z-D, Dunn J, et al. Fluid Mechanics, Arterial Disease, and Gene Expression. *Annu Rev Fluid Mech* 2014;46:591–614.

82. Ando J, Yamamoto K. Flow detection and calcium signalling in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2013;99:260–268.
83. Ducasse E, Fleurisse L, Vernier G, et al. Interposition vein cuff and intimal hyperplasia: an experimental study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:617–621.
84. Fan Y, Xu Z, Jiang W, et al. An S-type bypass can improve the hemodynamics in the bypassed arteries and suppress intimal hyperplasia along the host artery floor. *J Biomech* 2008;41:2498–2505.
85. Schouten O, Hoedt MTC, Wittens CHA, et al. End-to-end versus end-to-side distal anastomosis in femoropopliteal bypasses; results of a randomized multicenter trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:457–462.
86. Tai NR, Giudiceandrea A, Salacinski HJ, et al. In vivo femoropopliteal arterial wall compliance in subjects with and without lower limb vascular disease. *J Vasc Surg* 1999;30:936–945.
87. Suckow BD, Kraiss LW, Stone DH, et al. Comparison of Graft Patency, Limb Salvage, and Antithrombotic Therapy Between Prosthetic and Autogenous Below-Knee Bypass for Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg* 2013;27:1134–1145.
88. Ouriel K, Valentine RJ, Nascimento-Silva D, et al. The posterior approach to popliteal-crural bypass. *J Vasc Surg* [Internet] 1994 [citován 20. duben 2016];19. Získáno z: [https://utsouthwestern.influent.utsystem.edu/en/publications/the-posterior-approach-to-poplitealcrural-bypass\(8d460db9-eb5c-41f5-b691-7a2cc21f332d\).html](https://utsouthwestern.influent.utsystem.edu/en/publications/the-posterior-approach-to-poplitealcrural-bypass(8d460db9-eb5c-41f5-b691-7a2cc21f332d).html)
89. Gradman WS, Cohen W, Laub J, et al. Bypass graft to the midpopliteal artery with a combined anterior and posterior approach. *J Vasc Surg* 2001;33:888–894.

90. Sarkar S, Salacinski HJ, Hamilton G, et al. The mechanical properties of infrainguinal vascular bypass grafts: their role in influencing patency. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:627–636.
91. Naoum JJ, Arbid EJ. Bypass surgery in limb salvage: polytetrafluoroethylene prosthetic bypass. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2012;8:43–46.
92. Takagi H, Goto S-N, Matsui M, et al. A contemporary meta-analysis of Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for femoropopliteal bypass grafting. *J Vasc Surg* 2010;52:232–236.
93. Zeller T. Current state of endovascular treatment of femoro-popliteal artery disease. *Vasc Med* 2007;12:223–234.
94. Zierler RE. Strandness's Duplex Scanning in Vascular Disorders. Fourth Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 424 p.
95. El-Sayed HF. Bypass Surgery for Lower Extremity Limb Salvage: Vein Bypass. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2012;8:37–42.
96. Vauclair F, Haller C, Marques-Vidal P, et al. Infrainguinal Bypass for Peripheral Arterial Occlusive Disease: When Arms Save Legs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:48–53.
97. Slim H, Tiwari A, Ritter JC, et al. Outcome of infra-inguinal bypass grafts using vein conduit with less than 3 millimeters diameter in critical leg ischemia. *J Vasc Surg* 2011;53:421–425.

98. Fransson T, Thörne J. In situ saphenous vein bypass grafting - still first line treatment? A prospective study comparing surgical results between diabetic and non-diabetic populations. *VASA* 2010;39:59–65.
99. Scali ST, Beck AW, Nolan BW, et al. Completion duplex ultrasound predicts early graft thrombosis after crural bypass in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2011;54:1006–1010.
100. Van Damme H, Zhang L, Baguet E, et al. Crural Artery Bypass with the Autogenous Greater Saphenous Vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:635–642.
101. Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, et al. Technical factors affecting autogenous vein graft failure: Observations from a large multicenter trial. *J Vasc Surg* 2007;46:1180–1190.
102. Rogers AC, Reddy PW, Cross KS, et al. Using the diamond intermediate anastomosis in composite sequential bypass grafting for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2016;63:1116–1120.
103. Grus T, Lambert L, Matecha J, et al. The ratio of diameters between the target artery and the bypass modifies hemodynamic parameters related to intimal hyperplasia in the distal end-to-side anastomosis. *Physiol Res* 2016;65:901-908.
104. Grus T, Lambert L, Banerjee R, et al. Intercondylar Route of Prosthetic Infragenicular Femoropopliteal Bypass Has Better Primary, Assisted, and Secondary Patency but Not Limb Salvage Rate Compared to the Medial Route. *BioMed Res Int* 2016;2016:e1256414.

105. Slim H, Tiwari A, Ahmed A, et al. Distal versus Ultradistal Bypass Grafts: Amputation-free Survival and Patency Rates in Patients with Critical Leg Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:83–88.
106. El-Sayed HF. Bypass Surgery for Lower Extremity Limb Salvage: Vein Bypass. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2012;8:37–42.
107. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Analysis of amputation free and overall survival by treatment received. *J Vasc Surg* 2010;51:18S–31S.
108. Moody AP, Edwards PR, Harris PL. In situ versus reversed femoropopliteal vein grafts: long-term follow-up of a prospective, randomized trial. *Br J Surg* 1992;79:750–752.
109. Watelet J, Soury P, Menard JF, et al. Femoropopliteal bypass: in situ or reversed vein grafts? Ten-year results of a randomized prospective study. *Ann Vasc Surg* 1997;11:510–519.
110. Peter R, Malinsky M, Ourednicek P, et al. Novel registration-based framework for CT angiography in lower legs. *Med Biol Eng Comput* 2013;51:1079–1089.
111. Pollak AW, Norton P, Kramer CM. Multimodality Imaging of Lower Extremity Peripheral Arterial Disease: Current Role and Future Directions. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:797–807.
112. Yang H, Zhu G, Zhang Z, et al. Influence of weft-knitted tubular fabric on radial mechanical property of coaxial three-layer small-diameter vascular graft. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2012;100B:342–349.

113. Yang X, Wang L, Guan G, et al. Mechanical and biocompatibility performance of bicomponent polyester/silk fibroin small-diameter arterial prostheses. *J Appl Biomater Funct Mater* 2015;13:e201-209.

## 5 Práce autora

### 5.1 Články s IF ve vztahu k habilitační práci

1. **Grus T.**, Lambert L., Grusova G., Lukac P., Hruby J., Lindner J. Branched crural bypass has no advantage over simple crural bypass in the treatment of peripheral arterial disease. IJCEM 2017, accepted. **IF 2016: 1,26**
2. **Grus T.**, Lambert L., Banerjee R., Grusova G., Rohn V., Vidim T., Mitas P. Intercondylar Route of Prosthetic Infragenicular Femoropopliteal Bypass Has Better Primary, Assisted, and Secondary Patency but Not Limb Salvage Rate Compared to the Medial Route. Biomed Res Int. 2016;2016:1256414. **IF 2016: 2,134**
3. **Grus T.**, Lambert L., Matěcha J., Grusová G., Špaček M., Mlček M. The ratio of diameters between the target artery and the bypass modifies hemodynamic parameters related to intimal hyperplasia in the distal end-to-side anastomosis. Physiol Res. 2016;13;65(6):901-908. **IF 2016: 1,643**
4. **Grus T.**, Grusová G., Lambert L., Matěcha J., Mlček M. The influence of the anastomosis angle on the hemodynamics in the distal anastomosis in the infrainguinal bypass: an in-vitro study. Physiol Res. 2016 Nov 8;65(4):591-595. **IF 2016: 1,643**
5. **Grus T.**, Lindner J., Vidim T., Tosovsky J., Matecha J., Varejka P., Rohn V., Tuma L., Grusova G. The Anastomosis Angle is a Key to Improved Long-Term Patency of the Proximal Femoropopliteal Bypass. Annals of Vascular Surgery, 2009;23 (5):598-605. **IF 2009: 1.751**
6. Hromádka D., Chlup H., Nečas M., Krajíček M., **Grus T.**, Žitný R. A universal dynamic inflation test for soft tissue, tissue analogues and grafts. Experimental Mechanics - EXME-D-16-00365. - v recenzním řízení. **IF 2016: 1,764**



## 5.2 Články bez IF ve vztahu k habilitační práci

1. **Grus T.**, Lambert L., Rohn V., Klika T., Grusová G., Michálek P. Juxtarenal Mycotic Aneurysm as a Complication of acute Exacerbation of Chronic Cholecystitis Treated by Resection and Replacement by a Fresh Allograft. Prague Med Rep. 2016;117(1):54-60.
2. **Grus T.**, Lambert L., Grusova G., Rohn V., Lindner J. Endoscopic versus Mini-invasive Radial Artery Graft Harvesting for Purposes of Aortocoronary Bypass. Prague Med Rep. 2011;112(2):115-23.
3. Vik K., Lindner J., **Grus T.**, Miler I., Táborský J., Šlais M., Aschermann M., Tošovský J. Arteria Radialis, klinické výsledky a průchodnost štěpů po třech letech. Intervenční Akutní Kardiologie 2007;6:12-15.
4. **Grus T.**, Lindner J., Krajicek M., Vik K., Tošovský J., Matecha J., Netrebska H., Tuma J., Adamec J. Particle Image Velocimetry Measurement in Model of Vascular Anastomosis. Prague Med Rep. 2007;108(1):75-86. **Vyhrála publikaci roku: Prague Medical Report v roce 2007**
5. Lindner J., Šimo J., **Grus T.** A case report of an Extra Anatomical Carotico-iliac Bypass. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Velká Británie, 1078-5884, 2005; 9:16-18.

## 5.3 Granty ve vztahu k habilitační práci

1. **NV15-27941A - Využití neantigenního rybího kolagenu při konstrukci implantátů a jako nosiče léků (2015-2018, MZ0/NV)**  
Hlavní řešitel: **Grus T.**  
Spoluřešitelé: Mlček M., Chlup H.
2. **NT13302 - Optimalizace fyzikálních charakteristik cévních náhrad pro nízké průtoky (2012-2015, MZ0/NT)**  
Hlavní řešitel: Krajíček M.  
Spoluřešitelé: Brdlicová L., **Grus T.**, Špaček M., Vyšohlíd R., Chlup H., Horný L., Beran M., Molík P.,...
3. **GA101/05/0675 - Teoretická a experimentální optimalizace cévních rekonstrukcí z hlediska hemodynamiky (2005-2007, GA0/GA)**  
Hlavní řešitel: Adamec J.,

Spoluřešitelé: Krajíček M., Uruba V., Vlasák P., **Grus T.**,...

4. **NA7174 - Bezstehové cévní spojení. (2002-2004, MZ0/NA)**

Hlavní řešitel: Krajíček M.

Spoluřešitelé: **Grus T.**, Špaček M.,...

#### 5.4 Přednášky a postery ve vztahu k habilitační práci

1. **Grus T.**, Lindner J., Krajíček M., Tosovský J. **Chirurgická léčba stenoz a uzávěrů tepen.** WORKSHOP na téma Teoretická a experimentální optimalizace cévních rekonstrukcí z hlediska hemodynamiky, 28.6. 2005 , Odbor mechaniky tekutin a termodynamiky na Fakultě strojní, ČVUT v Praze. Workshop je pořádán v rámci řešení grantu GAČR 101/05/0675, kterého dr. Grus spoluředitel.
2. Krajíček M., Novotný K., Pasák O., **Grus T. Bezstehové cévní spojení.** Předneseno na prvním českém kardiochirurgickém kongrese - České kardiochirurgické společnosti v Brně 12.11.2004.
3. **Grus T.**, Lindner J., Krajicek M., Vik K., Tošovský J., Matecha J., Netrebska H., Tuma J., Adamec J. **Hemodynamic Parameters of End to Side Anastomosis – Experimental study.** 35th Annual Symposium Society for Clinical Vascular Surgery 21 – 24 March 2007, Orlando, Florida,USA.
4. **Grus T.**, Mitas P., Hruby J., Novotny R., Rohn V., Krajicek M., Lambert L., Grusova G., Lindner J. **Surgical Treatment of Diabetic Foot Syndrome. Complete / Full Revascularization.** Second International Gulf Clinical Skills and Simulation Conference. Dasman Diabetes Institute et University of Dundee Scotland. 21-22 September 2013, Kuwait.
5. Schmirler M., Netrebska H., Matecha J., Adamec J., Jezek J., **Grus T. Experimental Study of Bypass of Critical Locations in Relation to Vessel Wall Shear Stress.** Conference: 4th Latin American Congress on Biomedical Engineering 2007 - Bioengineering Solutions for Latin America Health Location: Margarita Isl, Venezuela Date: sept 24-28, 2007. IV. Latin American Congress on Biomedical Engineering 2007, Bioengineering Solutions for Latin America Health, Vols 1 and 2 Book Series: IFMBE Proceedings Volume: 18 Issue: 1,2 Pages: 753-757 Published: 2008.

6. Vesely J., Chlup H., Zitny R., **Grus T.** **Effect of sterilization on mechanical properties of biological composite** (Conference Paper). Applied Sciences and Engineering. 7th European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering, ECCOMAS Congress 2016 - Proceedings of the 7th European Congress on Computational Methods; Crete; Greece; 5 June 2016 through 10 June 2016; Code 124195. Volume 4, 2016, Pages 6625-6630.
7. Grus T., Klika T., Vidim T., Lambert L., Lindner J. **Median Arcuate Ligament Syndrome – Surgical Treatment of an Abdominal Entrapment.** 42. Angiologické dny 2017. Kongres České angiologické společnosti ČLS JEP s mezinárodní účastí. 23. – 25. 2. 2017. Hotel Diplomat, Praha

## 5.5 Články s IF bez vztahu k habilitační práci

1. Lambert L., **Grus T.**, Balik M., Fichtl J., Kavan J., Belohlavek. Hemodynamic changes in patients with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) demonstrated by contrast-enhanced CT examinations - implications for image acquisition technique. *Perfusion*. 2016 Oct 30. pii: 0267659116677308. **IF 2016: 1,442**
2. Kacer J., Lindovska M., Surovcik R., Netuka I., Mlejnský F., **Grus T.**, Belohlavek J. Refractory cardiogenic shock due to extensive anterior stemi with covered left ventricular free wall rupture treated with awake VA-ECMO and LVAD as a double bridge to heart transplantation – collaboration of three cardiac centres. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159(4):681-7. **IF 2016: 1,2**
3. Kuchynka P., Paleček T., **Grus T.**, Lindner J., Berenova D., Kurzova Z., Balatova P., Krsek D., Vitkova I., Nemecek E., Podzimkova J., Danek AB., Linhart A. Absence of *Borrelia burgdorferi* in the myocardium of subjects with normal left ventricular systolic function: a study using PCR and electron microscopy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(1):136-9. **IF 2016: 1,2**
4. **Grus T.**, Trca S., Lambert L., Grusova G., Kovacova Z. Extensive pancreatic heterotopia in distal esophagus mimicking esophageal malignancy. *European Surgery* August 2015;47(4):206-209. **IF 2015: 0,274**
5. Kuchynka P., Paleček T., **Grus T.**, Schramlova J., Krsek D., Vitkova I., Rohn V., Lindner J., Wicks E., Nemecek E., Dostalova G., Podzimkova J., Linhart A. A high frequency of

viral agents yet absence of *Borrelia burgdorferi* is seen within the myocardium of subjects with normal left ventricular systolic function: an electron microscopy study. *Folia Microbiol (Praha)*. 2016;61(2):129-35. **IF 2016: 1,335**

6. **Grus T.**, Rohn V., Brlicová L., Lindner J., Lambert L., Daneš J., Grusová G. Gastrointestinal Complications after Cardiac Surgery: Eight Years Experience in a Single Center. *Acta Chir Belg*, 2014;114: 332-337. **IF 2014: 0,408**
7. Kuchynka P., Palecek T., Nemecek E., Dostalova G., **Grus T.**, Rohn V., Lindner J., Schramlova J., Vitkova I., Linhart A. High frequency of various viral agents and absence of *Borrelia burgdorferi* in the myocardium of subjects with normal left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2013;34:S1. **IF 2013: 5,640**
8. Tikhonoff V., Staessen JA., Kuznetsova T., Thijs L., Hasenkamp S., Bäumer V., Stolarz K., Seidlerová J., Filipovský J., Nikitin Y., Peleska J., Kawecka-Jaszcz K., Casiglia E. Brand-Herrmann SM., Brand E.; et investigators (..**Grus T...**) European Project On Genes in Hypertension (EPOGH) investigators SAH gene variants revisited in the European Project On Genes in Hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(2):244-50. **IF 2008: 4,364**
9. Blaha J., Kremen M., Lindner J., **Grus T.**, Kunstyr J., Kotulak T., Haluzik M. Evaluation of the subcutaneous route for glucose monitoring in patients undergoing deep hypothermia. 20th ESICM Annual Congress, 7.-10.10. 2007, Berlin, Germany. *Intensive Care Medicine* 2007;33:S263. **IF 2007: 4,406**
10. Blaha J., Kremen M., **Grus T.**, Ellmerer M., Lindner J., Lips M., Kotulak T., Rubes D., Matias M., Haluzik M. Evaluation of the subcutaneous route for glucose monitoring in patients undergoing deep hypothermia. *European Journal of Anaesthesiology* 2007;24: S41. **IF 2007: 3,01**
11. Lindner J., Jansa P., Kunstyr J., Mayer E., Bláha J., Palecek T., Aschermann M., **Grus T.**, Ambroz D., Tosovský J., Vitkova I. Implementation of a new programme on surgical treatment of CTEPH in the Czech Republic – pulmonary endarterectomy. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;54(8):528-31. **IF 2006: 0,814**

## 5.6 Články ostatní bez vztahu k habilitační práci

1. **Grus T.**, Lambert L., Rohn V., Klika T., Grusová G., Michálek P. Juxtarenal Mycotic Aneurysm as a Complication of Acute Exacerbation of Chronic Cholecystitis Treated by Resection and Replacement by a Fresh Allograft. *Prague Med Rep.* 2016;117(1):54-60.
2. Vobruba V., Bělohávek J., Rohn V., **Grus T.**, Černá O., Fichtl J., Hřídlová L., Hříděl J., Hodková G., Lorenčík D., Mlejnský F., Nečasová R., Nikitinský D., Pokorná P., Srnský P., Švorcová Z., Vykydal I. Výsledky léčby pomocí extrakorporální membránové oxygenace (ECMO) v souboru novorozenců a dětí. *Anesteziologie a intenzivní medicína* 2015;26(4):213 – 219.
3. Janák D., **Grus T.**, Heller S., Kudlička J., Rohn V. Kombinovaná endovaskulární a chirurgická terapie u chronického pánevního žilního uzávěru provázeného masivními prepubickými a končetinovými varixy. *Rozhl Chir* 2015;94(8):337-339.
4. Janák D., Novotný R., Slavíková M., **Grus T.**, Lindner J. Kombinovaný chirurgický management infekce hemodialyzačního cévního přístupu bakteriologickým agens *Clostridium perfringens*. *Rozhledy v chirurgii* 2014;93:325-327.
5. Rohn V., **Grus T.**, Lindner J., Lipš M., Bělohávek J. Postinfarction Ventricular Septal Rupture – A Rare Complication Remains Challenge for Cardiac Surgical Team. *Prague Med Rep* 2013;114(1): 9–17.
6. Mlejnský F., Vykydal I., Lindner J., Táborský J., **Grus T.** Hluboká hypotermie v současné kardiouchirurgii. *Cor et Vasa* 2010;52( 11-12):759-761.
7. Lindner J., Jansa P., Salaj P., Kunstýř J., **Grus T.**, Maruna P., Bláha J., Rubeš D., Ambrož D., Mlejnský F., Linhart A. Thrombophilia and Pulmonary Endarterectomy. *Prague Med Rep* 2009;110(1):51–59.
8. **Grus T.**, Lindner J., Grusová G., Rohn V., Vítková I. Chirurgická léčba poinfarktové ruptury komorového septa. *Kardioforum* 2007;4:20-23.
9. **Grus T.**, Lindner J., Vik K., Maresch M., Mlejnský F., Tošovský J. Dissection of thoracic aorta . Combined surgical and endovascular treatment. *Rozhl Chir.* 2007;86(7):363-5.

10. Lindner J., Jansa P., Kunstýř J., Bláha J., **Grus T.**, Mlejnský F., Heller S., Škavřilová M., Ambrož D., Tošovský J., Aschermann M., Linhart A., Křivánek J., Vítková I., Stříteský M. Endarterektomie plicnicích tepen –chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze. Čas.lék.čes. 2006;145:307-311.
11. Lindner J., Jansa P., Kunstýř J., Paleček T., Keller S., **Grus T.**, Tošovský J., Linhart A., Aschermann M., Křivánek J., Vítková I. Endarterektomie plicnice –chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze. Cor et Vasa 2005;47(4):S61.
12. Lindner J., Jansa P., Kunstýř J., Eckhard M., **Grus T.**, Heller S., Paleček T., Linhart A., Aschermann M., Tošovský J. Naše první zkušenosti s plicní endarterektomií pro chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi. Cor et Vasa 2004;46(11):552-555.
13. Lindner J., Vondráček V., Stříteský M., **Grus T.**, Vaněk I., Pavlíková M. Trendy a výsledky operace mitrální chlopně. Čas.lék.čes. 2003;149(6):363-367.
14. **Grus T.**, Lindner J., Šlais M., Vaněk I. Thoracic Outlet Syndrome. Netypické etiologie na typickém místě. Rozhl Chir. 2003;82(1):32-33.
15. Peleška J., Anger Z., Beran O., **Grus T.**, Handlíček P., Reissigová J., Zvárová J. Structured Electronic Record in Outpatient Care for Hypertensives. European Journal of Internal Medicine 2001;12(3):217-218.

**Celkový impact factor: 32,54**

**H-index: 3**

**Celkem citováno: 40 (dle Scopus)**

**21 (dle WoS)**

## 5.7 Účast autora na grantech a projektech bez vztahu k habilitační práci

1. Grant ČKS: **Identifikace přítomnosti Borrelia burgdorferi v myokardu u jedinců s normální systolickou funkcí levé komory, kteří podstupují chirurgickou revaskularizaci myokardu (2013 – 2015)**

Hlavní řešitel Kuchyňka P.

2. **NR9224 - Úloha cytokinů v perioperačním průběhu chirurgické léčby nemocných s plicní hypertenzí (2007-2009, MZ0/NR)**

Hlavní řešitel: Lindner J. Spoluřešitelé: **Grus T.**, Gurlich R., Kunstýř J., Maruna P.

3. **Projekt MITRYT** – v rámci výzkumného grantu EUROmise-centrum kardiologie

Výzkum pooperačních arytmií u nemocných po operaci mitrální chlopně. S podporou grantu LN 00B107 MŠMT ČR.

4. **Projekt PLEMBOL** – v rámci výzkumného grantu EUROmise-centrum kardiologie

Výzkum plicní embolie a chirurgické léčby. S podporou grantu LN 00B107 MŠMT ČR.

5. **European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) 1999-2002**

-mezinárodní evropský projekt 4. rámcového programu EU

Výzkumné centrum EuroMISE-Kardiologie, LN 00B 107

Od 1.7.2000-31.12. 2004.

6. **14C – Triple C ( Continuity of Cardiac Care) 1998-2000**

mezinárodní evropský projekt 4. rámcového programu EU.

## 5.8 Přednášky a postery bez vztahu k habilitační práci

1. Peleška J., Anger Z., Beran O., **Grus T.**, Handlíček P., Reissigová J., Zvárová J. **Structured Electronic Record in Outpatient Care for Hypertensives.** Congress of the European Federation of Internal Medicine /3./, Edinburgh, GB, 01.05.09-01.05.12.
2. **Grus T.**, Lindner J., Šlais M. **Poranění nervově cévního svazku v podkolenní jamce.** II.Ročník-Dny mladých chirurgů prof. Čárského-Havlíčkův Brod 6 -7.6.2002.
3. Šlais M., Táborský J., **Grus T.** **Výduť podkolenní tepny,** II.Ročník-Dny mladých chirurgů prof. Čárského-Havlíčkův Brod 6 -7.6.2002.
4. Lindner J., Pavlíková M., Zvárová J., **Grus T.**, Peleška J., Šťovíček P. **Interim analysis of the medical database MITRIT concentrated on arrhythmia after mitral valve operations.** Pracovní setkání Euromise AV ČR únor 2004.
5. Lindner J., **Grus T.**, Pavlíková M., Zvárová J., Tosovský J. **Comparison of the two approaches to the mitral valve focused on arrhythmia.** Istanbul – Azijský kardiologický kongres – Turecko 2005.
6. Lindner J., Jansa P., Kunstýř J., **Grus T.**, Bláha J. **Program endarterectomie plicnice v České republice.** XIV:Sjezd České kardiologické společnosti.2006,Brno.
7. Lindner J., Jansa P., Paleček T., **Grus T.**, Vítková I., Kunstýř J., Rubeš D., Kvasnička J., Aschermann M., Linhart A. **Časně výsledky plicní endarterectomie pacientů s plicní hypertenzí a antifosfolipidovým syndromem.** XV:Sjezd České kardiologické společnosti. 2007,Brno.
8. Blaha J., Kremen M., **Grus T.**, Ellmerer M., Lindner J., Lips M., Kotulak T., Rubeš D., Matias M., Haluzik M. **Evaluation of the subcutaneous route for glucose monitoring in patients undergoing deep hypothermia.** 22st Annual EACTA Meeting, Krakow, 12.-16.6. 2007, Poland. European Journal of Anaesthesiology, Volume 24, Supplement S41, June 2007 - IF 1.169.
9. Blaha J., Kremen M., **Grus T.**, Kopecký P., Lips M., Lindner J., Haluzik M. **Možnosti subkutání monitorace glykémie u pacientů v intenzivní péči.** XIV.národní kongres ČSARIM,20.9.-21.9.2007, Stať ve sborníku.



10. Blaha J., Kremen M., Lindner J., **Grus T.**, Kunstyr J., Kotulak T., Haluzik M. **Evaluation of the subcutaneous route for glucose monitoring in patients undergoing deep hypothermia.** 20th ESICM Annual Congress, 7.-10.10. 2007, Berlin, Germany. Intensive Care Medicine 2007; Volume 33, Supplement 2 / S263 - IF 4.406.
11. **Grus T.**, Lindner J., Rohn V., Tošovský J., Vítková I., Grusová G. **Chirurgická léčba ruptury komorového septa u akutního infarktu myokardu.** XVI:Sjezd České kardiologické společnosti.2008,Brno.
12. Lindner J., Jansa P., Kunstýř J., Ambrož D., **Grus T.**, Paleček T., Bláha J., Aschermann M., Tošovský J., Linhart A. **Chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze, kombinované výkony, indikace, výsledky.** XVI:Sjezd České kardiologické společnosti.2008,Brno.
13. Rohn V., **Grus T.**, Lindner J., Tošovský J., Vítková I., Grusová G. **Ruptura mezikomorového septa – pohled kardiochirurga.** XVI:Sjezd České kardiologické společnosti.2008,Brno.
14. **Grus T.**, Lindner J., Vidim T., Tůmová J., Tošovský J. **Využití Aquacelu Ag v kardiovaskulární chirurgii.** VI.celostátní mezioborový kongres léčby ran a kožních defektů s mezinárodní účastí. České společnosti pro léčbu rány. 2008, Pardubice.
15. Sedlář M., **Grus T.**, Šlais M., Kraus J., Zeman M. **Luxace kolenního kloubu.** III. Pražské traumatologické dny s mezinárodní účastí 22.5. 2008 Vzdělávací akce ČLK v rámci celoživotního vzdělávání lékařů pod č. 16078, Praha 2008.
16. **Grus T.**, Lindner J., Rohn V., Tošovský J., Mlejnský F., Kubzová K., Grusová G. **Endoskopický odběr štěpů pro aortocoronární bypass.** XVI:Sjezd České kardiologické společnosti 24 - 27.5.2008,Brno. Cor et Vasa 2008;5:S15.
17. **Grus T.**, Salmay M. **Endoskopický odběr žilních a tepenných štěpů.** II. den kardiovaskulární chirurgie VFN a 1.LF UK – celostátní kongres. Vzdělávací akce ČLK v rámci celoživotního vzdělávání lékařů pod č. 18183.
18. **Grus T.**, Klika T. **Možnosti chirurgické léčby podkolenní tepny.** PragueAngio 2009 – celostátní angiologický kongres. Vzdělávací akce ČLK v rámci celoživotního vzdělávání lékařů pod č. 18036.

19. **Grus T., Klika T. Cystická degenerace adventicie a její chirurgická léčba. XXXIV.**  
Angiologické dny s mezinárodní účastí - Mezinárodní angiologický kongres, Praha 2009.  
Vzdělávací akce ČLK v rámci celoživotního vzdělávání lékařů.
20. **Grus T., Klika T., Mitáš P., Hrubý J., Semrád M., Lindner J. Chirurgická léčba syndromu diabetické nohy. XVI.** Pražské chirurgické dny s mezinárodní účastí 2009.  
Vzdělávací akce ČLK v rámci celoživotního vzdělávání lékařů.
21. **Semrád M., Táborský J., Lindner J., Tošovský J., Urban T., Mitáš P., Hrubý J., Grus T. , Klika T. Výduť břišní aorty – epidemiologie, diagnostika, chirurgická léčba a dlouhodobé výsledky. XVI.** Pražské chirurgické dny s mezinárodní účastí 2009.  
Vzdělávací akce ČLK v rámci celoživotního vzdělávání lékařů.
22. **Hrubý J., Mitáš P., Grus T., Semrád M., Klika T., Lindner J. Akutní končetinová ischémie, diagnostika a chirurgická léčba. XVI.** Pražské chirurgické dny s mezinárodní účastí 2009. **Vzdělávací akce ČLK v rámci celoživotního vzdělávání lékařů.**
23. **Mitáš P., Semrád M., Hrubý J., Grus T., Klika T., Lindner J. Akutní končetinová ischémie – reperfuze končetiny, predikce kompartment syndromu a jeho léčba. XVI.** Pražské chirurgické dny s mezinárodní účastí 2009. **Vzdělávací akce ČLK v rámci celoživotního vzdělávání lékařů.**
24. **Grus T., Rohn V., Linder J. Naše zkušenosti s použitím přípravku TachoSil. IV.** Sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie 4.-5.11.2010 České Budějovice. **Vzdělávací akce ČLK v registru akreditovaných akcí pod číslem akreditace 0004/16/2006, pod číslem akce 24509.**
25. **Linder J., Wichterle D., Grus T., Šimek J., Havránek Š. MAZE levé síně pomoci fokusovaného ultrazvuku (HIFU), první výsledky použití v ČR. IV.** Sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie 4.-5.11.2010 České Budějovice. **Vzdělávací akce ČLK v registru akreditovaných akcí pod číslem akreditace 0004/16/2006, pod číslem akce 24509.**
26. **Grus T. Onemocnění hrudní a břišní aorty, epidemiologie, etiopatogeneze, dg. a terapie se zaměřením na optativu.** Předatestační kurz v angiologii dne 23.5. 2012 OSCV 1. LF UK.

27. **Grus T. Diagnostika a chirurgická léčba náhlých cévních příhod hrudních a břišních.** Povinný kurz - Novinky z vnitřního lékařství v interním lékařství ve dnech 11. 6. – 15. 6. 2012 pořádá OSCV 1. LF UK.
28. **Grus T.,** Rohn V., Grusová G., Lambert L., Janák D., Brlicová L., Lindner J. **Výskyt gastrointestinálních komplikací po kardiochirurgické operaci.** V. Sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie 4.-6.11.2012 Brno. Vzdělávací akce ČLK v registru akreditovaných akcí pod číslem 30636.
29. Rohn V., **Grus T.,** Špaček M., Lindner J., Bělohávek J., Horák J. **Akutní koronární bypass u infarktu myokardu s elevací S-T úseku (STEMI).** V. Sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie 4.-6.11.2012 Brno. Vzdělávací akce ČLK v registru akreditovaných akcí pod číslem 30636.
30. Rohn V., **Grus T.,** Hrubý J., Plocová K., Vobruba V., Černá O. **ECMO (Extrakorporální membránová oxygenace) v léčbě respiračního a oběhového selhání u novorozenců a dětí.** V. Sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie 4.-6.11.2012 Brno. Vzdělávací akce ČLK v registru akreditovaných akcí pod číslem 30636.
31. Kuchynka P., Paleček T., Němeček E., Dostálová G., **Grus T.,** Rohn V., Lindner J., Schramlová J., Vítková I., Linhart A. **Četný výskyt virových agens a absence Borelia Burgdorferi v myokardu jedinců s normální systolickou funkcí levé komory.** XXI:Sjezd České kardiologické společnosti 2013, Brno 4-7.5.2013.
32. **Grus T.,** Rohn V., Lindner J. **Naše zkušenosti s použitím přípravku TachoSil.** IV. Sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie 4.-5.11.2010 České Budějovice. Vzdělávací akce ČLK v registru akreditovaných akcí pod číslem akreditace 0004/16/2006, pod číslem akce 24509

## 5.9 Přednášky typu „invited speaker“

### 5.9.1 Zahraniční

1. **Grus T.**, Lindner J., Krajicek M., Vik K., Tošovský J., Matecha J., Netrebska H., Tuma J., Adamec J. **Hemodynamic Parameters of End to Side Anastomosis – Experimental study.** 35th Annual Symposium Society for Clinical Vascular Surgery 21 – 24 March 2007, Orlando, Florida, USA.
2. **Grus T.**, Mitas P., Hruby J., Novotny R., Rohn V., Krajicek M., Lambert L., Grusova G., Lindner J. **Surgical Treatment of Diabetic Foot Syndrome. Complete / Full Revascularization.** Second International Gulf Clinical Skills and Simulation Conference. Dasman Diabetes Institute et University of Dundy Scotland. 21-22 September 2013, Kuwait

### 5.9.2 Tuzemské

1. **Grus T.**, Klika T., Vidim T., Lambert L., Lindner J. **Median Arcuate Ligament Syndrome – Surgical Treatment of an Abdominal Entrapment.** 42. Angiologické dny 2017. Kongres České angiologické společnosti ČLS JEP s mezinárodní účastí. 23. – 25. 2. 2017. Hotel Diplomat, Praha – vyzvaná přednáška.
2. **Grus T. Chirurgická léčba perikardiálních chorob.** 16.5.2016, 14.55.-15.10hod (PLZEŇ – pavilon E II patro). XXIV:Sjezd České kardiologické společnosti 15-18.5. 2016, Brno.
3. **Grus T.**, Vidim T., Klika T., Lambert L., Rohn V., Janák D., Lindner J. **Dunbarův syndrom.** VI. Sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie 9-11.11.2014 Brno. Vzdělávací akce ČLK v registru akreditovaných akcí pod číslem 37213.
4. **Grus T.**, Rohn V., Grusová G., Lambert L., Janák D., Brlicová L., Lindner J. **Výskyt gastrointestinálních komplikací po kardiochirurgické operaci.** V. Sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie 4.-6.11.2012 Brno. Vzdělávací akce ČLK v registru akreditovaných akcí pod číslem 30636.
5. **Grus T.**, Rohn V., Lindner J. **Naše zkušenosti s použitím přípravku TachoSil.** IV. Sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie 4.-5.11.2010 České Budějovice.

Vzdělávací akce ČLK v registru akreditovaných akcí pod číslem akreditace 0004/16/2006, pod číslem akce 24509.

6. **Grus T., Salmay M. Endoskopický odběr žilních a tepenných štěpů.** II. den kardiiovaskulární chirurgie VFN a 1.LF UK – celostátní kongres. Vzdělávací akce ČLK v rámci celoživotního vzdělávání lékařů pod č. 18183.
7. **Grus T., Klika T. Možnosti chirurgické léčby podkolenní tepny.** PragueAngio 2009 – celostátní angiologický kongres. Vzdělávací akce ČLK v rámci celoživotního vzdělávání lékařů pod č. 18036.
8. **Grus T., Klika T. Cystická degenerace adventicie a její chirurgická léčba.** XXXIV. Angiologické dny s mezinárodní účastí - Mezinárodní angiologický kongres, Praha 2009. Vzdělávací akce ČLK v rámci celoživotního vzdělávání lékařů.
9. **Grus T., Klika T., Mitáš P., Hrubý J., Semrád M., Lindner J. Chirurgická léčba syndromu diabetické nohy.** XVI. Pražské chirurgické dny s mezinárodní účastí 2009. Vzdělávací akce ČLK v rámci celoživotního vzdělávání lékařů.
10. **Grus T., Lindner J., Rohn V., Tošovský J., Vítková I., Grusová G. Chirurgická léčba ruptury komorového septa u akutního infarktu myokardu.** XVI:Sjezd České kardiologické společnosti. 24 - 27.5.2008,Brno. Cor et Vasa 2008;5:S15.
11. **Grus T., Lindner J.,Šimo J., Tošovský J., Chochola M., Linhart A., Grusová G., Křivánek J. Výhody kombinované léčby disekce aorty.** XIII. výroční sjezd České kardiologické společnosti 8.-11. května 2005, Brno. Cor et Vasa 2005M , Nr.4 2005. Abstrakty XIII. výročního sjezdu České kardiologické společnosti, 8.-11. května 2005, Brno 2005;4:S23–24.
12. **Grus T., Lindner J.,Šlais M. Poranění nervově cévního svazku v podkolenní jamce.** II.Ročník-Dny mladých chirurgů prof. Čárského-Havlíčkův Brod 6 - 7.6.2002

## 5.10 Kapitoly v monografii

1. Lindner J., Běhavková J., Dudra J., **Grus T.**, Hrubý J., Chmailillová Alena, Koláčková M., Mlejnský F., Murtingerová K. **Vybrané kapitoly z kardiovaskulární chirurgie.** Učební texty pro rozšířenou výuku SZŠ, ISBN 978-80-260-2328-9, Kardiouchirurgie o.s. 2012.
2. Zeman M., Krška Z. et al. **Speciální chirurgie** - Třetí, doplněné a přepracované vydání. Vydavatel Galén 2014, EAN 9788074921285. Typ titulu: učebnice Počet stran 511.
3. Veselka J., Rohn V. et al. **Kardiovaskulární medicína.** ISBN: 978-80-88056-00-3, Facta Medica, Brno 2015. Elektronická verze knihy <http://www.kv-medicina.eu/>.
4. Vesely, J. , Chlup, H. , Zitny, R. , **Grus, T. Effect of sterilization on mechanical properties of biological composite** (Conference Paper). Applied Sciences and Engineering. 7th European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering, ECCOMAS Congress 2016 - Proceedings of the 7th European Congress on Computational Methods; Crete; Greece; 5 June 2016 through 10 June 2016; Code 124195. Volume 4, 2016, Pages 6625-6630.

## 5.11 Postery

1. **Grus T.**, Lindner J., Tosovsky J. **Surgical and endovascular treatment of aortic dissection.** 1. sjezd České společnosti kardiovaskulární chirurgie . ČR , Brno 11.-12.11.2004.
2. Lindner J., Jansa P., Kunstýř J., Paleček T., Keller S., Grus T., Tošovský J., Linhart A., Aschermann M., Křivánek J., Vítková I. **Endarterektomie plicnice –chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze.** Poster-XIII.výroční sjezd České kardiologické společnosti .Brno 2005.
3. Grusová G., Jansa P., Paleček T., Lindner J., **Grus T.**, Aschermann M. **Sledování EKG změn hypertrofie pravé komory po plicní endarterektomii.** Cor et Vasa 2005, 47(4):S24. Poster-XIII.výroční sjezd České kardiologické společnosti. Brno 2005.
4. **Grus T.**, Lindner J., Šimo J., Chochola M., Linhart A., Tošovský J., Křivánek J. **Kombinovaná chirurgická a endovaskulární léčba disekce.** I.Sjezd ČSKVCH, Brno, XI, 2004.

5. Bláha J., Křemen M., **Grus T.**, Lindner J., Veselá G., Kunstýř J., Stříteský M., Haluzík M. **Evaluation of the subcutaneous route for glucose monitoring in severe critically ill patients.** 10th International Congress of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Prague, 2006. No.: III-18.
6. **Grus T.**, Lindner J., Vik K., Grusová G., Tosovsky J. **Je nutný ke každému miniinvasivnímu odběru štěpů pro revaskularizaci endoskop?** XV: Sjezd České kardiologické společnosti. 2007, Brno.
7. **Grus T.**, Lindner J., Krajicek M., Maresch M., Tošovský J., Matecha J., Netrebska H., Tuma J., Adamec J. **The Effect of Angle and Hemodynamics upon long-term patency in Distal Vascular Graft Anastomoses – experimental study.** 5th Annual Current Trends in Cardiothoracic Surgery, Baylor College of Medicine. Division of Cardiothoracic Surgery, Houston, Texas, 2007.
8. Lindner J., Maruna P., Bláha J., Jansa P., Gurlich R., **Grus T.**, Kunstýř J., Aschermann M., Linhart A., Stražnický M., Tošovský J. **Cytokine response in patients with CTEPH undergoing pulmonary endarterectomy.** 5th Annual Current Trends in Cardiothoracic Surgery, Baylor College of Medicine Division of Cardiothoracic Surgery, Houston, Texas, 2007.
9. **Grus T.**, Lindner J., Rohn V., Tošovský J., Mlejnský F., Kubzová K., Grusová G. **Endoskopický odběr štěpů pro aortocoronární bypass.** XVI: Sjezd České kardiologické společnosti 24 - 27.5.2008, Brno. Cor et Vasa 2008;5:S15.
10. Jiráč S., Klika T., **Grus T.**, Linhart A., Mrázek V. **Cystická degenerace adventicie – vzácné onemocnění popliteální tepny.** XVII. výroční sjezd České kardiologické společnosti. Brno 2009.

## **6 Články in extenso**

### **6.1 The ratio of diameters between the target artery and the bypass modifies hemodynamic parameters related to intimal hyperplasia in the distal end-to-side anastomosis**

Grus T., Lambert L., Matecha J., Grusova G., Spacek M., Mlcek M. The ratio of diameters between the target artery and the bypass modifies hemodynamic parameters related to intimal hyperplasia in the distal end-to-side anastomosis. *Physiol Res* 2016;65:901-908.

### **6.2 The influence of the anastomosis angle on the hemodynamics in the distal anastomosis in the infrainguinal bypass: an in-vitro study**

Grus T., Grusova G., Lambert L., Matecha J., Mlcek M. The influence of the anastomosis angle on the hemodynamics in the distal anastomosis in the infrainguinal bypass: an in-vitro study. *Physiol Res* 2016;65:591-595.

### **6.3 The Anastomosis Angle is a Key to Improved Long-Term Patency of the Proximal Femoropopliteal Bypass**

Grus T., Lindner J., Vidim T., Tosovsky J., Matecha J., Varejka P., et al. The Anastomosis Angle is a Key to Improved Long-Term Patency of the Proximal Femoropopliteal Bypass. *Ann Vasc Surg* 2009;23:598-605.

### **6.4 Branched crural bypass has no advantage over simple crural bypass in the treatment of peripheral arterial disease**

Grus T., Lambert L., Grusova G., Lukac P., Hruby J., Lindner L. Branched crural bypass has no advantage over simple crural bypass in the treatment of peripheral arterial disease. *Int J Clin Exp Med* 2017;10:7859-7866.



## **6.5 Intercondylar Route of Prosthetic Infragenicular Femoropopliteal Bypass Has Better Primary, Assisted, and Secondary Patency but Not Limb Salvage Rate Compared to the Medial Route**

Grus T., Lambert L., Banerjee R., Grusova G., Rohn V., Vidim T., Mitas P. Intercondylar Route of Prosthetic Infragenicular Femoropopliteal Bypass Has Better Primary, Assisted, and Secondary Patency but Not Limb Salvage Rate Compared to the Medial Route. *BioMed Res Int* 2016;2016:e1256414.