

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

**Anastomóza v periferním tepenném řečišti a
možnosti její konstrukce s ohledem na průchodnost a
remodelaci**

*Anastomosis in the peripheral arterial bed and its
construction with regard to patency and remodeling*

MUDr. Gabriela Grusová

2023

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Lékařská biofyzika

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jiří Beneš, DrSc.

Školící pracoviště: Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF
UK

Školitel: prof. MUDr. Ing. Lukáš Lambert, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

| | | |
|---|----------------------------|----|
| 1 | Úvod | 4 |
| 2 | Hypotézy a cíle práce..... | 5 |
| 3 | Materiál a metodika | 5 |
| 4 | Výsledky | 7 |
| 5 | Diskuse | 8 |
| 6 | Závěry..... | 9 |
| 7 | Použitá literatura..... | 10 |

Abstrakt

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) postihuje ve vyspělých zemích více jak pětinu populace nad 65 let, zhoršuje kvalitu života, může vést ke ztrátě končetiny nebo až ze smrti nemocného. Léčba ICHDK spočívá v ovlivnění rizikových faktorů, léčbě symptomů a revaskularizaci metodami intervenční radiologie nebo cévní chirurgie.

Při chirurgické revaskularizaci je nejčastějším výkonem provedení femoropopliteálního bypassu. Preferovaným napojením na a. poplitea je end-to-side anastomóza, která nese riziko uzávěru na podkladě trombózy, intimální hyperplázie, nebo progresse aterosklerózy. Rozvoj intimální hyperplázie lze ovlivnit tvarováním anastomózy s ohledem na hemodynamiku.

V naší práci jsme ukázali, že anastomóza proximálního femoropopliteálního bypassu podléhá remodelaci nejspíše brzy po jejím vytvoření. Dochází k posunu původního průběhu a. poplitea tak, že se v místě anastomózy přiblíží k bypassu. Tím dochází i k napřímení toku z bypassu do výtokového segmentu a. poplitea.

V druhé práci jsme porovnáním klinických charakteristik distálního femoropopliteálního bypassu mezi pacienty, kde byl bypass veden na mediální straně kolene a kde byl veden mezi kondyly, ukázali, že interkondylární průběh je spojen s lepší primární, asistovanou a sekundární průchodností, zatímco rozdíl v zachování končetiny není významný. Domníváme se, že mediální průběh bypassu vede k napojení distální anastomózy pod větším úhlem což je jeden z faktorů, který ovlivňuje vznik a progresi intimální hyperplázie.

Abstract

Peripheral arterial disease (PAD) of the lower limbs affects more than a fifth of the population over the age of 65 in the developed countries. PAD decreases the quality of life and it can lead to the loss of the limb or even death. Treatment of PAD consists of influencing risk factors, treating symptoms and revascularization.

Femoropopliteal bypass is the most common surgical procedure performed for revascularization. The preferred connection to the popliteal artery is an end-to-side anastomosis. It carries the risk of occlusion due to thrombosis, intimal hyperplasia, or progression of atherosclerosis. The development of intimal hyperplasia can be influenced by constructing the anastomosis with regard to its hemodynamics.

In our work, we have shown that the anastomosis of the proximal femoropopliteal bypass undergoes remodeling probably soon after its formation. The original course of the popliteal artery is shifted so that it approaches the bypass at the site of the anastomosis. This also straightens the flow from the bypass to the outflow segment of the popliteal artery.

In the second work we compared the clinical characteristics of distal femoropopliteal bypass between patients where the bypass was created on the medial side of the knee and where it was embedded between the condyles. We showed that intercondylar course is associated with better primary, assisted and secondary patency, while the difference in limb preservation is not significant. We believe that the medial course of the bypass leads a greater anastomosis angle, which is one of the factors that affect the onset and progression of intimal hyperplasia.

1 Úvod

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) postihuje ve vyspělých zemích více jak pětinu populace nad 65 let, zhoršuje kvalitu života, může vést ke ztrátě končetiny nebo až ze smrti nemocného. Léčba ICHDK spočívá v ovlivnění rizikových faktorů, léčbě symptomů a revaskularizaci metodami intervenční radiologie nebo cévní chirurgie. Při chirurgické revaskularizaci je nejčastějším výkonem provedení femoropopliteálního bypassu. Preferovaným napojením na a. poplitea je end-to-side anastomóza, která nese riziko uzávěru na podkladě trombózy, intimální hyperplázie, nebo progresse aterosklerózy.

Intimální hyperplázie je způsobena nadměrnou odpovědí cévní stěny na poškození intimy a jedná se o komplikovaný děj, na kterém se podílí řada faktorů. Zejména se jedná o typ použitého materiálu napojovaného na nativní řečiště (protetický versus biologický), typ spojení (end-to-end, end-to-side, side-to-side), operační zátěž (mechanické poškození stěny cévy), buněčné a humorální faktory, charakter průtoku a s tím i související rychlost a velikost průtoku krve anastomózou.

Z fyzikálních veličin je za jeden z nejdůležitějších faktorů považováno smykové napětí na stěně (WSS). IH je spojována s oblastmi nízkých hodnot WSS nebo oblastmi, kde se setkáváme s vysokými hodnotami změn WSS v prostoru a čase (vysoké hodnoty prostorového a časového gradientu WSS), které se obvykle nachází v místech nízkého průtoku nebo v místech stagnace krevního toku a recirkulace. Geometrie cévního spojení má zcela zásadní vliv na hodnoty WSS a jejich rozložení podél stěny cévy v oblasti anastomózy a samotný charakter krevního

proudění. Úhel napojení konduity výrazně ovlivňuje charakter krevního toku zejména v případě anastomózy end-to-side. Tento jev byl detailně popsán v in vitro studiích, které prokázaly přímou souvislost mezi průchodností bypassu v oblasti distální anastomózy a její bezprostřední blízkosti a různým charakterem krevního toku. Rozvoj intimální hyperplázie lze ovlivnit tvarováním anastomózy s ohledem na její hemodynamiku.

2 Hypotézy a cíle práce

Cílem hlavní práce bylo popsat a kvantifikovat remodelaci distální anastomózy proximálního femoropopliteálního bypassu u pacientů, kteří podstoupili zobrazení CT angiografií.

Stanovili jsme si následující hypotézy:

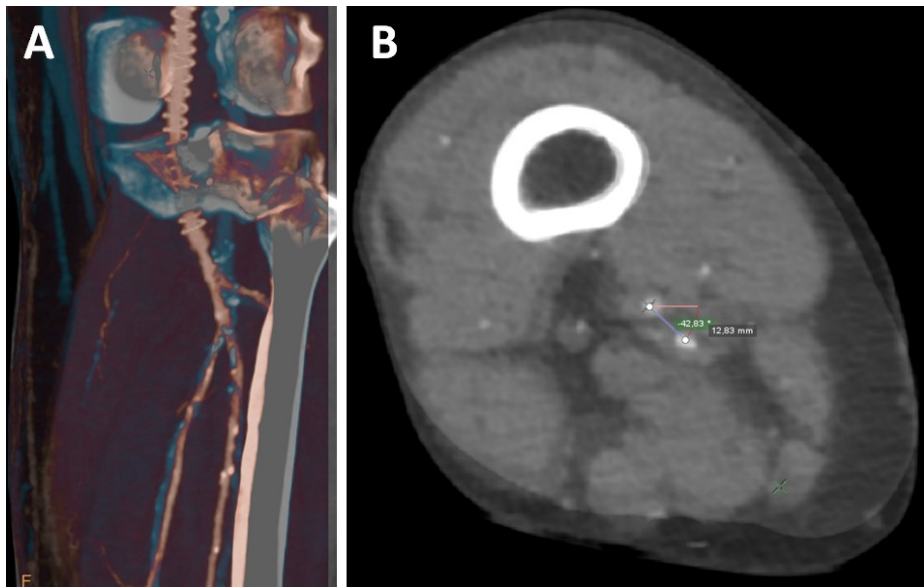
Hypotéza 1.1. U pacientů s proximálním femoropopliteálním bypassem nedochází k posunu průběhu a. poplitea v místě anastomózy.

Hypotéza 1.2. U pacientů s proximálním femoropopliteálním bypassem nedochází k napřimení úhlu mezi štěpem a a. poplitea.

3 Materiál a metodika

V databázi Radiodiagnostické kliniky VFN a 1. LF UK jsme našli celkem 507 CT angiografických vyšetření dolních končetin provedených mezi lednem 2015 a srpnem 2017. Z těchto vyšetření byla vybrána ta, kde byl přítomen proximální femoropopliteální bypass s distální end-to-side anastomózou na a. poplitea a buď zachovalá a. poplitea na

kontralaterální straně nebo předchozí vyšetření před provedením cévní rekonstrukce. Těchto vyšetření bylo nalezeno celkem 43. Klinická data jsme čerpali z nemocniční databáze.



Obrázek 1. Fúze CTA vyšetření v oblasti levého a pravého kolene u jednoho pacienta (a) a měření vzdálenosti a úhlu posunu a. poplitea na fúzovaném vyšetření (b).

Na CT vyšetření jsme hodnotili následující: 1) vzdálenost anastomózy od štěrbinu kolenního kloubu; 2) průchodnost bypassu, přítokové a odtokové tepny; 3) úhel mezi bypassem a výtokovou tepnou; 4) úhel mezi přítokovou a odtokovou tepnou; 5) vzdálenost a úhel anastomózy od jejího původního umístění - v porovnání s kontralaterální stranou nebo s

vyšetřením před provedením cévní rekonstrukce. Délku posunu jsme měřili jako vzdálenost mezi dnem distální anastomózy a podkolenní tepnou na kontralaterální straně na stejné CTA (n = 40) nebo na ipsilaterální straně na předchozí CTA (n = 3). Za tímto účelem jsme provedli fúzi dvou obrazů na základě podobnosti anatomických struktur (Obr. 1). Úhel posunu jsme měřili jako úhel mezi směrem posunu a horizontálou.

4 Výsledky

Věk pacientů, kteří byli zařazeni do finální analýzy, byl 68 ± 7 let a většina z nich byla mužů (88 %). Doba mezi operací a CT byla 52 (mezikvartilové rozmezí [IQR] = 76) měsíců. Celkem 35 pacientů (81 %) mělo protetický bypass z PTFE (polytetrafluorethylen) s vnitřním průměrem mezi 6 a 8 mm. K uzávěru bypassu došlo u 13 (30 %) pacientů. Stenózu nebo uzávěr přítokové tepny jsme prokázali u 40 (93 %) pacientů. U odtokové tepny to bylo 11 (26%) pacientů.

Anastomóza se z původní polohy odchýlila o $8,8 \pm 4,9$ mm ($p < 0,0001$) a úhel posunutí byl -1° (IQR = 44°). Úhel mezi přítokovou a odtokovou tepnou byl $153 \pm 16^\circ$ ($p < 0,0001$). Prokázali jsme inverzní vtaž mezi úhlem posunutí a velikostí úhlu mezi bypassem a výtokovou tepnou ($r = -0,318$, $p = 0,037$). Korelace mezi úhlem anastomózy ($153 \pm 16^\circ$) a vzdáleností anastomózy od štěrbin kolenního kloubu (103 mm, IQR = 21 mm) nebyla významná ($r = 0,25$, $p = 0,11$). U pacientů, kteří měli reverzní štěp z v. saphena magna, došlo k výraznějšímu posunu anastomózy ($14,7$ mm \pm 3,0 mm) než u pacientů s protetickým bypassem ($8,0 \pm 4,5$ mm, $p = 0,0011$). Neprokázali jsme závislost mezi délkou posunu anastomózy a

pohlavím pacientů, nebo anamnézou kouření, či okluzí přítokové tepny a bypassu. Shoda opakovaného měření hodnoty úhlu a vzdálenosti posunutí byla 0,79 a 0,80. Shoda měření úhlu anastomózy byla 0,94.

5 Diskuse

V této studii jsme ukázali, že konstrukce distální anastomózy proximálního femoropopliteálního bypassu vede k posunu původního průběhu podkolenní tepny směrem k bypassu. Tento jev je více vyjádřen u reverzních autologních žilních štěpů. Úhel anastomózy koreluje s úhlem tohoto posunutí.

Anastomózy cévních štěpů by nikdy neměly být šité pod tahem, aby se minimalizovalo riziko vzniku pseudoaneuryzmatu, dehiscence, nebo časně okluze (Handa, Sharma & Handa, 2014; Feliciano, 2017; Deery & Guzman, 2018). Štěp je přesně upraven na takovou délku, aby bylo možné jeho distální konec snadno připevnit k zamýšlenému místu na cílové (popliteální) tepně, aniž by se změnil její průběh. Jak PTFE, tak reverzní žilní štěpy jsou tunelizovány, a tudíž nejsou pevně ukotveny v okolní pojivové tkáni (Mills, Hinchliffe & Trinidad-Hernandez, 2016). Cílový segment popliteální tepny se uvolňuje z okolního vaziva v délce kolem 2 - 3 cm. Vzhledem k tomu, že jsme neprokázali korelaci mezi stářím anastomózy a jejím posunem, domníváme se, že k posunu dochází v časném pooperačním období.

Posun anastomózy si vysvětlujeme dvěma mechanismy. Prvním jsou změny spojené s hojením chirurgické rány (proliferace a remodelace), ke kterému dochází v horizontu měsíců po operaci. Druhým jsou změny

hemodynamických poměrů v rekonstrukci (Diegelmann & Evans, 2004; Young & McNaught, 2011; Reinke & Sorg, 2012). Tyto předpoklady podporuje naše zjištění, že posun v PTFE štěpech je méně výrazný ve srovnání s reverzními venózními štěpy. Ve srovnání s žilními štěpy mají protetické bypassy z PTFE zanedbatelnou axiální roztažnost, což má za následek sníženou amplitudu a šíření pulzní vlny snižující hemodynamickou sílu vyvíjenou na anastomózu (Sarkar et al., 2006). Na druhé straně se žilní štěpy mohou dilatovat jak v axiální, tak v podélné ose (Zilla et al., 2012).

Přirozená remodelace anastomózy, kterou jsme v této práci popsali, snižuje úhel anastomózy, a proto zlepšuje hemodynamiku cévní rekonstrukce, podporuje laminární proudění a celkově zlepšuje hemodynamické parametry, které ovlivňují vznik neointimální hyperplázie.

Mezi limitace studie patří malý podíl pacientů se žilním štěpem a morfologická variabilita mezi ipsilaterální a kontralaterální končetinou v objemu a rozložení měkkých tkání (zejména svalů), která je ovlivněna chirurgickým zákrokem.

6 Závěry

Tato studie ukázala, že remodelace distální anastomózy proximálního femoropopliteálního bypassu u pacientů in vivo vede k posunu popliteální tepny směrem k bypassu a k její angulaci. Dochází ke zmenšení úhlu anastomózy. K těmto změnám pravděpodobně dochází v časném pooperačním období. Posunutí podkolenní tepny směrem k bypassu je výrazněji u reverzních žilních štěpů (Grusova et al., 2018).

Hypotéza 1.1. U pacientů s proximálním femoropopliteálním bypassem nedochází k posunu průběhu a. poplitea v místě anastomózy. *Hypotéza byla zamítnuta.*

Hypotéza 1.2. U pacientů s proximálním femoropopliteálním bypassem nedochází k napřimění úhlu mezi štěpem a a. poplitea. *Hypotéza byla zamítnuta.*

7 Použitá literatura

- Deery SE, Guzman RJ. 2018. Anastomotic Aneurysms. In: *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy, 2-Volume Set*. Elsevier Health Sciences.
- Diegelmann RF, Evans MC. 2004. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci* 9:283–289.
- Feliciano DV. 2017. Pitfalls in the management of peripheral vascular injuries. *Trauma Surgery & Acute Care Open* 2:e000110.
- Grusova G, Lambert L, Kavan J, Lambertova A, Burgetova A, Mlcek M, Grus T. 2018. Natural Remodeling of the Distal Anastomosis of an Above-Knee Femoropopliteal Bypass Depicted by CT Angiography of Lower Limbs Improves Geometry of the Reconstruction. *Physiological Research* 67:857–862.
- Handa R, Sharma S, Handa R. 2014. Vascular Graft Failure of Leg Arterial Bypasses - A Review. *Journal of Hypertension and Cardiology* 1:17.
- Mills JL, Hinchliffe RJ, Trinidad-Hernandez M. 2016. Technical aspects of infrainguinal revascularization for chronic lower limb ischaemia. In: *Oxford Textbook of Vascular Surgery*. Oxford University Press, 278–291.

- Reinke JM, Sorg H. 2012. Wound Repair and Regeneration. *European Surgical Research* 49:35–43.
- Sarkar S, Salacinski HJ, Hamilton G, Seifalian AM. 2006. The Mechanical Properties of Infrainguinal Vascular Bypass Grafts: Their Role in Influencing Patency. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 31:627–636.
- Young A, McNaught C-E. 2011. The physiology of wound healing. *Surgery - Oxford International Edition* 29:475–479.
- Zilla P, Moodley L, Scherman J, Krynauw H, Kortsmit J, Human P, Wolf MF, Franz T. 2012. Remodeling leads to distinctly more intimal hyperplasia in coronary than in infrainguinal vein grafts. *Journal of Vascular Surgery* 55:1734–1741.

Seznam publikací doktoranda v tomto uspořádání:

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

a) s impact factorem (uvést hodnotu IF)

Grusova G, Lambert L, Kavan J, Lambertova A, Burgetova A, Mlcek M, Grus T. 2018. Natural Remodeling of the Distal Anastomosis of an Above-Knee Femoropopliteal Bypass Depicted by CT Angiography of Lower Limbs Improves Geometry of the Reconstruction. *Physiological Research* 67:857–862. IF 1,701

Grus T, Lambert L, Banerjee R, Grusova G, Rohn V, Vidim T, Mitas P. 2016. 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 Research International* 2016:e1256414. IF 2,134

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace (výběr)

a) s IF (uvést hodnotu IF)

Bircakova B, Bruha R, Lambert L, Grusova G, Michalek P, Burgetova A. 2021. A bimodal pattern of the onset of COVID-19 related acute pancreatitis supports both the cytotoxic and immune-related pathogenesis - a systematic review. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 56:870–873. IF 2,08

Grus T, Grusova G, Lambert L, Banerjee R, Matecha J, Mlcek M. 2016. The Influence of the Anastomosis Angle on the Hemodynamics in the Distal Anastomosis in the Infrainguinal Bypass: an In Vitro Study. *Physiological Research* 65:591–595. IF 1,461

Grus T, Lambert L, Grusova G, Lukac P, Hruby J, Lindner J. 2017. Branched

crural bypass has no advantage over simple crural bypass in the treatment of peripheral arterial disease. *Int J Clin Exp Med* 10:7859–7866. IF 0,833

Grus T, Lambert L, Matecha J, Grusova G, Spacek M, Mlcek M. 2016. 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. *Physiological Research* 65:901–908. IF 1,461

Grus T, Lambert L, Vidim T, Grusova G, Klika T. 2018a. Intraoperative measurement of pressure gradient in median arcuate ligament syndrome as a rationale for radical surgical approach. *Acta Chirurgica Belgica* 118:36–41. IF 0,521

Grus T, Lindner J, Vidim T, Tosovsky J, Matecha J, Rohn V, Lambert L, Grusova G. 2009. The anastomosis angle is a key to improved long-term patency of proximal femoropopliteal bypass. *Annals of Vascular Surgery* 23:598–605. IF 1,493

Lambert L, Grusova G, Burgetova A, Matras P, Lambertova A, Kuchynka P. 2018. The predictive value of computed tomography in the detection of reflux esophagitis in patients undergoing upper endoscopy. *Clinical Imaging* 49:97–100. IF 1,21

Lambert L, Jahoda J, Grusova G, Hrabak P, Novotny A, Burgetova A. 2020a. CT colonography has low sensitivity but high specificity in the detection of internal hemorrhoids. *Diagnostic and Interventional Radiology* 26:82–86. IF 2,4