

Non-invasive assessment of arterial remodelling in arteriovenous fistulas for hemodialysis

Citation for published version (APA):

Dammers, R. (2003). *Non-invasive assessment of arterial remodelling in arteriovenous fistulas for hemodialysis*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2003

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

The human kidney extracts waste products and excess fluid from the circulation through the principle of dialysis. Accumulation of waste products and volume overload are the principal features of renal failure that, when left untreated, would eventually lead to death. Present treatment modalities for end-stage renal disease are kidney transplantation or renal replacement therapy, amongst which hemodialysis. To perform hemodialysis, however, adequate vascular access is indispensable. This is accomplished through a surgical connection of an artery to a vein, thus creating a high flow velocity arteriovenous fistula or AVF.

This AVF is, however, not without faults. In some cases the fistula does not mature, characterised by increased blood flow velocity and vessel dimension, or if it does mature its function is hampered by the development of so-called intimal hyperplasia. Intimal hyperplasia can be described as an increase of the vascular wall mass through proliferation of vascular smooth muscle. At these intimal hyperplastic regions thrombosis might occur, obstructing the AVF and therewith corrupting hemodialysis therapy.

The main goal of the present thesis was to increase the knowledge regarding the process of AVF maturation. We hypothesised that the reaction and interaction of hemodynamic, i.e., the dynamics of flowing blood, and vessel wall properties of the arterial component of the AVF in response to the sudden and chronic increase in blood volume flow are important factors in functional maturation. In the present thesis, special interest was given to shear stress, which is the drag generated by the flowing blood on the inner wall endothelial cells. Furthermore, we anticipated that the functioning of the endothelial cells could affect the prognosis regarding functional maturation. **CHAPTER 1** provides the clinical and physical background, leading to the main objectives of this thesis.

CHAPTER 2 reviews the role of the endothelial cells regarding vascular adaptation (e.g. the lumen diameter by wall tone adjustment) or remodelling (changes in structure and composition of the wall) to hemodynamic changes. It concisely addresses different mechanisms by which these cells are able to sense and to react adequately to blood flow, or more precise to changes in shear stress. It touches upon the mechanisms of flow-dependent vasodilation and constriction, broadening the perspective of the thesis.

CHAPTER 3 discusses the basic ultrasound principles and techniques (ART-Lab system) to assess non-invasively shear stress. Furthermore, it describes the procedures by which various markers for the functioning of the endothelium and components of the vascular wall were obtained from human blood. Moreover, it clarifies the relationship between whole blood viscosity and shear stress. It seems that whole blood viscosity is mainly dictated by changes in hematocrit, being the relative amount of blood components such as red blood cells and proteins. Finally, the study design of this thesis is presented.

As the study focused on the adaptation of the upper arm artery (brachial artery), having a rather small diameter (about 4 mm), it was of interest whether the ART-Lab system would be suitable for this application. Thirty healthy subjects, ranging from 30 – 60 years in age, were included for this purpose. Indeed, both hemodynamic and vessel wall properties could be determined reliably. For the shear rate, an indirect measure of shear stress, an intrasubject variability, the variation that one observer might observe within one person, of approximately 22% was observed. This figure corroborates findings in the common carotid artery. Furthermore, **CHAPTER 4** shows that in both healthy men and women the mean shear stress is approximately 0.5 Pa, independent of age. This is a surprisingly low value because it is commonly assumed that in large arteries shear stress is roughly 1.5 Pa.

CHAPTER 5 concentrates on possible hemodynamic and vessel wall differences between healthy individuals and patients with end-stage renal disease without dialysis therapy. In 29 patients with end-stage renal disease and 16 healthy controls, it was observed that the patient group had a thicker brachial artery wall, viz. 433 vs. 386 μm . This was directly related to the creatinine level, an indirect measure of end-stage renal disease gravity. Thus the higher the creatinine level, the thicker the vessel wall. Furthermore, in patients mean shear stress was 50% lower ($= 0.28 \text{ Pa}$), which was attributed to a higher peripheral vascular resistance.

In **CHAPTER 6** and **7** the actual arterial remodelling (maturation) after creation of an AVF for hemodialysis is considered. In a total of 16 patients, two arteries were investigated, viz. the brachial artery and the radial artery, which is one of the lower arm arteries. After AVF creation the diameter of both arteries increases dramatically in response to the chronic increase in blood flow velocity and, hence, in shear stress. The rate, however, differs significantly. The radial artery reaches its maximum diameter (approximately 1.8x its baseline) after only 3 weeks, whereas the brachial artery is still expanding after 1 year to 1.4x its baseline. The shear stress increased to a maximum of 11 and 5x the baseline value of the radial and brachial artery, respectively. However, the diameter increase of both arteries was not sufficient to decrease shear stress. Due to the swift radial artery diameter change, the wall thickness initially decreases drastically (from 406 to 354 μm). This is compensated for by “growth” of the vascular wall over the course of one year (487 μm).

A protein, called MMP-2, which is able to degrade vascular wall components, could be linked to the process of radial artery diameter enlargement, supporting the notion that AVF maturation is stimulated by MMP.

CHAPTER 8 illustrates for the first time that the expression of p21^{WAF1}, a cell-cycle regulator, is associated with the extent of intimal hyperplasia in obstructed and dysfunctional AVFs. This cell-cycle inhibitor was considerably lower in 18 intimal hyperplastic vessels (3%) compared with 10 normal vessels (63%). Another protein, cdk2, stimulating cell-cycle progression, was shown to be

higher in the intimal hyperplastic vessels (43%) than in the healthy blood vessels (2%).

The results of the different chapters are discussed in **CHAPTER 9**. Since all previous chapters are related to endothelial cell function, also current methods of its assessment are reviewed. It is concluded that these tests are inadequate because they are applied to an artery with a rather inert nature and they do not evaluate the stimulus-response relationship. In a study that included 14 healthy subjects at six repeated measurements, an intrasubject variation coefficient of 56% was found.

Due to the fact that only one of the created AVFs during the study period failed to mature, it proved statistically impossible to relate preoperative hemodynamic and vessel wall properties to adequate functional maturation of individual AVFs. However, the current study results in new and innovative insights in the maturation of AVFs. Especially the role of shear stress, matrix-degrading proteins, for example MMP-2, and the cell-cycle machinery, might yield new therapeutic targets to ensure functional maturation and to prevent intimal hyperplasia.

SAMENVATTING

Door middel van dialyse kan de nier zowel afvalproducten als overtollig water uit de bloedsomloop halen. Stapeling van afvalproducten en overvulling zijn kenmerken van nierfalen die, indien onbehandeld, uiteindelijk leiden tot overlijden. Enkele huidige niervervangende therapieën zijn niertransplantatie en dialyse via een kunstnier, de hemodialyse. Voorwaarde voor een goede hemodialyse is echter een adequate toegang tot de bloedbaan, die gerealiseerd wordt door een chirurgische verbinding tussen een slagader en een ader. Zo wordt er een zogenaamde hoge flow, hoge snelheid arterioveneuze fistel of AVF gecreeërd.

Zo'n AVF gaat helaas niet zonder problemen of complicaties. In sommige gevallen "rijpt" de fistel niet. Met rijpen wordt een toename van bloedsnelheid en vaatchoorsnede bedoeld. Als de AVF wel rijpt, kan de functie toch worden verstoord door de ontwikkeling van intima hyperplasie. Intima hyperplasie kan worden omschreven als een toename van de vaatwandmassa door de ontspoorde groei van spiercellen die oorspronkelijk in de vaatwand huizen. Plaatsen met intima hyperplasie zijn gevoelig voor het ontstaan van thrombose, waardoor de AVF verstopt raakt en hemodialyse dus niet meer mogelijk is.

Het belangrijkste doel van deze dissertatie lag erin om de kennis omtrent de rijping van AV fistels te vergroten. Onze hypothese was dat de reactie en interactie tussen de hemodynamica, d.w.z. de dynamica van het stromende bloed, en de vaatwandeigenschappen van het slagaderlijke deel van de AVF, na de acute en chronische toename in bloedstroomsnelheid en -volume, belangrijke factoren zijn in het proces van AVF-rijping. Met name de shear stress, de afschuivende kracht die het stromende bloed teweeg brengt op de endotheelcellen van de vaatwand, werd uitvoerig bestudeerd. Wij anticipeerden dan ook dat de endotheelcelfunctie een prognostische factor zouden kunnen zijn aangaande een normale maturatie. In **Hoofdstuk 1** wordt de klinische en natuurkundige achtergrond hierover beschreven.

Hoofdstuk 2 geeft een samenvatting aangaande de adaptieve eigenschappen van de endotheelcel op veranderingen in hemodynamica. Zowel op korte termijn, door bijvoorbeeld de spierspanning te variëren, als op lange termijn, het zogenaamde remodeleren, waarbij de structuur van de vaatwand ingrijpend kan veranderen. Er wordt kort in gegaan op de verschillende mechanismen, waarmee deze cellen veranderingen in bloedstroom, en dus shear stress, kunnen waarnemen. Tevens wordt het mechanisme van vaatverwijding en -vernauwing besproken.

De principes van ultrageluid, of meer populair echo, en de techniek om shear stress non-invasief te bepalen worden in **Hoofdstuk 3** besproken. Daarnaast worden de procedures waarmee verschillende endotheelcelfunctiemarkers werden verkregen uit humaan bloed. Van belang is ook de bespreking over de relatie tussen volbloedviscositeit, m.a.w. de stroperigheid van bloed en shear stress. Het blijkt dat de viscositeit met name gedecteerd wordt door veranderingen in de hematocriet, het relatieve aandeel van bloedcomponenten zoals rode bloedcellen en eiwitten. In dit hoofdstuk wordt ook de studie-opzet uiteengezet.

Daar de studie toegespitst was op de adaptatie van de bovenarmsarterie (de a. brachialis), met een relatief kleine diameter van ongeveer 4 mm, was het van belang om te bestuderen of het gebruikte ultrageluidssysteem wel geschikt was voor deze opzet. Daartoe werden dertig gezonde proefpersonen, tussen de 30 en 60 jaar oud, geïnccludeerd. Het bleek dat inderdaad zowel de hemodynamische als de vaatwandeigenschappen betrouwbaar gemeten konden worden. De shear rate, een indirecte maat van de shear stress, kon met een intrasubject variabiliteit, d.w.z. de variatie die een enkele observeerder waarneemt binnen één enkele proefpersoon, van ongeveer 22% worden bepaald. Dit stemt overeen met eerdere bevindingen in de halsslagader (a. carotis communis). Verder laat **Hoofdstuk 4** zien dat de gemiddelde shear stress in gezonde mannen en vrouwen, onafhankelijk van de leeftijd, ongeveer 0.5 Pa is. Dit is opvallend laag, aannemende dat het algemeen goed is dat in grote arteriën de shear stress ongeveer 1.5 Pa is.

In **Hoofdstuk 5** ligt de nadruk op mogelijke hemodynamische en vaatwand verschillen tussen gezonde individuen en patiënten met nierfalen, die nog geen niervervangende therapie ondergaan. Bij 29 patiënten met nierfalen en 16 gezonden controles viel op dat de patiëntengroep gemiddeld een dikkere vaatwand had, 433 vs. 386 μm . Dit was direct gerelateerd aan de kreatinine-waarde in het bloed, wat een indirecte maat is voor de ernst van het nierfalen. Hoe hoger het kreatinine was, des te dikker was de slagaderwand. Een andere observatie was dat de shear stress 50% lager was in patiënten (= 0.28 Pa), wat werd toegeschreven aan een hogere perifere weerstand.

Hoofdstuk 6 en **7** beschrijven de eigenlijke arteriële remodelering (rijping) na het aanleggen van een AVF voor hemodialyse. Bij 16 patiënten werden twee slagaders onderzocht, nl. de a. brachialis en de a. radialis, één van de onderarmsslagaders. Na het aanleggen van de AVF nam de diameter van beide slagaders drastisch toe, als antwoord op de chronische toename in bloedstroomsnelheid en daarmee shear stress. De mate waarin verschilde echter nogal. Al na 3 weken bereikt de a. radialis de maximum diameter (1.8x de beginwaarde), terwijl de a. brachialis na één jaar nog steeds toename vertoont tot 1.4x zijn beginwaarde. De shear stress nam maximaal 11 en 5x de beginwaarde toe in respectievelijk de a. radialis en brachialis. Toch bleek de diametertoename niet voldoende om de shear stress weer te doen dalen. Doordat de diameter van de a. radialis zo snel toenam, nam de wanddikte significant af (van 406 tot 354 μm). Later wordt dit gecompenseerd door "groei" van de vaatwand tot 487 μm na één jaar.

MMP-2, een eiwit dat in staat is om bestanddelen van de vaatwand af te breken, kon worden gekoppeld aan de diametertoename van de a. radialis. Dit versterkte het idee dat AVF rijping wordt gestimuleerd door MMP.

In **Hoofdstuk 8** blijkt voor het eerst dat de expressie van p21^{WAF1}, een celcyclus regulator, geassocieerd is met de mate van intima hyperplasie in vernauwde en dysfunctionele AVFs. De celcyclus remmer was aanzienlijk lager in 18 aangedane vaten (3%) vergeleken met 10 gezonde vaten (63%). Cdk2, een ander

eiwit, welke de celcyclus stimuleert bleek hoger te zijn in aangedane vaten (43%) dan in de gezonde bloedvaten (2%).

De resultaten van de verschillende hoofdstukken worden samengevat en bediscussieerd in **Hoofdstuk 9**. Omdat alle vorige hoofdstukken min of meer gerelateerd waren aan endotheelfunctie worden ook gangbare methoden besproken om deze functie te meten. Deze testen blijken echter niet geschikt te zijn voor het doel aangezien ze worden toegepast op een nogal stijf vat en bovendien wordt er geen aandacht geschonken aan de stimulus-response relatie. Een studie met 14 gezonde individuen, die zes herhaalde momenten werden geobserveerd, toonde een intrasubject variatie van 56%.

Gezien het feit dat slechts één enkele fistel gedurende de studieperiode niet matureerde, was het statistisch niet mogelijk om pre-operatieve hemodynamische en vaatwandeigenschappen te relateren aan functionele maturatie van individuele AVFs. Het huidige proefschrift heeft echter wel geresulteerd in nieuwe en innovatieve inzichten aangaande de maturatie van AVFs. Met name de rol van de shear stress, matrixdegraderende eiwitten, zoals MMP-2, en celcycluseiwitten bieden mogelijkheden om therapeutisch in te grijpen en aldus een adequate maturatie te garanderen en tevens intima hyperplasie te voorkomen.