

# Intimal hyperplasia in human vascular grafts : a study in peripheral bypasses and arteriovenous fistulas

## Citation for published version (APA):

Hofstra, L. (1995). *Intimal hyperplasia in human vascular grafts : a study in peripheral bypasses and arteriovenous fistulas*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19950602lh>

## Document status and date:

Published: 01/01/1995

## DOI:

[10.26481/dis.19950602lh](https://doi.org/10.26481/dis.19950602lh)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY

### **MECHANICAL AND FLOW CHARACTERISTICS AFFECTING INTIMAL HYPERPLASIA IN PERIPHERAL BYPASSES AND GRAFT AV FISTULAS IN HUMANS**

---

In chapter 1 and 2 the background and principal goals of the thesis are described. The main goal of the studies was to investigate the role of mechanical factors in the development of intimal thickening in peripheral bypass grafts and arteriovenous fistulas in patients. The development of intimal thickening in these arterial reconstructions leads to hemodynamically significant stenoses in a large fraction of patients, often necessitating surgical interventions. This results in considerable morbidity and hospitalisation. More insight in the initiation and development of intimal thickening in peripheral bypass grafts and AV fistulas may help in designing new surgical approaches in order to optimize mechanical and flow conditions, thereby preventing the development of intimal hyperplasia. In addition, better understanding of the biology of intimal thickening in humans may help in developing pharmacological interventions that inhibit the development of intimal thickening.

#### **VESSEL WALL DOPPLER TRACKING**

Information on the elastic properties of peripheral bypasses and graft arteriovenous fistulas has been very difficult to obtain, since suitable systems to assess the dimensions at defined sites in the vascular system were absent. With the introduction of Vessel Wall Doppler Tracking (VWDT), combining B-mode imaging and off-line data processing, the *in vivo* measurement of elastic properties of vessels in humans at defined sites in a vascular system has become possible. This possibility allows for the assessment of elastic properties around the anastomoses of vascular reconstructions. Quantification of peri-anastomotic differences in elastic properties (mismatch) is crucial to investigate its possible role in the development of anastomotic stenoses in vascular reconstructions.

In chapter 3 VWDT is described and the possible application of the technique in vascular research is discussed.

In chapter 4 the short-term variations in elastic properties of the common femoral artery were studied in 10 young volunteers without vascular disease. The principal finding of this study is that the elastic properties of this artery change considerably

within a relatively short period of time. In addition, it was observed that the changes in elastic properties were not related to changes in local blood pressure, suggesting that changes in vascular smooth muscle tone are responsible for the variation of elastic properties of this medium sized artery.

## **MISMATCH IN ELASTIC PROPERTIES AROUND ANASTOMOSES OF PERIPHERAL BYPASSES AND GRAFT AV FISTULAS IN HUMANS**

The function of the graft as a vascular conduit is to transport blood volume without the loss of pulsatile energy to provide sufficient blood flow in the periphery. The transport function of grafts is largely determined by its mechanical properties. In order to obtain basic information on the mechanical profiles of grafts, we started to assess the elastic properties of different graft types at defined sites in the graft and native vessels in peripheral bypasses and AV fistulas with the use of Vessel Wall Doppler Tracking. By using this method we were able to provide the first in vivo data on mismatch in elastic properties around anastomoses of vascular grafts in humans.

In chapter 5 the mechanical profiles of in situ and reversed saphenous vein grafts are presented. One of the principal findings of this study was that in the in situ graft a proper match in compliance was found around the proximal anastomosis in contrast to the reversed graft, where a large drop in compliance around the proximal anastomosis was observed. However, in the course of the graft compliance in the reversed saphenous vein graft was remarkably stable, whereas in the in situ grafts an important drop in compliance was found.

In chapter 6 the elastic properties of PTFE peripheral bypass grafts and matched saphenous vein grafts were compared. As expected, the distension values of saphenous vein grafts were higher as compared to PTFE grafts. An interesting finding in this study is, that distension in the proximal graft segment of PTFE grafts was higher as compared to the distal graft segments, which is remarkable, since PTFE prostheses have homogeneous material properties throughout the graft. A possible explanation may be that distension of the inflow artery leads to a passive distension of the most proximal graft segments. The finding that distension values of the inflow segment are positively correlated with distension values of the proximal segments supports the hypothesis of an artery-graft interaction.

In chapter 7 the differences in peri-anastomotic mismatch in elastic properties between the arterial and venous anastomoses of graft AV fistulas for hemodialysis were compared in order to find clues for the predisposition of intimal hyperplasia to develop at the venous site. The principal finding of this study was that at the arterial anastomoses a decrease in compliance was observed, whereas a sudden increase in compliance was observed at the venous site. The latter condition is associated with increased particle residence time and flow disturbances, suggesting low shear rates.

Since numerous animal studies reported increased intimal thickening in areas of low shear rate, we postulated that the sudden increase in compliance at the venous anastomoses of graft AV fistulas may be the reason for the predisposition of intimal hyperplasia to develop at this site. At the venous anastomosis of the AV fistulas graft-native vessel interaction was observed. We found that an increase in the distension of the outflow vein was associated with an increase in distension of the graft close to the anastomosis, suggesting that distension of the vein leads to a passive distension of the graft at the site of the anastomosis.

In chapter 8 the dimensions and elastic properties of femoro-distal saphenous vein grafts for obstructive arterial disease were studied with time. The goal of this study was to investigate possible structural and functional adaptive responses of the saphenous vein, when grafted into the arterial circulation. The main finding of this study was that the elastic properties of the vein graft are stable within the first 6 months after grafting. A slight increase in the diameter of the proximal graft segments was observed. Since in this segment the highest flow velocities are present, the increase in diameter may be a flow mediated adaptive response in order to decrease the high level of shear rate at this point.

### **MECHANICAL INFLUENCES ON THE OCCURRENCE OF INTIMAL HYPERPLASIA IN PERIPHERAL BYPASS GRAFTS AND GRAFT AV FISTULAS IN HUMANS**

In chapter 9, the role of peri-anastomotic mismatch in elastic properties and flow conditions on the occurrence of stenoses in graft AV fistulas was reported. As stated in chapter 7, one of the hypotheses was that the sudden increase in compliance at the venous anastomosis would cause flow disturbances indicating low shear rate conditions, thereby leading to increased intimal thickening. However, the prospective analysis described in chapter 9, showed that this mechanism does not play a role in the development of intimal thickening in graft AV fistulas. When correlating initial flow characteristics and peri-anastomotic mismatch in elastic properties with the incidence of intimal thickening at the venous anastomosis, we found that the occurrence of intimal hyperplasia was not associated with mismatch in elastic properties. On the contrary, an even better initial match in elastic properties was observed in AV fistulas developing an intimal stenosis as compared to the AV fistulas that did not develop a stenosis. Another major finding in this prospective study was that local initial high shear rates at the site of the venous anastomosis or the efferent vein is associated with the occurrence of intimal thickening leading to stenosis. Histologic examination of the harvested stenotic tissue specimens revealed that the average coverage of the lumen with endothelial cells was approximately 50%, indicating partial denudation of endothelial cells. The finding that denudation is present at the site of the stenosis suggests that high shear rate at the venous site leads to injury and erosion of endothelial cells, possibly initiating the process of intimal thickening.

In chapter 10 the influence of mechanical factors on the occurrence of intimal hyperplasia in saphenous vein peripheral bypass grafts was studied prospectively. The proximal anastomosis of the graft was predisposed to the development of stenoses. In the grafts developing a stenosis at the proximal anastomosis during follow-up, a higher initial mismatch in strain around the anastomosis was observed than in grafts free of stenosis during follow-up. In addition, the initial diameter mismatch at the proximal anastomosis was larger in the grafts developing a stenosis.

Multiple regression analysis showed that a high initial peak shear rate at the proximal graft segment was associated with the occurrence of stenoses. In addition, in the grafts developing a stenosis, the highest initial flow velocities and peak shear rate levels were observed at the site of the later stenosis. This suggests that intimal thickening in venous grafts is associated with high shear rate rather than low shear rate. This observation is in concordance with our findings in AV fistulas (chapter 9). In the stenotic segments harvested from patients needing surgical intervention denudation was found in approximately the same extent as in the stenotic segments harvested from AV fistulas. This indicates that high shear rates also may play a role in the initiation of intimal hyperplasia in saphenous vein peripheral bypass grafts. This supports the concept that in venous segments excessive high shear rates are not very well tolerated and may lead to endothelial cell injury and denudation which in turn causes a response of the vessel wall initiating intimal thickening.

In chapter 11 the results of the assessment of cellular proliferation in stenotic segments derived from human AV fistulas and peripheral bypass grafts are reported. This is the first prospective study correlating initial flow conditions with the extent of proliferation in human stenoses. In addition, the distribution of proliferation in the stenotic segments was determined, since anatomically intact material was studied. The major finding of this study was that the extent of subendothelial proliferation was positively correlated with the percentage coverage of the lumen by endothelial cells, suggesting that the presence of endothelial cells in the stenotic lesion leads to promotion of proliferation rather than inhibition. This suggests that the endothelial cells covering the stenotic segments are dysfunctional and are unable to control cell proliferation in the vessel wall. A positive correlation was observed between proliferation of endothelial cells covering the lumen and subendothelial-intimal proliferation, suggesting that a proliferative state of the endothelial cells is associated with an imbalance between growth inhibition and promotion in favour of the latter. Peak shear rate was negatively correlated with endothelial cell coverage of the lumen, supporting the concept that an excessive high shear rate leads to endothelial cell injury, and even to denudation. Thus, high shear may have an indirect inhibitory effect on proliferation by means of denudation.

## SAMENVATTING

---

### **DE INVLOED VAN STROMINGSKARAKTERISTIEKEN (FLOW) EN EEN PLOTSELINGE VERANDERING IN ELASTISCHE EIGENSCHAPPEN (MISMATCH) OP HET ONTSTAAN VAN INTIMA HYPERPLASIE IN PERIFERE BYPASSES EN ARTERIO-VENEUZE FISTELS VOOR HEMODIALYSE**

In de hoofdstuk 1 en 2 zijn de achtergronden en vraagstellingen van het proefschrift beschreven. Het belangrijkste doel was de rol van mechanische factoren op het ontstaan van intima hyperplasie te onderzoeken bij patiënten met een perifere arteriële bypass in het been of een arterio-veneuze fistel voor hemodialyse. De hypothese hierbij was dat door inhomogeniteit in elastische eigenschappen of door plaatselijke bloedstroom condities intima hyperplasie kan worden gestimuleerd. De ontwikkeling van intima hyperplasie in deze arteriële vaatreconstructies leidt tot hemodynamisch significante stenosen in een groot deel van de patiënten, hetgeen chirurgische interventie noodzakelijk maakt. Dit resulteert in substantiële morbiditeit en hospitalisatie bij deze patiënten. Meer inzicht in de initiatie en ontwikkeling van intima hyperplasie zou kunnen bijdragen tot het ontwerpen van nieuwe chirurgische benaderingen om de mechanische en flow condities van de reconstructies te optimaliseren en dit zal kunnen leiden tot een vermindering van de incidentie van intima hyperplasie. Ook kan een beter inzicht in de pathofysiologische processen welke leiden tot intima verdikking bijdragen aan de ontwikkeling van farmacologische interventies, om de ontwikkeling van het proces te kunnen remmen.

### **VESSEL WALL DOPPLER TRACKING**

Voor het meten van elastische eigenschappen van perifere bypasses en arterio-veneuze fistels ontbraken tot recent geschikte meetsystemen. Met de introductie van Vessel Wall Doppler Tracking (VWDT) is het mogelijk geworden om de dimensies en uitzetting van bloedvaten in vivo bij de mens te meten. Dit ultrageluids systeem combineert B-mode met off-line automatische detectie van de beweging van structuurovergangen, zoals de vaatwand. Hierdoor is het mogelijk om dimensies en elastische eigenschappen op gedefinieerde plaatsen in een vasculair systeem te meten. Op deze wijze kunnen de elastische eigenschappen rond de anastomosen van arteriële reconstructies worden bepaald. Deze informatie is essentieel om de rol van peri-anastomotische verschillen in elastische eigenschappen in het ontstaan van stenosering te onderzoeken. In hoofdstuk 3 is het VWDT systeem beschreven en wordt de mogelijke rol van het systeem binnen de het vaatonderzoek bediscussieerd.

In hoofdstuk 4 worden de korte termijn variaties in elastische eigenschappen van de arteria femoralis communis bij gezonde jonge vrijwilligers beschreven. De belangrijkste bevinding in het onderzoek is dat de elastische eigenschappen van deze grote musculaire arterie in een periode van omstreeks 30 minuten belangrijk kunnen veranderen. Deze variatie in elasticiteit was niet gerelateerd aan veranderingen in lokale bloeddruk, hetgeen suggereert dat veranderingen in vaattonus verantwoordelijk zijn voor dit fenomeen.

## **MISMATCH IN ELASTISCHE EIGENSCHAPPEN ROND ANASTOMOSEN VAN PERIFERE BYPASSES EN ARTERIO-VENEUZE FISTELS**

De belangrijkste functie van een vaattransplantaat (graft) is het transporteren van bloed volume met een zo gering mogelijk verlies van energie, om zo voldoende doorbloeding in de periferie te verzorgen. Deze transport functie wordt grotendeels bepaald door de mechanische eigenschappen van deze grafts. Om basale informatie over de mechanische eigenschappen te verkrijgen, werden de dimensies en de uitzetting van grafts en van het natieve vasculaire stelsel op gedefinieerde plaatsen gemeten met behulp van VWDT. Op deze wijze werden de eerste humane in vivo gegevens over mismatch in elastische eigenschappen rond de anastomosen van perifere bypasses en arterio-veneuze fistels verkregen.

In hoofdstuk 5 zijn de mechanische profielen van 'in situ' en omgekeerde veneuze bypasses in het been beschreven. In de in situ bypass werd een vloeiende overgang in compliantie rond de proximale anastomose gevonden, in tegenstelling tot de omgekeerde veneuze bypass, waar ter plaatse van de proximale anastomose een belangrijk verval in compliantie werd gemeten. Echter, van proximaal naar distaal in de graft was er een stabiel patroon in compliantie in de omgekeerde veneuze graft, terwijl de in situ bypass een belangrijk verval in compliantie liet zien.

In hoofdstuk 6 zijn de elastische eigenschappen van veneuze en prothetische (PTFE) bypass grafts met elkaar vergeleken. In vivo metingen bleken met het VWDT systeem goed mogelijk. Naar verwachting bleek de uitzetting van de veneuze bypass groter te zijn dan die van de PTFE bypass.

In hoofdstuk 7 zijn de verschillen in peri-anastomotische mismatch in elastische eigenschappen vergeleken tussen de arteriële en de veneuze anastomose van interpositie grafts voor hemodialyse. Het merendeel van de stenosen in deze AV fistels ontwikkelt zich in of rond de veneuze anastomose. Gevonden werd dat er in de arteriële anastomose een abrupte vermindering in compliantie bestaat, terwijl in de veneuze anastomose een abrupte toename in compliantie voorkomt. Een abrupte toename in compliantie is geassocieerd met veranderingen in stromingscondities, zoals stase en omkering van bloedstroom. Omdat in verschillende studies is aangetoond dat een trage flow is geassocieerd met een toename van intima hyperplasie, zou dit de verklaring

kunnen zijn voor de predispositie van de veneuze anastomose tot het ontwikkelen van intima verdikking.

In hoofdstuk 8 zijn de dimensies en elastische eigenschappen van veneuze bypasses als functie van de tijd bestudeerd (tot 6 maanden na aanleggen). Gedurende deze periode werd geen verandering in elastische eigenschappen gevonden, hetgeen suggereert dat de elastische eigenschappen van de veneuze graft bewaard blijven gedurende de eerste 6 maanden na de aanleg ervan.

### **DE INVLOED VAN MECHANISCHE EIGENSCHAPPEN OP HET ONTSTAAN VAN INTIMA HYPERPLASIE IN PERIFERE BYPASSES EN ARTERIO- VENEUZE FISTELS**

In hoofdstuk 9 zijn op prospectieve wijze de invloeden van peri-anastomotische mismatch in elastische eigenschappen en van stromingscondities op het ontstaan van intima verdikking in arterio-veneuze hemodialyse fistels bij patiënten bestudeerd. Hierbij werden de initiële mismatch in elastische eigenschappen en stromingsparameters (gemeten 2 weken na aanleggen) gecorreleerd met het optreden van stenosering gedurende de follow-up periode tot 2 jaar. Uit de analyse bleek dat mismatch in elastische eigenschappen rond de anastomosen niet geassocieerd is met het ontstaan van stenosering door intima hyperplasie. Tevens bleek dat een initiële hoge systolische bloedstroomsnelheid, gecorrigeerd voor diameter, geassocieerd is met het optreden van stenosering. Stenosen traden voor het overgrote deel op aan de veneuze zijde van de AV-fistels.

In hoofdstuk 10 werd een soortgelijke prospectieve analyse gedaan voor perifere bypasses in het arteriële systeem van het been. Een grote mismatch in relatieve rek en in einddiastolische diameter ter plaatse van de proximale anastomose van veneuze perifere bypasses bleek geassocieerd met het ontstaan van stenosering tijdens de nacontrole. Tevens bleek in de bypasses die een stenose ontwikkelden gedurende de follow-up periode de stenose te ontstaan op de plaats met de initieel hoogste piek bloedstroomsnelheid. Dit laatste bevestigt de resultaten uit hoofdstuk 9. De data suggereren derhalve dat hoge initiële bloedstroomsnelheden in veneuze segmenten zou kunnen leiden tot stenosering door intima hyperplasie.

Proliferatie van gladde spiercellen wordt als een belangrijke stap beschouwd in de ontwikkeling van intima hyperplasie. In hoofdstuk 11 is de cellulaire proliferatie in een aantal stenotische segmenten bepaald, welke werden verkregen uit de patientenpopulaties zoals beschreven in de hoofdstukken 9 en 10. Tevens werd de invloed van lokale bloedstroomkarakteristieken op de cellulaire proliferatie bestudeerd. De gemiddelde proliferatie index van cellen in de stenose bleek zowel in de stenosen uit de bypass groep als uit de AV-fistel groep omstreeks 3.5% te zijn, hetgeen veel hoger is dan in controle vaatsegmenten (0-0.5%). Tevens werd een positieve correlatie gevonden



tussen de mate van endotheelcel bekleeding van de stenose en de subintimale proliferatie, hetgeen suggereerd dat de aanwezige endotheelcellen proliferatie bevorderen. Een andere belangrijke bevinding was de grote mate van vaatnieuwvorming in de stenotische segmenten. Op dit moment is nog onduidelijk in welke mate deze vaatnieuwvorming bijdraagt aan de ontwikkeling van stenosering.