

University of Groningen

Strategies to improve donation after circulatory death kidneys for transplantation

Venema, Leonie

DOI:
[10.33612/diss.177790594](https://doi.org/10.33612/diss.177790594)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Venema, L. (2021). *Strategies to improve donation after circulatory death kidneys for transplantation*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.
<https://doi.org/10.33612/diss.177790594>

Copyright

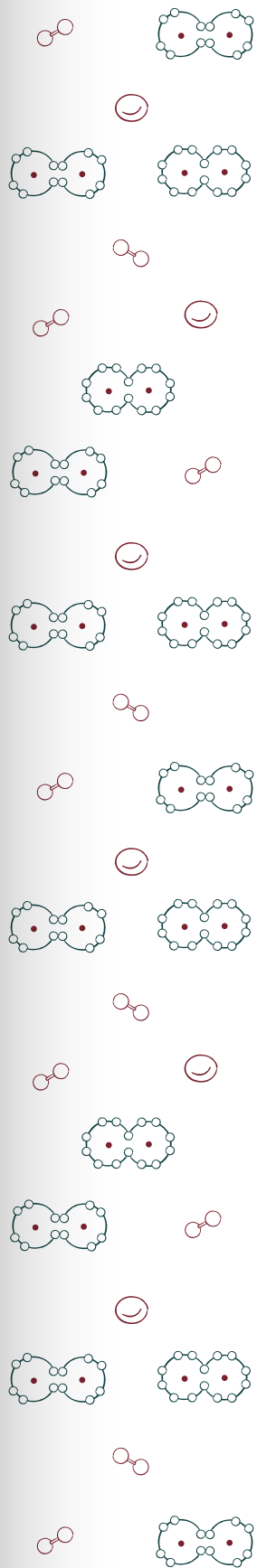
Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



CHAPTER 11

Summary

Samenvatting

List of contributing authors

Dankwoord

List of publications

Over de auteur

SUMMARY

The worldwide need of organs for transplantation exceeds the numbers of available and suitable organs considerably. At the end of 2018 over 10.000 patients were registered on the waiting list for a kidney in the Eurotransplant region and more than 100.000 patients in the United States. These numbers are showing the severity of the problem. However, only a minority of patients can enter the waiting lists because of strict criteria. Therefore, waiting lists only represent a small part of a much bigger problem, called organ shortage.

The shortage of organs has already resulted in measures, such as the increasing use of older organ donors, donors with co-morbidities and donors deceased after a circulatory death (DCD). The organs retrieved from such donors are of inferior quality compared to historical used standard criteria donors. Furthermore, these measures are not solving the problem and therefore additional strategies are necessary to expand the current donor pool.

Organ preservation is a fundamental part of a transplantation procedure and includes the period between donor retrieval and placement in the recipient. Historically, static cold storage (SCS) was used. However, the increasing use of inferior quality organs resulted in the necessity to switch to more dynamic preservation strategies, called machine perfusion (MP). The common divider in the quest to increase the number of available and suitable organs is the use of MP. MP offers the addition of oxygen and nutrients during the preservation phase, thereby supporting cell metabolism.

Organs retrieved for transplantation, always experience a period of restricted blood supply (ischemia) which leads to oxygen and nutritional deprivation, and subsequently to cell injury. After transplantation when blood flow has been restored, the real problem of ischemia occurs, ischemia reperfusion injury (IRI). IRI is a multifactorial pathophysiological condition that is known to result in kidney dysfunction, acute rejection, and reduced graft survival. Increasing organ quality, therefore focusses on reducing ischemia by supporting metabolism during the preservation phase.

This thesis addresses different approaches to increase the number and quality of kidneys derived from DCD donors. Two different approaches will be addressed. First, we explore the possible utilization of unexpected donation after circulatory

death donors (uDCD). A potential DCD donor type that deceases due to an out of hospital cardiac arrest (OHCA) in the emergency department (ED) and which potentially could expand the number of kidneys (and lungs) for transplantation. Secondly, we focus on the use of different machine perfusion strategies for kidneys.

In **chapter 2**, the implementation of a uDCD protocol in three Dutch transplant centres is described. The possibility of organ donation from the ED was explored within this project. All OHCA patients within the set age criteria (<50y kidneys, <65y lungs) were screened for donation. Inclusion criteria were declaration of death in the ED, witnessed arrest, and that basic and advanced life support was started within 10 and 20 min, respectively. Within the 19-month duration of the project, a total of 553 patients were reported with an OHCA of which 248 (44.8%) patients survived. Based on the first inclusion criteria, 87 and 42 potential lung and kidney donors were identified. While the potential numbers of donors were encouraging, none resulted in actual donation and transplantation because of various reasons.

Because the uDCD study did not result in actual donation and transplantation, while other countries do report successful uDCD donations, we were wondering if the demographics of the areas where we implemented the protocol influenced the success. In **Chapter 3** Dutch resuscitation databases were used to evaluate numbers of patients that experienced OHCA in areas with variable demographics. These numbers were combined with data collected during the uDCD program (**chapter 2**) and compared with known data and numbers of successful uDCD programs in Spain, France, and Russia. We found that population density in combination with the size of the area has a significant influence on the possibility of actual donation and transplantation. Therefore, we recommend starting uDCD programs only in large urban areas to increase success rate.

Although MP is becoming standard of care in the clinical transplantation and donation setting, much is unknown on how and why it is beneficial. For preclinical research, porcine kidneys are preferable because of their similarities with human kidneys. In **chapter 4**, we evaluated whether porcine kidneys derived from an abattoir could be useful as research model for transplantation and preservation research. To assess different degrees of injury, variable warm ischemia times (WIT) and several preservation techniques were used. The kidneys were reperfused for four hours with two different blood-based solutions to test renal function and injury. The effect of WIT and preservation technique was clearly represented during

reperfusion by function markers such as creatinine clearance and fractional sodium excretion. Porcine kidneys derived from a slaughterhouse are therefore useful as alternative for laboratory pigs for transplantation- and preservation related research questions.

Non-oxygenated hypothermic machine perfusion (HMP) is becoming standard of care in many centres for the preservation of kidneys donated from deceased donors instead of SCS. The role and safety on the addition of oxygen has not been established and therefore we tested the addition of different oxygen concentrations (0, 21 and 100%) during HMP on renal function and oxidative stress in our porcine slaughterhouse DCD model in **chapter 5**. Significant better renal function and significant lower injury markers were seen in all HMP groups compared to SCS; however, no differences were found between oxygen concentrations in this model. The addition of oxygen did result in reduced oxidative stress and in improved energy status represented by adenosine triphosphate (ATP) levels. Furthermore, oxygen addition proved to be safe and did not show any detrimental effects.

Chapter 6 investigated whether a non-phosphate buffered serum-like preservation solution (AQIX[®] RS-I) in combination with a colloid (Bovine serum albumin (BSA) or dextran 40), and with or without red blood cells (RBC) could serve as substitute for a blood-based perfusion solution for normothermic machine perfusion (NMP). The addition of RBC resulted in 4–6-fold higher oxygen consumption rates. Throughout reperfusion, markers of renal and tubular metabolism were all favorable in groups containing RBCs. We, therefore, concluded that RBC are necessary for metabolic support during NMP. The blood-based control group showed the best results overall, however, the Aqix supplemented with RBC and BSA might be a suitable substitute.

In **chapter 7, 8 and 9**, we used the slaughterhouse porcine DCD model to test potential protective drugs against IRI in different phases of a transplantation setting. In **chapter 7**, we added the mitochondrial protective agent SUL-138 during 24 hours of HMP. The hypothesis was that better preserved mitochondria would result in improved renal function and less injury during 4 hours of NMP. We did not find significant difference in any parameters except for aspartate aminotransferase (ASAT) levels. In this model, we could not confirm any significant benefits on renal function. Lower ASAT levels could be indicative of improved mitochondrial function.

Chapter 8 studies the potential renoprotective effect of metformin by reducing IRI. We examined both pre- and postconditioning in a rat and porcine model. Rats were preconditioned with two distinct doses (low: 30 mg/kg or high: 300 mg/kg) prior to kidney retrieval and were subsequently reperfused with one of the two doses metformin or saline as a control. Porcine kidneys received increasing doses of metformine during 4 hours of NMP. Metformin preconditioning of rat kidneys led to decreased injury markers and reduced proteinuria. Postconditioning of rat kidneys resulted, dose-dependently, in less tubular cell necrosis and vacuolation while the combination of pre- and postconditioning affected gene expression of endothelial activation and inflammation. In the porcine study the only effect was seen in the increased expression of heat shock protein 70 in metformin treated kidneys. The results of this study do show beneficial effects on kidneys, albeit these effects are minor. Therefore, we cannot give a clear answer on how to use metformin as a renoprotective strategy in a transplant setting since pre and postconditioning and a combination led to different results.

Metformin can accumulate and cause lactic acidosis in patients with renal insufficiency. Metformin is known to inhibit mitochondria, while renal secretion of the drug by proximal tubules indirectly requires energy. We investigated in **chapter 9** whether addition of metformin before or during NMP affects its elimination. We used the same experiments described in **chapter 8**. We found that metformin clearance was approximately 4–5 times higher than creatinine clearance in both models. Furthermore, we found that metformin clearance was reduced under increasing concentrations of the drug. This effect was explained by saturation of metformin transporters. There was no indication of other altered tubular functions due to metformin concentrations that are considered toxic *in vivo*. The use of metformin seems to be safe during machine perfusion.

This thesis presents different strategies to increase the number and quality of kidneys for transplantation. Machine perfusion will play an important role in the future of organ transplantation. We need, however, increase our knowledge on biological mechanisms of *ex vivo* organ perfusion. The machine perfusion models presented in this thesis will be helpful in this quest.

SAMENVATTING

De wereldwijde behoefte aan geschikte organen voor transplantatie is vele malen hoger dan het aantal beschikbare organen. In 2018 stonden er in de Eurotransplant regio meer dan 10.000 patiënten geregistreerd op de wachtlijst voor een nier en meer dan 100.000 patiënten in de Verenigde Staten. Deze enorme aantallen laten zien hoe ernstig de tekorten zijn. Slechts een kleine minderheid van de patiënten komt überhaupt op een wachtlijst terecht vanwege de strenge eisen die gesteld worden. Hierdoor zijn wachtlijsten alleen niet representatief en is het probleem dus nog groter dan deze wachtlijst aantallen weergeven. Samenvattend, er is een schrijnend tekort aan organen voor transplantatie.

De schaarste in organen heeft al geleid tot meer gebruik van oudere orgaandonoren, donoren met co-morbiditeit en donoren die zijn overleden na een circulatie stop (DCD-donoren). Organen verkregen van deze donoren zijn over het algemeen van mindere kwaliteit vergeleken met de historische standaard criteria donoren. Echter, deze maatregelen alleen zijn onvoldoende om het probleem op te lossen en extra opties moeten worden bekeken om het huidige aanbod verder te vergroten.

Orgaan preservatie is een fundamenteel gedeelte van een donatie- en transplantatieprocedure en betreft de periode tussen uitname van het orgaan bij een donor tot plaatsing in de ontvangende patiënt. Statische koude preservatie (Static cold storage, SCS) was tot voor kort nog de gouden standaard. Echter, het toenemende gebruik van organen van mindere kwaliteit heeft geresulteerd in de noodzaak om meer dynamische preservatie strategieën toe te passen. Ook wel machine preservatie (MP) genoemd. De gemene deler in de zoektocht naar meer geschikte organen voor transplantatie is het gebruik van MP. MP biedt namelijk de mogelijkheid om organen (cellen) te voorzien van zuurstof en voedingsmiddelen tijdens de preservatie fase en hierdoor de stofwisseling te ondersteunen.

Organen welke zijn uitgenomen voor transplantatie ondergaan een periode zonder bloedtoevoer (ischemie) wat resulteert in een tekort aan zuurstof en voedingsstoffen en uiteindelijk in cel schade of zelfs celdood. Echter, het daadwerkelijke proces van schade wordt ondervonden na transplantatie wanneer er weer bloedtoevoer is. Dit wordt ischemie reperfusie schade (IRI) genoemd. IRI is een multifactorieel pathofysiologische conditie welke resulteert in nier dysfunctie, acute afstoting en verminderde nier transplantaat overleving. Het verbeteren van

orgaankwaliteit focust zich op het verminderen van IRI door tijdens de preservatie, stofwisseling van organen te ondersteunen door het toedienen van zuurstof en nutriënten.

Dit proefschrift richt zich op verschillende tactieken om de aantallen en kwaliteit van nieren verkregen van DCD-donoren te verbeteren. In het eerste gedeelte exploreren we het mogelijke gebruik van “unexpected donation after circulatory death donors (uDCD)”. Dit is een potentiële DCD-donor welke overlijdt op de spoedeisende hulp (SEH) als gevolg van een hartstilstand en welke mogelijk tot veel extra nieren (en longen) voor donatie kan leiden. Daarnaast, focussen we op het gebruik van verschillende MP-strategieën voor nieren.

In **hoofdstuk 2**, bespreken we de implementatie van een uDCD protocol in drie Nederlandse transplantatiecentra. Tijdens dit project bekeken we de mogelijkheid van orgaandonatie vanaf de SEH. Elke patiënt die binnenkwam na een hartstilstand binnen de gestelde leeftijdscriteria (<50 jaar voor nieren, <65 jaar voor longen) werd gescreend op een mogelijke donatie. De gestelde inclusiecriteria waren een doodsverklaring op de SEH, dat er iemand getuige was van de hartstilstand, start reanimatie binnen 10 min en dat de ambulance de reanimatie over nam binnen 20 minuten. Tijdens de 19 maanden dat dit project liep werden er in totaal 553 patiënten gezien op de een van de SEH met een hartstilstand waarvan 248 (44,8%) het voorval overleefden. In totaal werden er 87 en 42 potentiële long en nierdonoren geïdentificeerd op basis van de gestelde inclusiecriteria. Ondanks dat deze aantallen erg bemoedigend lijken, resulteerde geen enkele potentiële donor tot een daadwerkelijke donor vanwege vele redenen.

Aangezien de uDCD pilot uit **hoofdstuk 2** niet resulteerde in donatie en transplantatie maar er meerdere landen succesvol zijn in uDCD donatie waren we benieuwd naar de demografie van de gebieden waar men succes heeft met deze vorm van donatie. In **hoofdstuk 3** hebben we Nederlandse reanimatie databases geanalyseerd en gebieden met verschillende demografieën vergeleken. Deze databases hebben we naast de data van de uDCD pilot gezet en vergeleken met data van succesvolle uDCD programma's uit Spanje, Frankrijk en Rusland. De populatiedichtheid in combinatie met de grootte van een gebied heeft een significant effect op de kans een potentiële donor te includeren als daadwerkelijke donor. De conclusie die we hieruit konden trekken is dat het aan te raden is een uDCD programma alleen in een grote stad te starten om het succes te vergroten.

Ondanks dat het gebruik van MP standaard lijkt te worden in de klinische donatie en transplantatie setting, is er nog steeds onduidelijkheid over hoe en waarom het voordelig is om toe te passen. Voor preklinisch transplantatie onderzoek zijn varkensnieren zeer geschikt vanwege hun vergelijkbare anatomie en fysiologie. In **hoofdstuk 4** evalueren we of nieren verkregen uit een commercieel slachthuis mogelijk een bruikbaar onderzoeksmodel kunnen zijn voor transplantatie en preservatie onderzoek zodat we geen laboratorium varkens hoeven te gebruiken. Om verschillende gradaties schade te onderzoeken hebben we de varkensnieren onderworpen aan variabele warme ischemietijden (WIT) en preservatie technieken. Vervolgens hebben we ze geperfundeed met twee verschillende perfusie vloeistoffen welke gebaseerd zijn op autoloog bloed om zo de nierfunctie en schade te testen. Het effect van WIT en preservatie techniek waren duidelijk zichtbaar tijdens reperfusie op functiemarkers zoals creatinine klaring en de fractionele natrium terugresorptie. Slachthuis varkensnieren blijken een geschikt alternatief voor laboratoriumvarkens voor transplantatie en preservatie gerelateerde onderzoeksvragen.

Hypotherme machine perfusie (HMP) zonder actieve zuurstof toediening is standaard zorg aan het worden in vele transplantatiecentra voor de preservatie van nieren verkregen van overleden donoren in plaats van SCS. De mogelijke rol en veiligheid van het toedienen van zuurstof tijdens HMP is nog niet goed uitgezocht en daarom hebben wij verschillende zuurstofconcentraties (0, 21 en 100%) toegediend tijdens HMP en functie en oxidatieve stress beoordeeld in ons varkens slachthuis DCD-model in **hoofdstuk 5**. We vonden een significant betere nierfunctie in alle nieren welke gepreserveerd waren met HMP vergeleken met SCS. Echter zagen we geen effect van de verschillende zuurstofconcentraties. De toediening van zuurstof tijdens HMP resulteerde wel in minder oxidatieve stress en een verbeterde energy status. Belangrijke uitkomst is dat het toedienen van zuurstof veilig lijkt en er geen nadelige effecten optraden.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we of een niet-fosfaat gebufferde preservatie oplossing (AQIX[®] RS-I) in combinatie met een colloïd (Bovine serum albumine (BSA) of Dextraan 40), met of zonder rode bloedcellen (RBC) kon dienen als substituuut voor een op bloed gebaseerde perfusie oplossing tijdens normotherme machine perfusie (NMP). Wanneer RBC aanwezig waren zagen we een toename in zuurstofconsumptie die 4-6 hoger was dan zonder RBC. Tijdens reperfusie maten we nier en tubulaire metabolisme markers en deze waren allemaal hoger wanneer er RBC aanwezig waren in het perfusie medium. Hierdoor kwamen wij tot

de conclusie dat RBC nodig zijn om niermetabolisme te supporten tijdens NMP. De op bloed-gebaseerde controlegroep gaf de beste resultaten, echter, leek de Aqix met BSA en RBC een mogelijke vervanging op basis van de resultaten.

In **hoofdstuk 7,8 en 9** hebben we het slachthuis DCD-model gebruikt om potentieel protectieve medicatie tegen IRI getest in verschillende fases van een transplantatie setting. In **hoofdstuk 7** hebben we een mitochondrieel protectief medicament (SUL-138) toegevoegd tijdens 24 uur HMP zonder zuurstof. De hypothese was dat wanneer de mitochondriën beter gepreserveerd zouden zijn dit zou resulteren in een verbeterde nierfunctie en minder schade tijdens 4 uur NMP. We zagen echter geen significante verschillen in de gemeten parameters behalve voor aspartate aminotransferase (ASAT). In dit model hebben we geen significantie voordelen in nierfunctie kunnen vinden in nieren die behandeld waren met SUL-138. De lagere ASAT-waarden zouden mogelijk indicatief zijn voor verbeterde mitochondriële functie.

Hoofdstuk 8 bestudeert het potentiële protectieve effect van metformine in het verminderen van IRI in nieren. In deze studie hebben we zowel het pre-conditioneren als post-conditioneren getest in een rat en varkensmodel. Ratten werden gepre-conditioneerd met twee verschillende doseringen (laag: 30 mg/kg en hoog: 300 mg/kg) voordat de nieren uitgenomen werden om vervolgens normotherm geperfundeed te worden met een van deze doseringen of met saline als controle. In het varkensmodels werden de nieren normotherm geperfundeed met een toenemende dosis metformine tijdens een totale duur van 4 uur. Metformine pre-conditioning van ratten nieren resulteerde in minder schade markers in het perfusaat en minder eiwit in de urine. Post-conditioning van ratten nieren resulteerde in een dosis-afhankelijke vermindering van tubulaire cel necrose en vacuolatie. De combinatie van beide had invloed op genexpressie van endotheel activatie en ontsteking. Het enige effect wat we konden aantonen in de varkens nieren was een verhoogde expressie van heat shock protein 70 in de metformine behandelde nieren. De combinatie van resultaten geeft niet een duidelijk antwoord op hoe je metformine het beste kunt gebruiken als nier-beschermende strategie aangezien pre- en postconditioning en de combinatie van beide uiteenlopende resultaten geeft.

Het is bekend dat metformine in patiënten met nierfalen kan leiden tot accumulatie van metformine welke melkzuuracidose als gevolg heeft. Metformine wordt actief uitgescheiden door de proximale tubuli en het is bekend dat metformine

mitochondriën kan inhiberen. We waren daarom benieuwd of de toediening van metformine voor en tijdens NMP, effect heeft op de uitscheiding en dit hebben we bekeken in **hoofdstuk 9**. Dezelfde experimentele opzet als beschreven in **hoofdstuk 8** hebben we hiervoor gebruikt. We vonden dat de metformine uitscheiding 4-5 keer hoger is dan de creatinine uitscheiding in beide modellen. Daarnaast kwam naar voren dat metformine klaring minder werd wanneer de concentratie van het medicijn toenam. Dit effect kon verklaard worden door saturatie van de metformine transporters. Er was geen indicatie dat de tubulaire functie veranderd was door toediening van hoge (*in vivo* toxische concentraties) metformine concentraties. Hierdoor concluderen we dat de toediening van metformine tijdens MP veilig is voor de nier zelf.

In dit proefschrift komen verschillende strategieën aan bod om de aantallen en kwaliteit van nieren voor transplantatie te vergroten. Machine perfusie zal een belangrijke rol spelen in de toekomst van orgaantransplantaties. Echter, is het belangrijk om onze kennis betreffende biologische mechanismen tijdens *ex vivo* orgaan perfusie te vergroten. De MP-modellen beschreven in dit proefschrift zijn bruikbaar om onze kennis te vergroten.

LIST OF CONTRIBUTING AUTHORS

Benoit Barrou

Department of Urology, Nephrology and Transplantation, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Bas W.J. Bens

Department of Emergency Medicine, University Medical Center of Groningen, Groningen, The Netherlands

Aukje Brat

Department of Surgery, University Medical Center of Groningen, Groningen, The Netherlands

Frank Doesburg

Department of Critical Care, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

Michiel E. Erasmus

Department of Thoracic Surgery, University Medical Center of Groningen, Groningen, The Netherlands

Constantino Fondevila

Department of General and Digestive Surgery, Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona, Barcelona, Spain

L. Annick van Furth

Department of Surgery, University Medical Center of Groningen, Groningen, The Netherlands

Patrick Hannaert

INSERM U1082, IRTOMIT, F-86000 Poitiers, France

Nils A. 't Hart

Department of Pathology, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Thierry Hauet
INSERM U1082 (IRTOMIT), F-86000 Poitiers, France

Joris J. van der Heijden
Department of Intensive Care Medicine, University Medical Centre Utrecht,
Utrecht, The Netherlands

Koen D.W. Hendriks
Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, UMCG, University of
Groningen, Groningen, the Netherlands.

Tobias M. Huijink
Department of Surgery, University of Groningen, University Medical Center
Groningen, Groningen, The Netherlands

Wim C. de Jongh
Department of Surgery, Maastricht University Medical Center, University of
Maastricht, The Netherlands

Guido Krenning
Cardiovascular Regenerative Medicine, Department of Pathology and Medical
Biology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen,
The Netherlands

Christina Krikke
Department of Surgery, University of Groningen, University Medical Center
Groningen, Groningen, The Netherlands

Leonie L. van Leeuwen
Department of Surgery, University of Groningen, University Medical Center
Groningen, Groningen, The Netherlands

Henri G.D. Leuvenink
Department of Surgery, University of Groningen, University Medical Center
Groningen, Groningen, The Netherlands

Thomas Minor
Department for Surgical Research/General Surgery, University Hospital Essen,
Essen, Germany

Cyril Moers
Department of Surgery, University of Groningen, University Medical Center
Groningen, Groningen, The Netherlands

Danielle M. Nijkamp
Department of Surgery, University of Groningen, University Medical Center
Groningen, The Netherlands

Maarten W. Nijsten
Department of Critical Care, University of Groningen, University Medical Center
Groningen, Groningen, The Netherlands

Petra J. Ottens
Department of Surgery, University of Groningen, University Medical Center
Groningen, Groningen, The Netherlands

Rutger J. Ploeg
Department of Surgery, Nuffield Department of Surgical Science, University of
Oxford, Oxford, United Kingdom

Rene A. Pasma
Department of Critical Care, University of Groningen, University Medical Center
Groningen, Groningen, The Netherlands

Oleg N. Reznik
Organ Transplant Department, Saint Petersburg Pavlov State Medical University,
Saint Petersburg, Russia

Jan Roggeveld
Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University of Groningen,
University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

Remy Stieglis

Department of Cardiology, Heart Center, Amsterdam University Medical Centres,
Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands

Daan J. Touw

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University of Groningen,
University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

Tjarda N. Tromp

Department of Surgery, Radboud University Medical Center, Radboud University,
The Netherlands

J Adam. Van der Vliet

Department of Surgery, Radboud University Medical Center, Radboud University,
The Netherlands

Pieter C. Vogelaar

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center
Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Nynke J. de Vries

Department of Surgery, University Medical Center Groningen, University of
Groningen, Groningen, The Netherlands

Mireille A. Wessels

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University of Groningen,
University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

Andrie C. Westerkamp

Department of Anesthesiology, University of Groningen, University Medical Center
Groningen, Groningen, the Netherlands

DANKWOORD/ACKNOWLEDGEMENTS

De dag waarvan ik dacht dat deze nooit zou aanbreken is toch gekomen. Als allerlaatste stukje van mijn proefschrift mag ik eindelijk aan mijn dankwoord beginnen. Waarschijnlijk zijn dit de enige zinnen in dit hele boekwerk waar niet 100 keer over nagedacht is en welke niet 99 keer weer uitgewist zijn. Dit zijn woorden die al jaren als een soort gedachte door mijn hoofd spoken maar waar ik van mezelf pas aan mocht beginnen als het echt klaar was. Ik ben ontzettend blij en dankbaar dat nu toch eindelijk de dag is aangebroken waarin ik nu alles zwart wit op papier mag zetten. In de lijn van de vele pagina's welke dit boek telt vallen mijn dankbetuigingen, een lang verhaal met vele namen, want wat is er veel om dankbaar voor te zijn en wat zijn er veel mensen geweest die hebben meegeleefd de afgelopen 2202 dagen, 314 weken, 72 maanden of 6 jaren sinds ik aan dit avontuur begonnen ben.

Beste **professor Leuvenink, lieve Henri**. Ik weet bijna niet waar ik moet beginnen met mijn dankbetuiging aan jou. In 2014 kwam ik voor het eerst met je in aanraking nadat Arjan me aan jou introduceerde. Wij hadden samen bedacht dat een promotie wel een goed idee zou zijn. Terugdenkend aan dit eerste gesprek aan de keukentafel in Vries durf ik nu wel te stellen dat ik niet een heel goed verhaal had. Het heeft vast te maken gehad met je vertrouwen in Arjan dat je me het voordeel van de twijfel gaf. Of misschien aannemelijker, dat jij al iets in mijn persoonlijkheid of enthousiasme zag wat wellicht iets zou kunnen worden. Je hebt lang moeten wachten op een bevestiging want ik had de eerste twee jaar (misschien wel drie 😊) van mijn onderzoek echt geen idee wat ik aan het doen was (samples nemen? Hoezo?). Schrijf maar een plan was je opdracht aan mij. Ik kwam terug met hoofdstukken over zowel hart, long, lever en nierperfusie. Een focus op een bepaalde temperatuur was niet nodig toch? Waarom zou je niet alles meenemen als je toch al bezig bent (HAHA). Je hebt moeten lullen als Brugman om me op andere gedachten te krijgen. 'Hoe vaak wil je promoveren Leo?' Ik was het wel met je eens dat 1x wel voldoende was. En het was me ook meer dan genoeg zo (misschien zelfs wel wat teveel)...je had dus gelijk! Na een dikke 6 jaar onder je vleugels te hebben mogen meeliften denk ik dat ik kan stellen dat je gelijk had me een kans te geven. Het feit dat ik dit nu in mijn boekje opschrijf is onze verdienste samen. Ik ben gegroeid als mens, moeder, als vrouw, als dochter/zus, vriendin, collega en kennis. Heb leren aanvoelen wat echt belangrijk is en wat mijn prioriteiten zijn. Jij als man van de kritische vragen (en dan voornamelijk over onderwerpen buiten het onderzoek om) heeft me meermaals klotsende

oksels bezorgd, maar heeft erin geresulteerd dat ik ook eindelijk eens goed ging nadenken en leerde vertrouwen op mijn gevoel. Je vertrouwen heeft ervoor gezorgd ik dingen deed die ik niet voor mogen had gehouden. Elke keer als ik wegdoek, schoof je me weer naar voren. Bedankt voor alles! En ik hoop en weet zeker dat onze samenwerking niet hier zal eindigen. Ik zal je, of je het nou leuk vindt of niet, blijven lastigvallen als ik ergens niet uitkom. Ook dankjewel aan **Esther**. Ik heb maar al te vaak mijn hart kunnen luchten bij jullie thuis. Jullie zijn een mooi voorbeeld van hoe werk en privé prima te combineren zijn en zelfs samen kunnen gaan. Ik hoop dat ik nog vaak een reuze courgette, jam, eieren en wat al niet meer mee naar huis krijg!

Beste **professor Ploeg, beste Rutger**. De grote naam op vele publicaties welke ik al vaak gelezen had voordat we aan elkaar voorgesteld werden. Ik was erg blij en trots dat jij mijn tweede promotor wilde zijn! To be honest, ik kon je het afgelopen jaar wel een paar keer achter het behang plakken omdat het soms even duurde voordat een stuk weer terugkwam. Maar door jouw geweldig kritische blik heeft dit proefschrift mogen rijpen naar een significant beter eindresultaat. En elke keer als we elkaar weer spraken vergat ik door je positieve energie waarom ik ook nog maar weer baalde 😊. Bedankt voor alles! Thanks **Sue** for arranging all necessary appointments to get this thesis finished!

Dear reading committee, thank you for your critical view on this thesis. You are all so very good in what you do and that is really an inspiration. Dear **professor Jochmans, dear Ina**, we do not really know each other but please know that I am a big admirer of your work. How you can talk and present about machine perfusion is something I would love to be able to one day. Dear **professor Jespersen, dear Bente**, thank you for your hospitality the last couple of years. I really enjoyed being in Aarhus and work at your department. I hope that we will be able to collaborate on all exciting projects that you are doing! Dear **professor Hillebrands, dear Jan-Luuk**, although you are collaborating with Henri we have unfortunately not really worked together. I am happy that we will have a future collaboration on endothelial function and appearance together with Tobias Huijink.

Veel dank gaat uit naar **Dr. Arjan van der Plaats**, dankjewel dat jullie mij in 2014, groen als gras aangenomen hebben bij Organ Assist. Bedankt dat je je passie voor machine preservatie met me wilde delen en altijd met me mee wilde denken over logische stappen in mijn persoonlijke en loopbaan ontwikkeling. Dankjewel dat je me geïntroduceerd hebt bij Henri en het UMCG en dat je je nek voor me

hebt uitgestoken. Ik kijk uit naar onze toekomstige samenwerking bij XVIVO. Denk dat ik nog ontzettend veel van je kan leren en kan niet wachten om verder te mogen werken aan de toekomst van machine perfusie! Ook dank aan al mijn oude collega's van Organ Assist, **Martin, Ton, Emma, Ernst, Tini, Saskia, Mark, Wilfred en Melchior**. Het was altijd fijn om jullie tegen te komen! **Aan alle nieuwe collega's bij XVIVO**, kijk er naar uit om samen te werken en jullie beter te leren kennen!

In 2012 kwam ik per ongeluk terecht in het meest zuidelijk gelegen Nederland. In het Maastricht Universitair Medisch Centrum bij de afdeling thoraxchirurgie en dan specifiek bij de klinische perfusie. Als rasechte Groningse met een behoorlijke portie heimwee was dit hartstikke spannend maar wat heb ik het leuk gehad. Onder de vleugels van **Dr. Patrick Weerwind** werd ik voor het eerst geïntroduceerd in de wondere wereld van de wetenschap. Een wetenschapsproject waar ik niet naar uitkeek, bleek uiteindelijk het leukste deel van mijn studie te worden en werd vervolgd met een 11 maanden lang afstudeerproject. Het had niet veel gescheeld of ik had mijn PhD traject daar gedaan. Patrick bedankt voor je enthousiasme, je tijd, je hulp bij het opzetten van mijn eerste experimenten maar vooral voor je tomeloze vertrouwen. Dat was precies wat ik nodig had om uit te kunnen vliegen na mijn afstuderen. Bedankt **Jeroen, Pieter, Anouk, Nousjka, Ajay, Antoine en Moniek** voor het me laten thuis voelen. Bedankt **Pieter Wortel** dat ik mede door jou toedoen per ongeluk in Maastricht ben beland! Bedankt voor jullie passie voor perfusie, het zaadje voor dit proefschrift is bij jullie geplant.

Een hele grote dank gaat ook uit Naar **Kroon Vlees, slagerij Hillebrands en slagerij Kuipers**. In 2015 begonnen Merel en ik met het halen van slachthuis organen. In het begin gingen we alleen in alle vroegte naar Paterswolde waar **Dick Hillebrands** altijd met ons mee wilde denken. Maar al snel werden onze experimenten en de groep groter en gingen we op zoek naar meer lokale slachters. Nu in 2021 halen we wekelijks een stuk of 10 nieren, levers, longen, harten en arteriën op om wetenschappelijk onderzoek mee te doen. Eigenaar van Kroon Vlees, **Henk Luinge** is altijd bereid om mee te helpen en mee te denken. Eerst **Sipke Woudstra** en nu **Gert Maring**, welke al jaren de logistiek regelen om ons onderzoek bij Kroon mogelijk te maken. De butcher app is onze welbekende appgroep waarin alles geregeld kan worden. Daarnaast ook alle dank aan **Jan** die meestal onze organen uitneemt, **Jan Reijling** die als keurmeester in de gaten houdt dat alles volgens de regels gaat. Bedankt **Evert** voor al je vrolijke begroetingen elke keer dat ik bij jullie kwam! Dank **Luitzen** voor alle gezellige gesprekken. Ook dank aan **Andries, Durk, Hajo, Herbert, Wieneke, Bart Ype, Elles, Boudewijn en alle anderen die werkzaam**

zijn bij Kroon. Omdat jullie ons nooit het gevoel geven dat we lastig zijn of in de weg staan (ondanks dat soms echt wel het geval is 😊)! Dit proefschrift en menig onderzoek op het COL is niet mogelijk zonder jullie! Ik kijk uit naar onze volgende slagersavond!

Naast mijn avonturen op het COL heb ik ook behoorlijk wat uren doorgebracht als klinisch orgaan perfusionist in de OPR. Ondanks dat ik me niet altijd even goed op mijn gemak voelde aan de klinische kant van het spectrum heeft dit absoluut niet gelegen aan mijn directe collega's daar. De collegialiteit, interesse en vriendschap tussen mij en **Rinse Ubbink, Gert Jan Pelgrim** en **Maureen Werner** was super. Ben blij dat we dat hebben mogen meemaken samen en het is altijd leuk om met jullie samen te zijn! Ook bedankt aan alle andere direct betrokkenen bij de OPR en het GTC. **Dr. Michiel Erasmus, Dr. Tji Gan, Dr. Roland Hoffman, Dr. Vincent de meijer, Prof. Robert Porte, Dr. Marion Siebelink, Dr. Caroline van de Wauwer** en natuurlijk **Cornelia van de Velde**. Bedankt voor de kans die jullie me gegeven hebben en alles wat ik van jullie heb mogen leren.

Dear **professor Gabriel Oniscu**, thank you for all your time with the pig NRPs! Unfortunately these experiments were not really successful in terms of publishable results. However, these experiments resulted in a very high learning curve for me and probably everyone who was involved. Dear **Fiona Hunt**, thank you for being there for the experiments and especially for being there for us. It is always nice to see you and I am always enjoying our conversations at conferences. Still wearing the perfume you gave me after you stayed in my house.

Wie er ook een dik applaus verdienen zijn alle betrokkenen bij het uDCD project van hoofdstuk 2. Om zo'n project van de grond te krijgen zijn veel toegewijde personen op vele afdelingen nodig. Dit zijn er teveel om op te noemen dus ik hou het hier bij degenen waar ik het meest mee in contact ben geweest. Beste **Bas Bens** en **Danielle Nijkamp**, jullie als drijvende krachten achter dit project hebben iedereen met de neuzen dezelfde kant op gekregen. Dit was geen makkelijke opgave en heb veel respect voor jullie toewijding en doorzettingsvermogen. Bedankt Danielle dat ik dit project van je mocht overnemen op het moment dat het echt los ging. Jammer dat er geen werkelijke transplantaties uitgekomen zijn. Maar wel een gigantische bult kennis. Ik hoop dat we dit in de toekomst kunnen gebruiken voor een uDCD 2.0. Ook dank aan **Dr. Michiel Erasmus, Drs. Christina Krikke, Dr. Daan van der Vliet** en **Dr. Ignace Tielliu** welke dit project vanuit de chirurgische expertises hebben geleid. Beste **Michiel**, voor jou nog extra dank voor je wetenschappelijke input op

het uDCD project maar ook op andere deelprojecten. Vindt het leuk dat we nog steeds samenwerkingen hebben op het gebied van EVLP. Dank **Tjarda Tromp** en **Wim de Jongh** voor alle coördinatie, logistiek, data verwerking en zoveel meer vanuit het Maastricht UMC en het Radboud MC en natuurlijk de gezelligheid als we samenkwamen. Alle transplantatie coördinatoren van het UMCG (en natuurlijk MUMC en Radboud). Jullie waren uiteindelijk degene met de extra diensten om deze lastige klus te klaren naast alle standaard orgaanprocedures. Dank **Rianne van Rijn, Marjolein Leemkuil, Ernst Buitter, Rijan Berends, Teun Bezema, Miranda Danhof-Dalmolen, Cees Brugman** en last but absolute not least **Aukje Brat**. Lieve Aukje, wat was het me een avontuur. Wij werden als nieuwe PhDs van Henri al snel aan elkaar voorgesteld en gekoppeld. In het begin hadden we beide soms moeite om de juiste omgang met elkaar te vinden maar wat hebben we dat door de jaren heen goed gemaakt. Jij was ook een van de drijvende krachten van het uDCD en wat heeft het je veel slapeloze nachten bezorgd! Dankjewel daarvoor. En bedankt dat je altijd beschikbaar was voor een bakkie thee, een biertje of wat of gewoon een goed gesprek. Ik kijk uit naar je pamflet (die het toch mooi tot in de Lancet heeft geschopt 😊)!

Mijn lieve paranimfen, **Evelien Eenjes** en **Rosa Lammerts**. Eef en ik gaan way back. In 2005 besloten wij beide na de HAVO naar het VWO te gaan. Ik kwam bij jou in de klas in atheneum 5. Kende je eigenlijk helemaal niet maar omdat we beide nieuw waren werden we al snel een koppel en vriendinnen door dik en dun. Na het behalen van onze diploma's gingen we samen Biologie studeren en gingen we vaak samen op de fiets richting Haren. Ondanks dat onze wegen zich vanaf de master gingen scheiden met een behoorlijk fysieke afstand van 5893 km, bleek dit voor onze vriendschap geen probleem. Altijd waren we op de hoogte van wat er bij de ander speelde en het bezoek van mij en Doris aan New York zijn de allerbeste herinneringen. Of jij nou in NY, Haarlem, Amsterdam, Rotterdam of Stockholm woont je bent altijd dichtbij. Mijn stoere vriendin die zich overal weet te redden. Ik ben ontzettend blij dat je een geweldig leuke partner in crime mee hebt weten te krijgen naar Zweden en zodra de grenzen weer opengaan is het eerste to do ding op mijn lijstje een trip naar **Eef** en **Sander!** Lieve **Rosa**, jij bent een geweldig cadeau welke ik over hou aan mijn tijd als promovendus in het UMCG. We konden het direct goed met elkaar vinden en overal over praten. Omdat jij ook fysiek aanwezig was in het UMCG was jij vaak een van de eersten om successen, frustratie, boosheid of verdriet te delen. Een van de hoogtepunten was onze trip naar Barcelona. Ik kan niet wachten om met jou weer snel op een strand een cocktail te drinken. Daarnaast hoop ik dat we in de toekomst onze gezamenlijke passie voor onderzoek kunnen uitbreiden naar een gezamenlijk project. Ik ben heel trots op hoe jij in

het leven staat en hoe je alles aanpakt na het verlies van je moeder en sinds je moeder van Philippe bent geworden. Je zult een geweldig medisch immunoloog worden. Lieve **Tina Jager**, het is dat je maar twee paranimfen kunt hebben maar jij hoort ook zeker in het rijtje wetenschapsvriendinnen thuis. Vooral onze recentelijke samenwerking het afgelopen jaar heeft me veel energie en ideeën gegeven. Als ik ergens niet uitkom ben jij vaak iemand die ik consulteer. Ik vind het ontzettend leuk dat je terug naar Groningen komt en wens je alle goeds en succes in je opleiding tot anesthesioloog! Lieve **Gertrude Nieuwenhuijs-Moeke**, sinds de trip naar Poitiers in 2018 ben jij ook een zeer gewaardeerde wetenschapsvriendin geworden. Je bent als senior onderzoeker een waar voorbeeld en een echte powervrouw. Hoe jij je werk als medisch specialist, onderzoeker en moeder combineert is bewonderingswaardig en ik leer graag van je. Bedankt ook voor alle mooie baby en kinderspulletjes die ik altijd van je krijg!

Reineke Kins, bedankt dat je soms letterlijk een rots in de branding was! Bedankt dat je me beter hebt leren omgaan met mezelf en heb eigenlijk altijd uitgekeken naar onze gesprekken. **Hèlen Sanders**, onze interactie was kort maar zeer krachtig. Je stond me samen met Reineke bij toen het even moeilijk was. Dankjewel dat jullie me samen de juiste richting op hebben gekregen.

In the category I have learned a lot, I need to thank **Dr. Patrick Hannaert** from Poitiers. Thank you for learning me a lot regarding kidney physiology, oxygen consumption and renal sodium handling. 75% of this thesis is about these subject, so it would be a very thin book without you. Happy that the Groningen – Poitiers collaboration will be continued. I am hoping for an IMIRT meeting very soon. Ook dankjewel aan **Dr. Maarten Nijsten** in deze zelfde categorie. Jouw kennis over fysiologie is ongekend en super nodig in ons werkveld. Ook bedankt dat je **Rene Posma** op mijn pad hebt gebracht! Lieve Rene, dankjewel voor al je kennis betreffende statistiek, databases, metformine en allerlei andere ingewikkelde zaken. Maar het allermeest dankjewel voor je gezelligheid, grappen en soms je knorrigheid waar ik heerlijk om kan lachen. Ondanks dat het niet echt de bedoeling was hebben wij super veel samengewerkt en ik denk dat dat ook zo zal blijven. Ik kijk er naar uit!

Lieve directe PhD collega's van het COL en daarbuiten. Lieve **Judith**, wat was onze roadtrip naar Edinburgh geweldig. Jammer dat je geen bloedworst lust 😊. Bedankt voor je gezelligheid en onze borrels. **Vincent van Suylen**, samen met **Judith, Tina en Rene** hebben we wilde avonturen beleefd. De tripjes die we met zijn allen samen hebben gemaakt naar Schotland, Aarhus, Barcelona, Kopenhagen

zorgen als ik er aan denk weer direct voor kramp in mijn kaken (van al het lachen). Ik zie je zo voor me als sjeesend op een step in Kopenhagen, Dankjewel daarvoor. Lieve **Tobias Huijink**, dankjewel dat je er altijd bent voor alles en iedereen. Een luisterend oor, een goede grap of gewoon afwassen totdat alles klaar is. Aan jou collegialiteit en vriendschap zitten geen grenzen. Ben blij dat wij samen nog een boel te doen hebben! Lieve Leo'tje, kleine leo, blonde leo, **Leonie van Leeuwen** het was me een eer om vaak samen met jou in een duo genoemd te worden en vaak verwisseld te worden als iemand een van ons nodig had. Jouw tomeloze energie voor werk en gezelligheid werkt altijd aanstekelijk! Lieve **Merel Pool**, jij en ik zijn samen begonnen aan dit avontuur. Dankjewel dat ik niet om 06 uur alleen naar Paterswolde hoefde en dat ik weg mocht kijken als de varkens gedood werden. Ben blij dat we het samen hebben gehaald tot de eindstreep. Lieve **Hanno Maassen**, bedankt voor je vrolijkheid en interesse in alles. Jij bent een waar kanon die niet is te stuiten! Op onze tripjes naar Aarhus heb ik je goed leren kennen en wat was het gezellig! Ook bedankt dat je me weer in shape hebt gekregen na Elsie (krijg spontaan spierpijn als ik er weer aan denk). Lieve **Annick van Furth**, bedankt dat je mijn eerste PhD wilt zijn! Ik ben blij dat je bent blijven hangen na je bachelor project en dat we samen hebben kunnen werken aan je Md PhD aanvraag. Door jou heb ik altijd een reden om de komende tijd erbij te blijven, dank daarvoor! Lieve **Koen Hendriks**, jouw passie voor mitochondriën heeft ons allen aangestoken. Als je echt kennis nodig hebt, kun je altijd bij jou aankloppen. Lieve **Pieter Vogelaar**, dankjewel dat we samen een experiment hebben kunnen doen! Helaas zijn het niet de leukste resultaten geworden maar door jou kennis heb ik veel geleerd over hoe na te denken over bepaalde assays. Daar mankeerde het toch wat aan in het begin. Bedankt ook voor je vriendschap (ook voor **Sus**)! Lieve **Anne Marye de Jong**, bedankt voor de gezelligheid in Aarhus! Erg leuk om jou op de valreep ook wat beter te leren kennen. Lieve **Kalong Zhang**, bedankt voor alle leerzame experimenten met de schapenlongen. Ik wou dat we de kans hadden gehad om nog meer samen te werken! Hopelijk in de toekomst! Dankjewel **Dr. Cyril Moers**, ook al gaan we beide onze eigen weg het is altijd leuk en leerzaam om met jou te praten over machine perfusie. **Dr. Sara Roscioni**, bedankt voor al je geduld en leerzame momenten tijdens het schrijven van subsidie aanvragen. Bedankt ook voor de fijne loopbaan gesprekken. Naast alle collega's waar ik direct mee heb samengewerkt zijn er nog vele anderen geweest die ik in mijn 6-jarige loopbaan ben tegen gekomen. Dankjewel **Tamar van de Berg, Wiesje Banning en Stan Benjamins** dat jullie zulke fijne kamergenoten waren! Bedankt aan alle overige COL enthousiastelingen die op alle vlakken van de transplantatie geneeskunde de wereld beter hebben gemaakt! Dankjewel voor menig gezellige avond/congres/koffie of gewoon een

praatje op het lab. In willekeurige volgorde: **Annemieke Coester, Tim Hamelink, Baran Ogurlu, Rianne Schutter, Veerle Lantinga, Mariana Gaya da Costa, Anne van Erp, Dane Hoeksema, Anne Koning, Rianne van Rijn, Marjolein Leemkuil, Eva Koffeman, Yvonne de Vries, Ewout Bergsma, Alwin Blom, Iris de Jong, Isabel Bruggenwirth, Fien von Meijenfeldt, Shanice Karawanga, Otis Varseveld, Justin Bergtop, Tim Swaab, Silke Bodewes, Otto van Leeuwen, Ellen Driever, Mitchel Ruigrok, Kate Lewis, Kaithlin Rozenberg, Mark Hendriks, Iris Koopmans.** Geen PhD maar wel iemand met wie ik ook veel tijd heb doorgebracht, **Marian Thijssen Grooten.** Bedankt voor alle gezellige lunches!

Lieve **Petra Ottens**, zonder jou zou er geen COL zijn. Jij bent de drijvende kracht achter al onze resultaten. Niks is jou te gek en je maakt altijd tijd. Ik snap soms niet hoe je het allemaal gedaan krijgt. Het was altijd fijn om samen te werken en ik voelde bij jou nooit schroom om een uitleg te vragen. Daardoor heb ik veel van je kunnen leren! Lieve **Jacco Zwaagstra**, bedankt dat we elke dag kunnen werken in een goed georganiseerd en schoon lab. Bedankt voor je oprechte interesse in hoe het gaat. Het werken in andere labs heeft mij zeker doen inzien hoe goed wij het voor elkaar hebben, dat is grotendeels aan jou te danken. Bedankt ook **Janneke Wiersema-Buist** menig coupe en ATP bepaling was niet mogelijk geweest zonder jou. Dankjewel **Susanne Veldhuis** voor voornamelijk de gezellige kletsmomenten! Op de een of andere manier hebben we niet veel bepalingen samen gedaan maar bestond ons contact over lekker praten over de kindjes. Ook **Jelle Adelmeijer** en **Douwe Samplonius** bedankt voor jullie vertrouwde gezichten op het COL. **Anita Meter**, jij ook bedankt voor je gezelligheid en vrolijke lach!

Dr. Nils 't Hart en **professor Harry van Goor.** Bedankt voor jullie expertise in de beoordeling van menig nier coupe. Zonder jullie zouden er geen mooie plaatjes in dit proefschrift hebben bestaan. Vindt het jammer dat ik er niet meer met histologie gedaan heb. Ik zal deze bekentenis meenemen in mijn vervolgonderzoek. Naast jullie kundigheid ook bedankt voor de ontspannen gesprekken en jullie luisterend oor.

Drs. Sijbrand hofker, Dr Robert Pol en **Prof. Stefan berger** bedankt voor jullie open deuren als ik eens wilde sparren over mogelijke samenwerkingen, wilde ideeën had of gewoon een vraag had.

Als je er al zolang bent als ik heb je ook de privilege gehad om vele studenten te mogen begeleiden tijdens hun studies. Dit heb ik altijd als een van mijn leukste

taken gezien. Ik hoop dat jullie iets hebben opgestoken van jullie tijd bij mij en op het COL. Dankjewel **Vera Tichelaar, Sharon Ottens, Ale Watze Wiegersma, Iris Schmidt, Dayo van Heereveld, Roxy Leidelmeijer, Sophie Beukers, Lotte ten Pas, Nienke Tiddens, Frances Hartman, Stan Hiemstra, Anne Lammerts, en Michelle Hettinga.**

Natuurlijk mogen mijn vriendinnen niet vergeten worden in deze lijst. Stuk voor stuk verschrikkelijk ambitieuze vrouwen (Ja sorry, we zijn inmiddels allemaal de 30 gepasseerd dus van meiden kunnen we niet meer spreken :P). Niet alleen op het carrière vlak maar vooral als vrouw/vriendin, moeder, familielid en vriendin stellen we allemaal hoge eisen. Pittige combinaties soms en hoe fijn is het als je dan even bij gelijken kunt uitpuffen. Lieve **Doris, Oline en Cass**, een bijbaan op jonge leeftijd loont. De Blokker heeft ons samengebracht en kan dan al meerdere malen failliet zijn gegaan, wij gelukkig niet! Lieve **ing**, jammer dat we elkaar niet zo vaak in real-life treffen maar als we elkaar zien dan is het goed. Onze telefoongesprekken geven me altijd een energie boost! Lieve **Sytsy**, jij bent al jaren lang een zeer belangrijke steun en toeverlaat. Met jou raak ik nooit uitgepraat. Jouw oprechte interesse in alles wat er in al je vrienden hun leven speelt is bewonderingswaardig. Jouw aandacht is niet te evenaren en maakt dat ik me altijd geliefd voel. Dank voor al je steun en vriendschap de afgelopen 12 jaar! Lieve **Janina, Fransien en Karen**, jullie zijn al sinds jaar en dag mijn girl gang. Noem het maar op en we hebben het samen meegemaakt. Met jullie de week afsluiten met een wijntje, spelletjes doen, koffie drinken, een weekendje weg, terrasjes, festivalletjes, lunchen, uiteten of een guur avondje doorhalen zijn de momenten waar ik altijd naartoe leef en energie van krijg. Bedankt voor jullie oprechte interesse in dit proefschrift en het hele proces wat er aan vooraf ging. Bedankt voor alle momenten dat ik bij jullie kan luchten. Lieve **Karen**, dankjewel dat je werkelijk elk moment van elke dag beschikbaar bent voor alles. Goed slecht leuk verdrietig boos en ik kan het bij jou kwijt. Je heldere blik en goede argumentatie maakt dat alle issues soms als sneeuw voor de zon verdwijnen. Bedankt dat je altijd even “ jij bent Leonie F**cking Venema” tegen me zegt als ik dat nodig heb. Op naar de komende 20 jaar vriendschap!

Pieter de Jong, jammer dat we elkaar niet meer zo vaak zien en spreken, maar ook jij hebt een belangrijke rol gespeeld de afgelopen jaren. Ik hoop dat we het volhouden om van elkaar op de hoogte te blijven. Het wordt tijd voor een avondje bar hangen! Lieve **Marsha Muller**, borrelen en avondjes doorzakken met jou en natuurlijk de hele **Mayrhofen club** waren altijd een welkome break. Ik hoop dat we nog een keer met zijn allen op pad kunnen!! (dubbele uitroepetekens!).

Lieve Blokkies, **Lieve Piet, Thea en Nana**, wat hebben jullie mij omarmd sinds 2017. Dankjewel voor de interesse in alles wat ik doe. Jullie medeleven als het even lastig was en ook voor alle oppas zodat ik nog 'even' met mijn proefschrift bezig kon. Dat even duurde nog een flinke tijd, maar over extra oppas heb ik jullie nooit horen klagen 😊. Lieve **Henk**, voor mij ben jij ook onderdeel van de blokkies. Onze etentjes en wijntjes samen met Marjo en Matti waren een welkome break. Bedankt ook voor je sollicitatie hulplijn.

Lieve **pap en mam**, dankjewel voor al jullie steun en toeverlaat sinds de dag dat ik geboren ben. Er is thuis altijd een luisterend oor als ik dat nodig heb. Werd aangemoedigd als dat nodig was, maar ook soms terug gefloten. Voor jullie was het soms ook vermoeiend en lastig om te zien hoe ik mezelf over de kop joeg om mijn ambities na te jagen maar jullie weten ook dat ik het nodig heb om er zelf achter te komen wat de juiste keuzes zijn. Deze vrijheid heb ik altijd gekend en dat is een groot goed. Dankjewel dat jullie zo'n lieve opa en oma voor Elsie (en Sorin) zijn. Dat ze elke week bij jullie terecht kan zodat Matti en ik ook onze persoonlijke doelen kunnen nastreven. Lieve **Sven**, mijn kleine broertje en een van mijn beste vrienden. Wat ben ik blij dat je altijd in de buurt bent voor wat ontspanning en fijne gesprekken. Dank lieve **Loes** dat jij mijn schoonzusje bent! Altijd oprecht geïnteresseerd in alles wat ik uitvreet. Lieve **Lin, Boris en Sorin**, dankjewel voor jullie support en interesse. Fijn om jullie als gezin te hebben waar ik altijd op kan terugvallen. Lieve **oma miep** bedankt voor al je interesse in mijn werk. Je hebt altijd meegeleefd en gevraagd hoe het ermee gaat. Dankjewel aan al mijn overige lieve familieleden welke meegeleefd hebben!

Allerliefste **Elsie**, wat ik je graag wil zeggen is dat niveau of status niet belangrijk is. Ga je best doen voor waar jij blij en gelukkig van wordt! Wees lief voor jezelf en anderen en blijf bij je gevoel dan kun je het nooit fout doen. Als ik soms moe of verdrietig was, dit kwam absoluut niet door jou! Allerliefste **Matti**, sinds ik jou ken is alles beter geworden. Jouw liefde gaat door dik en dun. Ik voel me altijd gesteund in de keuzes welke ik maak ook al hebben deze soms een behoorlijke neerslag op jou. Van het praktisch regelen van zaken thuis, tot een luisterend oor voor alle research issues en drama, contract stress en slapeloze nachten. Bij jou kon ik ventileren en werd het altijd beter. Zonder jou had ik dit niet kunnen afmaken! Zonder jou was ik niet op zo'n goede plek geweest. Ik kijk uit naar Juni 2022 om je nog veel meer moois te kunnen zeggen <3.

Leonie Venema, dankjewel dat je hebt doorgezet en nogmaals je tanden ergens in kon zetten. Zonder jou was dit boekwerk er niet geweest. Je hebt het goed gedaan!

LIST OF PUBLICATIONS

Posma RA, **Venema LH**, Huijink TM, Westerkamp AC, Wessels AMA, De Vries NJ, Doesburg F, Roggeveld J, Ottens PJ, Touw DJ, Nijsten MW, Leuvenink HGD. Increasing metformin concentrations and its excretion in both rat and porcine ex vivo normothermic kidney perfusion model. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Aug;8(1):e000816.

Huijink TM, **Venema LH**, Posma RA, de Vries NJ, Westerkamp AC, Ottens PJ, Touw DJ, Nijsten MW, Leuvenink HGD. Metformin Preconditioning and Postconditioning to Reduce Ischemia Reperfusion Injury in an Isolated Ex Vivo Rat and Porcine Kidney Normothermic Machine Perfusion Model. *Clin Transl Sci*. 2021 Jan;14(1):222-230.

Maassen H, Hendriks KDW, **Venema LH**, Henning RH, Hofker SH, van Goor H, Leuvenink HGD, Coester AM. Hydrogen sulphide-induced hypometabolism in human-sized porcine kidneys. *PLoS One*. 2019 Nov 19;14(11):e0225152.

Venema LH, Brat A, Nijkamp DM, Krikke C, Leuvenink HGD, de Jongh WC, Tromp TN, Van der Vliet JA, Bens BWJ, Erasmus ME. Factors That Complicated the Implementation of a Program of Donation After Unexpected Circulatory Death of Lungs and Kidneys. Lessons Learned From a Regional Trial in the Netherlands. *Transplantation*. 2019 Sep;103(9):e256-e262.

Venema LH, Brat A, Moers C, 't Hart NA, Ploeg RJ, Hannaert P, Minor T, Leuvenink HGD. Effects of Oxygen During Long-term Hypothermic Machine Perfusion in a Porcine Model of Kidney Donation After Circulatory Death. *Transplantation*. 2019 Oct;103(10):2057-2064.

Venema LH, Sharma AS, Simons AP, Bekers O, Weerwind PW. Contemporary Oxygenator Design Relative to Hemolysis. *J Extra Corpor Technol*. 2014 Sep;46(3):212-6.

OVER DE AUTEUR

Leonie Harmina Venema werd geboren op 29 februari 1988 als eerste dochter van Eltjo en Herma Venema. Leonie is geboren en getogen in Groningen. In 2005 haalde ze haar HAVO diploma aan het Wessel Gansfort College en besloot door te gaan voor VWO en behaalde in 2007 dit diploma.

Uitgeloot voor geneeskunde begon ze in 2007 aan de studie Life Science and Technology aan de Rijksuniversiteit Groningen en koos voor de major Biomedische Technologie. Aangezien dit zo goed beviel heeft ze deze studie afgemaakt en behaalde in 2011 haar bachelor diploma. Het vervolg was de master Biomedical Engineering in de richting Prosthesis and Implant Interface Technology (PIIT) welke in 2013 succesvol werd afgerond. Tijdens haar master is Leonie tweemaal voor een stage en afstuderen terecht gekomen in het Maastricht University Medical Center (MUMC) om onderzoek te doen naar oxygenator design en het effect hiervan op shear stress en hemolyse. Tijdens deze periode werd de interesse voor wetenschap aangewakkerd. Toch werd er niet direct gekozen voor een promotie traject maar werd ze eerst werkzaam bij Organ Assist in een sales en marketing functie. Aangezien de theorie en onderzoeken haar het meeste aansprak is er in samenspraak tussen het bedrijf en het UMCG besloten om een promotie traject te starten. Leonie werd aangesteld als PhD op het Consortium for Organ Preservation Europe (COPE) en hield zich voornamelijk bezig met de pre-klinische studies op het gebied van nierpreservatie. Daarnaast was ze projectleider op een VWS subsidie om orgaandonatie mogelijk te maken vanaf de spoedeisende hulp. Leonie heeft door de jaren heen veel samenwerkingen gehad met buitenlandse universiteiten en veel experimenten gedaan in zowel Edinburgh en Aarhus.

Sinds januari 2021 is ze werkzaam voor zowel de Hanzehogeschool als postdoc onderzoeker om subsidie aanvragen te schrijven. Daarnaast is ze weer terug bij Organ Assist (XVIVO) om voor bedrijfsdoeleinden perfusie experimenten mogelijk te maken. Ook is ze nog steeds actief betrokken bij het onderzoek van menig PhD student op het chirurgisch onderzoekslab.

In 2018 is Leonie moeder geworden van Elsie en ze woont samen met Matti en Elsie in Zuidwolde (Groningen). Leonie haar hobby's zijn lekker op pad met familie en vrienden, lekker eten en borrelen, wintersporten! en sinds kort tennis.

