

University of Groningen

Selection, preservation and evaluation of lungs from donors after circulatory death

Van De Wauwer, Caroline

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:

2014

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

Citation for published version (APA):

Van De Wauwer, C. (2014). *Selection, preservation and evaluation of lungs from donors after circulatory death*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. s.n.

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.



Summary

Samenvatting

Bibliography

Curriculum Vitae

Dankwoord

Lung transplantation is a life saving treatment for well selected patients with benign end-stage pulmonary disease such as emphysema, lung fibrosis, cystic fibrosis or pulmonary hypertension. One of the major limitations of this treatment is the donor organ shortage. Only 15% of lungs from multi-organ donors are available for transplantation. This resulted in a renewed interest in the use of organs harvested after circulatory arrest, the so called donation after circulatory death (DCD) donors. Nevertheless, there are several concerns regarding the use of DCD lungs related to the warm ischemic period, the formation of microthrombi, the injury inflicted by the agonal phase and the lung quality after resuscitation in the setting of DCD category I – II.

New lung preservation and evaluation strategies should be developed in a solid animal model prior to clinical application. Rodent models have been very useful for screening new preservation methods, as experiments can be performed in large numbers. The models however are less suitable for collecting accurate physiological data to evaluate hemodynamics, aerodynamics and gas exchange. The pig has a physiological and anatomical similarity to man and extrapolation of the results to human is possible. Also, the use of pigs is more accepted for research compared to other large animals like dogs and baboons. Nowadays, the porcine ex vivo lung perfusion (EVLP) model is a well established model and is used by several experimental groups. One of the major advantages of EVLP is the possibility to monitor graft performance, to recruit the non ventilated areas of the lung and to evaluate the lung in a visual and radiological way. There are two different protocols described for EVLP. The first technique was developed by Steen and resulted in a successful single lung transplantation in 2000 with a lung from a DCD donor. This protocol allows a pulmonary artery pressure up to 20 mmHg with pump flow adjusted to the pulmonary artery pressure. The lungs were perfused with Steen solution mixed with red blood cells to a hematocrit of 15%. An adaptation of this technique is used in the first 4 chapters of this thesis. The Toronto group describes a protocol with a lower pulmonary artery pressure and a flow of 40% of the estimated cardiac output. The left atrial pressure is maintained between 3 and 5 mmHg. Perfusion is performed with an acellular Steen solution. An adaptation of this technique was used in chapter 5 and chapter 7.

The aim of this thesis was to address the concerns regarding residual microthrombi, influence of mode of death on graft performance and the selection and preservation of lungs from DCD.

In *chapter 1* we compared graft performance in uncontrolled DCD lungs after retrograde flush versus anterograde flush versus no flush following topical cooling after warm ischemia. We found that pulmonary vascular resistance was significantly lower after retrograde flush. Hemoglobin concentration in the outflowing flush solution was higher in retrograde flush compared to anterograde flush at the start of the flush. PTAH staining of the lung biopsies revealed less microthrombi in the non-perfused lung after retrograde flush.

The use of controlled DCD lungs is an important alternative to alleviate the organ shortage. Encouraged by the lack of data in the literature we compared retrograde flush versus anterograde flush versus no flush immediately after a warm ischemic period of 1 hour prior to cold storage thereby mimicking the situation of a controlled DCD (Maastricht category III – IV). The results of this study are presented in *chapter 2*. We demonstrated that retrograde flush results in a significant lower pulmonary vascular resistance upon reperfusion compared with anterograde flush or no flush. Although there was no significant difference, compliance and oxygenation were still higher and plateau airway pressure was lower after retrograde flush. The time necessary to warm up the lung in the ex vivo circuit was significantly longer after no flush compared with anterograde flush or retrograde flush. These results strongly suggest that the lower pulmonary vascular resistance upon reperfusion after retrograde flush is caused by a better washout of pulmonary microthrombi. Higher pulmonary vascular resistance after anterograde flush may result from wedging of residual microthrombi in the precapillary vessels.

It's still not clear if there is a role for heparin in the uncontrolled DCD donor. Heparinization of the donor after the 5 minute no-touch period followed by chest compression can potentially cause lung contusions and subsequent pulmonary hematomas. There is concern of dispersing microthrombi through the lung. To further investigate this we compared the possible benefit of postmortem heparinization versus a preharvest retrograde flush or both in uncontrolled donation. The results are described in *chapter 3*. The results of our study demonstrate that heparin alone or in combination with a retrograde flush has no additional benefit in uncontrolled DCD donor. There was no difference between retrograde flush and retrograde flush after heparinization in the time to warm up the lungs. The time in the control group and after heparinization is comparable and significantly longer than after retrograde flush and retrograde flush after heparinization. Pulmonary vascular resistance was almost equal in retrograde flush and retrograde flush after heparinization but

different from the control group and after heparinization. This trend was also seen in compliance. Plateau airway pressure was worse after heparinization. There was no difference in oxygenation capacity or W/D weight ratio for the left lung between groups.

The injury to the pulmonary graft in the pre-mortem agonal period could be more noxious than the injury that occurs during the warm ischemic interval. *Chapter 4* reports the impact of pre-mortem instability by comparing the influence on graft performance after different modes of death. We compared animals succumbing to cardiac arrest resulting from ventricular fibrillation, exsanguination or hypoxia. We demonstrated that lungs recovered from hypoxic animals were of inferior quality with significantly worse oxygenation at 60 minutes of reperfusion compared to lungs retrieved from animals with sudden death by myocardial fibrillation without agonal period. W/D ratio was also higher after hypoxia compared to fibrillation. Pulmonary vascular resistance was also higher in hypoxia (NS) and exsanguination ($p < 0.001$) compared to fibrillation. Total protein concentration was higher although not significant after hypoxia and exsanguination versus fibrillation. Premortem noradrenaline concentration was significantly higher in hypoxia compared to exsanguination. These findings suggest that the pre-mortem agonal phase after switch-off procedure induces a catecholamine storm leading to capillary leak with pulmonary edema and reduced oxygenation upon reperfusion. Pulmonary graft quality appears to be inferior when recovered from controlled (hypoxia) versus uncontrolled NHBD (exsanguination and fibrillation). Therefore, long periods of hemodynamic instability after ventilator switch-off should raise concerns in a clinical setting.

Until now evaluation of lungs from uncontrolled DCD donor is performed after harvest using an ex vivo lung perfusion system. We were interested in the feasibility of an evaluation of these lungs with a lung perfusion system in the donor and the possibility to determine predictors for lung injury. These endpoints are mentioned in *chapter 5*. We demonstrated that the graft function, in a pair of lungs with almost no warm ischemia, at the end of the in situ lung perfusion was comparable to baseline parameters. Therefore in situ lung perfusion is a safe way to assess lungs from uncontrolled DCD donors. A key finding of our study is that resuscitation in combination with warm ischemia causes damage even in this ideal experimental setting. In this study pulmonary oedema was associated with a decrease in compliance and an increase in airway pressure before a decrease in PO_2 . There was a

positive correlation between PCO_2 and the pulmonary lactate production with W/D weight ratio indicating injury in our DCD setting. Compliance, PCO_2 and lactate production may be predictors for lung injury.

In Groningen, the first DCD lung program for the Netherlands started in 2004 after the initiation of a renewed protocol for DCD multiorgan donation by the Dutch Transplant Foundation (NTS). In *chapter 6* we compare the results of our first 35 DCD lung donors with 77 DBD lung donors. There was no significant difference for survival after 1 year. Furthermore, postoperative ventilation, discharge from ICU and discharge from the hospital were comparable in both groups. In the DCD group there seemed to be less PGD 3, the incidence of BOS was lower and the FEV_1 was higher. This demonstrates that DCD lungs are a true and safe alternative for DBD lungs.

Finally in *chapter 7* we describe the casus of a patient with cystic fibrosis who received lungs from a DCD donor with unsuitable lungs. The lungs were conditioned during 4 hours via ex vivo lung perfusion and had an excellent function after transplantation. With these lungs he managed to survive an urgent liver transplantation 19 days after his lung transplantation.

Future perspectives

One of the future perspectives is continuing evaluation and conditioning with EVLP of unacceptable DCD lungs but also of unacceptable DBD lungs. Next to this, there is still a pool of uncontrolled DCD lungs that need our attention. Evaluation of these lungs by machine perfusion may substantially enlarge our donor pool.

Summary

Samenvatting

Bibliography

Curriculum Vitae

Dankwoord

Longtransplantatie is een levensreddende behandelingsmethode voor zorgvuldig geselecteerde patiënten die lijden aan een goedaardig terminale longziekte zoals emfyseem, longfibrose, mucoviscidose en pulmonale hypertensie. Een van de grootste beperkingen van deze behandeling is het permanente tekort aan orgaandonoren. Ongeveer 15% van de longen van multi-orgaandonoren zijn geschikt voor transplantatie. Dit heeft geleid tot een vernieuwde interesse in het gebruik van organen het na de stoppen van de circulatie worden verwijderd. Deze donoren worden "donation after circulatory death" (DCD) donors genoemd. Er blijven echter belangrijke zorgen bestaan met het gebruik van deze DCD longen. Deze zorgen betreffen de toegestane periode van warme ischemie, de vorming van microthrombi, de schade veroorzaakt tijdens de agonale fase en de kwaliteit van de long na reanimatie bij DCD categorie I – II longen.

Nieuwe technieken voor longpreservatie en -evaluatie moeten ontwikkeld worden in een proefdiermodel alvorens ze in een klinische setting gebruikt kunnen worden. Knaagdiermodellen zijn zeer nuttig geweest in het screenen van nieuwe preservatie methodes omdat hiermee een groot aantal experimenten kunnen uitgevoerd worden. Deze modellen zijn echter minder geschikt om nauwkeurige fysiologische data te verzamelen voor het evalueren van de haemodynamiek, aerodynamiek en gasuitwisseling. Het varken heeft een anatomische en fysiologische gelijkenis met de mens en extrapolatie van de resultaten naar de mens is mogelijk. Het gebruik van varkens is ook meer aanvaard dan het gebruik van grote dieren zoals honden en bavianen. Het ex vivo long perfusie (EVLP) model in varkens is tegenwoordig een goed ingeburgerd model en wordt op dit ogenblik door verschillende onderzoeksgroepen gebruikt.

Het voordeel van de EVLP is de mogelijkheid om de functie van de longen continue te volgen, de niet geventileerde delen van de long te recruteren en de longen te evalueren op een visuele en radiologische manier. Er zijn 2 verschillende protocollen beschreven voor EVLP. De eerste techniek was ontwikkeld door Steen en heeft geleid tot een succesvolle unilaterale longtransplantatie in 2000 met een long van een DCD donor. In dit protocol wordt een druk van 20 mmHg in de arteria pulmonalis aanvaard met pompflow die aangepast wordt aan de druk in de arteria pulmonalis. De longen worden geperfundeerd met Steen oplossing gemengd met rode bloedcellen tot een hematocriet waarde van 15%. Een aanpassing van deze techniek werd toegepast in de eerste 4 hoofdstukken van dit proefschrift. De groep van Toronto gebruiken in hun protocol een lagere druk in de arteria pulmonalis en een flow van 40% van de geschatte cardiac output. De druk in het linker atrium

wordt tussen de 3 en de 5 mmHg gehouden. De perfusie wordt uitgevoerd met een acellulaire Steen oplossing. Een aangepaste vorm van deze techniek werd toegepast in hoofdstuk 5 en hoofdstuk 7.

Het doel van dit proefschrift was de bezorgdheden betreffende de achterblijvende microthrombi, de invloed van de manier van overlijden op de functie van de longen en de selectie en bewaring van de DCD longen te onderzoeken en te beschrijven. In *hoofdstuk 1* vergeleken we de functie van de longen van niet-gecontroleerde DCD donoren na retrograde flush versus anterograde flush en geen flush na topische koeling voorafgegaan door warme ischemie. We concludeerden dat de longvaatweerstand significant lager was na retrograde flush. De hemoglobine concentratie in het uitvloeiende perfusaat was hoger na een retrograde flush in vergelijking met een anterograde flush bij de start van de flush. PTAH kleuring van de longbiopsies toonde dat er minder microthrombi aanwezig waren in de niet geperfundeerde long na retrograde flush.

Het gebruik van gecontroleerde DCD longen is een belangrijk alternatief om het tekort aan donor organen te verminderen. In een volgende studie vergeleken we het effect van retrograde flush, anterograde flush of geen flush onmiddellijk na een warme ischemieperiode van 1 uur. Dit werd gevolgd door een periode van koude opslag van de longen. Op die manier werd de situatie van een gecontroleerde DCD (Maastricht categorie III – IV) nagebootst. De resultaten van deze studie worden gepresenteerd in *hoofdstuk 2*. We demonstreren dat een retrograde flush leidt tot een significant verlaagde longvaatweerstand gedurende de reperfusie, dit in vergelijking met anterograde flush of geen flush. De compliantie en de oxygenatie waren hoger en dat plateau luchtdruk was lager na retrograde flush. Er waren echter geen significante verschillen met de andere groepen. De tijd nodig om de longen op te warmen in het ex vivo circuit was duidelijk langer zonder flush in vergelijking met anterograde flush en retrograde flush. Deze resultaten suggereren dat de lage longvaatweerstand tijdens reperfusie, na retrograde flush, het resultaat is van een beter washout van de microthrombi uit de capillairen.

Het is nog niet duidelijk of er een rol is voor heparine in de ongecontroleerde DCD donor. Heparinisatie van de donor 5 minuten na de no-touch periode door middel van sternumcompressie kan aanleiding geven tot longcontusies en bloedingstoringen in de long. Er is kans op het verplaatsen van microthrombi doorheen de long. Om dit verder te onderzoeken werd een studie opgezet waarbij we het effect van postmortale heparinisatie vergeleken met een retrograde flush of

een combinatie van beide in de setting van een ongecontroleerde donatieprocedure. De resultaten worden beschreven in *hoofdstuk 3*. Deze tonen aan dat heparine alleen of in combinatie met een retrograde flush geen toegevoegde waarde heeft. Er was geen verschil tussen retrograde flush en retrograde flush na heparinisatie in de tijd die nodig was om de long op te warmen. Ook de tijd tussen de controle groep en na heparinisatie was vergelijkbaar maar duidelijk langer dan na retrograde flush en retrograde flush na heparinisatie. De longvaatweerstand was bijna gelijk in retrograde flush en retrograde flush na heparinisatie maar verschillend van de controle groep en na heparinisatie. Deze tendens zagen we ook bij de compliantie. De plateau luchtwegdruk was slechter na heparinisatie. Er was geen verschil in oxygenatie noch in het nat/droog gewicht tussen de verschillende groepen.

De schade aangebracht aan de longen gedurende de pre-mortale agonale periode kan schadelijker zijn dan de schade die ontstaat gedurende de warme ischemie. *Hoofdstuk 4* beschrijft de impact van de premortale instabiliteit. We vergeleken de verschillende manieren van overlijden (hartstilstand, verbloeding of verstikking) en de invloed hiervan op de kwaliteit van de long. We toonden aan dat de longen van dieren overleden ten gevolge van verstikking een slechtere kwaliteit hebben met een duidelijk slechtere oxygenatie op het einde van de reperfusie. Dit in vergelijking met dieren die overleden zijn na ventrikelfibrillatie zonder agonale periode. Het nat/droog gewicht was ook hoger na verstikking dan na fibrillatie. De longvaatweerstand was hoger na verstikking en verbloeding in vergelijking met fibrillatie. De totale proteïne concentratie was hoger na verstikking en verbloeding versus fibrillatie maar dit was niet significant.

De premortale noradrenaline concentratie was duidelijk hoger na hypoxie vergeleken met verbloeding. Deze bevinding suggereert dat er een catecholamine storm wordt veroorzaakt gedurende de agonale periode na de switch-off procedure. Dit geeft aanleiding tot een beschadiging van de alveolocapillaire membraan met als gevolg het ontwikkelen van longoedeem met een verminderde oxygenatie gedurende de reperfusie. De kwaliteit van de longen was slechter wanneer deze van een gecontroleerde (verstikking) donor kwamen in vergelijking met deze van een ongecontroleerde (verbloeding, fibrillatie) donor. We kunnen concluderen dat lange periodes van hemodynamische instabiliteit na switch-off de long kan beschadigen. Hieraan moet aandacht besteed worden in de klinische setting.

Evaluatie van longen na een ongecontroleerde DCD gebeurt op dit ogenblik door middel van een ex vivo perfusie systeem. We waren geïnteresseerd in de

mogelijkheid om deze longen te evalueren in de donor met een longperfusiesysteem. Tevens wilden we voorspellers voor longschade bepalen. Dit wordt beschreven in *hoofdstuk 5*. We toonden aan dat de functie van de long, bij longen met bijna geen warme ischemie, op het einde van de in situ longperfusie vergelijkbaar was met de basis waarden. Op basis hiervan besluiten we dat in situ longperfusie een veilige manier is om longen te evalueren van een ongecontroleerde DCD donor. Een belangrijke bevinding van onze studie is dat reanimatie in combinatie met warme ischemie aanleiding geeft tot schade en dit in een ideale experimentele set-up. Het optreden van longoedeem was geassocieerd met een daling van de compliantie en een stijging van de luchtwegdruk voor dat er een daling zichtbaar was van de PO_2 . Er was een positieve correlatie tussen de PCO_2 en de lactaat productie met het nat/droog gewicht wat duidt op longschade in onze DCD setting. De compliantie, PCO_2 en lactaat productie kunnen voorspellers zijn van longschade.

In Groningen werd in 2004 het eerste DCD long-programma voor Nederland opgestart. Dit was na het maken van een vernieuwde protocol voor DCD multi-orgaandonatie door de Nederlandse Transplantatie Stichting (NTS). In *hoofdstuk 6* vergelijken we de resultaten van onze eerste 35 DCD longdonoren met 77 DBD longdonoren. Er was geen significant verschil in de overleving na 1 jaar. Bovendien waren postoperatieve ventilatie, ontslag uit intensieve zorgen en ontslag uit het ziekenhuis vergelijkbaar in beide groepen. In de DCD groep was er minder PGD 3, de incidentie van BOS was lager en de FEV_1 was hoger. Dit toont aan dat DCD longen een goed en veilig alternatief zijn voor DBD longen.

Uiteindelijk beschrijven we in *hoofdstuk 7* de casus van een patiënt met mucoviscidose die longen heeft gekregen van een DCD donor die volgens de geldende criteria afgewezen zouden worden. De longen werden geoptimaliseerd gedurende 4 uren met ex vivo longperfusie en vertoonden een uitstekende functie na de transplantatie. De functie van deze longen was zodanig goed dat hij een hierop volgende urgente levertransplantatie goed heeft doorstaan.

Toekomst perspectieven

Het toekomst perspectief is het voortzetten van de evaluatie en conditionering met EVLP van afgewezen DCD categorie III longen maar ook van afgewezen DBD longen. Hiernaast bestaat er nog een grote pool van ongecontroleerde DCD longen die op dit ogenblik niet gebruikt worden. Evaluatie van deze longen door middel van machineperfusie kan de donorpool vergroten.

Summary

Samenvatting

Bibliography

Curriculum Vitae

Dankwoord

1. Campbell B, Van De Wauwer C, Nguyen D. What patients think about surgeons' working hours? *Ann R Coll Surg Engl (Supplement)* 2001;83:296-297
2. Campbell B, Vanslembroeck K, Whitehead E, Van De Wauwer C, Eiffel R, Wyatt M, Campbell J. View of doctors on clinical correspondence: questionnaire survey and audit of content of letters. *BMJ*. 2004 May 1;328(7447):1060-1
3. Van De Wauwer C, Irvin TT. Pylephlebitis due to perforated diverticulitis. *Acta Chir Belg*, 2005,105:229-230
4. Geudens N, Vanaudenaerde BM, Neyrinck AP, Van De Wauwer C, Rega FR, Verleden GM, Verbeken E, Lerut TE and Van Raemdonck DE. Impact of warm ischemia on different leukocytes in bronchoalveolar lavage from mouse lung: possible new targets to condition the pulmonary graft from the non-heart-beating donor. *J Heart Lung Transplant* 2006;25: 839-846
5. Van Raemdonck D, Rega F, Neyrinck A, Van De Wauwer C, Geudens N, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Nafteux P, Verleden GM, Lerut T. Longtransplantaties in de U.Z. Leuven. Deel II – Experimenteel programma: een zoektocht naar alternatieve longdonoren. *Tijdschr voor Geneeskunde* 2006; 62:524-531.
6. Van De Wauwer C, Neyrinck A, Geudens N, Rega F, Verleden GM, Lerut T, Van Raemdonck D. Modification of the arterial anastomotic technique improved survival in a porcine single lung transplant model. *Acta Chir Belg* 2006 ;106(4):450-457
7. Neyrinck AP, Van De Wauwer C, Geudens N, Rega FR, Verleden GM, Wouters P, Lerut TE, Van Raemdonck DE. Comparative study of donor lung injury in heart-beating versus non-heart-beating donors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30:628-36.
8. Van De Wauwer C, Van Raemdonck D, Verleden GM, Dupont L, De Leyn P, Coosemans W, Nafteux P, Lerut T. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:703-710.
9. Van De Wauwer C, Neyrinck AP, Geudens N, Rega FR, Verleden GM, Lerut T, Van Raemdonck DE. Retrograde flush following topical cooling is superior to preserve the non-heart-beating donor lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:1125-1133.
10. Geudens N, Vanaudenaerde BM, Neyrinck AP, Van De Wauwer C, Vos R, Verleden GM, Verbeken E, Lerut T, Van Raemdonck DE. The importance of lymphocytes in lung ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc*. 2007; 39:2659-62
11. Geudens N, Van De Wauwer C, Neyrinck AP, Timmermans L, Vanhooren HM, Vanaudenaerde BM, Verleden GM, Verbeken E, Lerut T, Van Raemdonck DE. N-acetyl cysteine pre-treatment attenuates inflammatory changes in the warm ischemic murine lung. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:1326-32
12. Geudens N, Timmermans L, Vanhooren H, Vanaudenaerde BM, Vos R, Van De Wauwer C, Verleden GM, Verbeken E, Lerut T, Van Raemdonck DE. *Azithromycin* reduces airway inflammation in a murine model of lung ischemia reperfusion injury. *Transpl Int*. 2008 Jul;21(7):688-95.
13. Geudens N, Van de Wauwer M, Vanaudenaerde BM, Vos R, Van De Wauwer C, Verleden GM, Verbeken E, Lerut T, Van Raemdonck DE, Conway EM. The lectin-like domain of thrombomodulin protects against ischemia-reperfusion lung injury. *Eur Respir J*. 2008 Oct;32(4):862-70.
14. Van De Wauwer C, Neyrinck AP, Geudens N, Rega FR, Verleden GM, Verbeken E, Lerut TE, Van Raemdonck DE. Retrograde flush following warm ischemia in the non-heart-beating donor results in superior graft performance at reperfusion. *J Surg Res*. 2009 Jun 1;154(1):118-25
15. Van De Wauwer C, Neyrinck AP, Geudens N, Rega FR, Verleden GM, Lerut TE, Van Raemdonck DE. The mode of death in the non-heart-beating donor has an impact on lung graft quality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009 Nov;36(5):919-26
16. Van De Wauwer C, Verschuuren EA, van der Bij W, Nossent GD and Erasmus ME The use of non-heart-beating donors category III can increase the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011 Jun;39(6):e175-80; discussion e180
17. Van De Wauwer C, Munneke AJ, Engels GE, Berga FM, Rakhorst G, Nijsten MW, Mariani MA and Erasmus ME. In situ lung perfusion is a valuable tool to assess lungs from donation after circulatory death donors category I-II. *Transplant Int*. 2013;26:485-92

Summary

Samenvatting

Bibliography

Curriculum Vitae

Dankwoord

Caroline Van De Wauwer werd geboren op 30 december 1972 te Lubbeek (België). Ze is opgegroeid in Leuven en behaalde in 1990 haar VSO diploma aan het Paridaensinstituut te Leuven. Vervolgens studeerde ze Geneeskunde aan de KU Leuven en behaalde haar diploma als arts in 1997. Hierna werd de opleiding tot Specialist in de Heelkunde gestart. Deze opleiding werd afgerond in 2003. Vervolgens was zij 1 jaar als senior assistent werkzaam op de dienst thoraxheelkunde van het UZ Leuven en de dienst algemene chirurgie van het Centre Hospitalier de Luxembourg. Gedurende dat jaar werden de eerste stappen gezet voor dit proefschrift bij Prof. Dr. D. Van Raemdonck. Hierna werd gestart met 2 jaar van intensief onderzoek waaruit een deel van dit proefschrift is tot stand gekomen. Na een periode van transplantatie fellow en registrar in het Freeman Hospital te Newcastle upon Tyne is zij als fellow gestart op de dienst thoraxchirurgie van het Universitair Medisch Centrum Groningen. Hier werd onder leiding van Prof. Dr. M. Mariani en Dr. M. Erasmus een tweede onderzoeksproject opgestart wat aansluit bij het eerste deel van het proefschrift. De auteur is sinds maart 2011 werkzaam als longchirurg in het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Summary

Samenvatting

Bibliography

Curriculum Vitae

Dankwoord

De afgelopen jaren heb ik met veel plezier onderzoek gedaan en gewerkt aan de totstandkoming van dit proefschrift. Graag wil ik iedereen bedanken die mij gedurende deze leerzame en leuke tijd heeft geholpen. Een aantal personen wil ik in het bijzonder bedanken.

Allereerst mijn promotoren prof. dr. D. Van Raemdonck en prof. dr. M. Mariani en mijn co-promotor dr. M. Erasmus.

Beste Dirk, je hebt mij de kans gegeven om na mijn opleiding te starten met onderzoek en daar ben ik je heel dankbaar voor. Ik heb de vrijheid gekregen om zelf een aantal projecten op te starten. Je enthousiaste houding en je doelgerichtheid gaf mij de motivatie om door te zetten.

Beste Massimo, tijdens het laatste deel van het traject ben je mijn promotor geworden. Ik ben blij met het vertrouwen dat je in mij had. Daarnaast wil ik je bedanken voor je steun en advies bij het maken van dit proefschrift.

Beste Michiel, vanaf het eerste moment heb je mij betrokken bij de longtransplantaties en het onderzoek. Ik heb veel van je geleerd en wil je bedanken voor de waardevolle bijdrage die je in de afgelopen jaren hebt geleverd.

De leden van de beoordelingscommissie, prof. dr. G.M. Verleden, prof. dr. J.H. Dark en prof. dr. R.J. Porte wil ik graag bedanken voor het beoordelen van het manuscript van dit proefschrift.

Arne, jij hebt mij geleerd hoe de ex vivo long perfusie werkt. Zonder die kennis zou dit proefschrift er niet geweest zijn. Ik kon altijd bij jou terecht met vragen in verband met fysiologie en anesthesie. Bedankt hiervoor. Nele, muizen zegden jou meer dan varkens. Maar toch kon ik bij varkens experimenten altijd op jou steun rekenen. Je kritische commentaar op de artikels heb ik altijd geapprecieerd. Nicole, bedankt voor het verwerken van alle stalen die ik tijdens de experimenten heb genomen. Zij zijn een onderdeel geworden van alle artikels.

De mensen van het proefdieren centrum in Leuven en Groningen wil ik bedanken voor de hulp gedurende de experimenten. Ook een welgemeende dank u aan de mensen van het labo pneumologie. Jullie hulp en materiele ondersteuning heeft dit proefschrift mogelijk gemaakt.

Alle co-auteurs wil ik graag bedanken voor hun aandeel in mijn artikels.

Anita, Gerwin, Martin, Pieter, Melchior, Arjan, Gerhard en Foke zonder jullie hulp was de EVLP niet mogelijk geweest. Ik ben blij dat ik met jullie kon samenwerken.

Beste collega's dank u voor de tijd die ik gekregen heb voor mijn onderzoek. Dankzij jullie steun is het EVLP project geslaagd.

In de loop der jaren hebben vele mensen mijn pad gekruist. Graag wil ik iedereen bedanken die ik niet genoemd heb maar die op een of andere manier toch betrokken is geweest bij dit proefschrift.

Lieve mama en papa, dankzij jullie sta ik hier vandaag. Jullie hebben mij altijd voor de volle 100% gesteund bij alle beslissingen die ik genomen heb en jullie staan altijd klaar voor mij. Ik ben jullie hier heel dankbaar voor.

Erik en Sophie, Elsemarie en Steven en natuurlijk alle kids. Het is altijd fijn om jullie terug te zien en te spreken, met de kinderen te spelen.