

University of Groningen

The impact of cerebral injury in donation and transplantation

Koudstaal, Lyan Giela

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:
2009

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

Citation for published version (APA):

Koudstaal, L. G. (2009). *The impact of cerebral injury in donation and transplantation: a central role of the intestine*. 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.

Dutch Summary

Nederlandse Samenvatting

THE IMPACT OF CEREBRAL INJURY IN DONATION AND TRANSPLANTATION A CENTRAL ROLE OF THE INTESTINE

Orgaantransplantatie is een levensreddende therapie voor mensen met eindstadium orgaanfalen. In het algemeen leven patiënten die een orgaantransplantatie hebben ontvangen langer en hebben een betere kwaliteit van leven dan patiënten die orgaanvervangingstherapieën zoals dialyse of parenterale voeding, krijgen. Het was reeds bekend dat de klinische karakteristieken van de ontvanger cruciaal zijn voor de kans op een succesvolle transplantatie. Recent is ook het belang van donorfactoren in de belangstelling komen staan. Dit wordt onder andere veroorzaakt door de wereldwijd toenemende vraag naar donororganen, waardoor het genoodzaakt blijkt om suboptimale donoren te accepteren. Hoewel het aantal niertransplantaties met een nier van een levende donor in de laatste jaren fors gestegen is, is de meerderheid van de transplantatie organen afkomstig van een overleden, vaak hersendode donor. Hersendood is een dynamisch proces dat een ontstekingsreactie veroorzaakt in donororganen en de kwaliteit van potentiële donororganen significant negatief kan beïnvloeden.

Dit proefschrift beschrijft de centrale rol van de darm in door hersendood geïnduceerde donororgaan schade, zowel in de experimentele als in de klinische setting.

In hoofdstuk 1 is de introductie voor dit proefschrift. Dit hoofdstuk is onderverdeeld in types donoren, recente data over donoren en overleving, schade in donororganen afkomstig van hersendode donoren, de centrale rol van de darm in meervoudig orgaanfalen en voorspellen van orgaanfunctie met pre-transplantatie biopsie en biomarkers. Dit hoofdstuk sluit af met de doelen van dit proefschrift. De effecten van hersendood op de donordarm zijn in hoofdstuk 2 beschreven in een experimenteel rat model. Hersendood is geïnduceerd door het opblazen van een subduraal geplaatste ballon. We hebben geobserveerd dat er ontsteking en apoptose (gereguleerde celdood) optreedt kort na het induceren van hersendood. Er was een toename van polymorfonucleaire cellen in de darm, ook intercellulair adhesie molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, E-Selectin, and interleukin-6. Caspase-3 positieve cellen zijn gevonden in de dunne darm van hersendode ratten. Het optreden van deze veranderingen zou een negatieve invloed kunnen hebben op de uitkomst na dunne darmtransplantatie.

In hoofdstuk 3, hebben we gehypothetiseerd dat een toegenomen darmpermeabiliteit wordt geïnduceerd door hersendood. Daarom zijn veranderingen in darmpermeabiliteitsfunctie onderzocht, in een vergelijkbaar diermodel als beschreven in hoofdstuk 2. In het serum van hersendode ratten hebben hogere concentraties van lipopolysacharide en lipopolysacharide bindend eiwit gevonden, indicatief voor endotoxemie. Ook was de messenger-RNA expressie van lipopolysacharide bindend eiwit significant toegenomen in de lever en darm van hersendode ratten. Deze resultaten ondersteunen de hypothese dat door hersendood geïnduceerde darmontsteking leidt tot toegenomen darmpermeabiliteit, wat bacteriële translocatie kan veroorzaken, wat weer het vrijmaken van cytokinen provoceert. Deze vicieuze cirkel zou kunnen bijdragen aan

de ontstekingsreactie in potentiële donororganen wat kan resulteren in meervoudig orgaanfalen en inferieure transplantatie uitkomst.

De eerste klinische studie van dit proefschrift (hoofdstuk 4) beschrijft of de ontstekingsreactie aanwezig in hersendode donoren verklaard zou kunnen worden door lekkage van pro-inflammatoire eiwitten van de beschadigde hersenen naar de circulatie. In hersendode donoren, glial fibrillary acidic protein (GFAP) als marker voor bloed hersenbarrière disfunctie en interleukine-6 als belangrijke cytokine zijn zowel net na het vaststellen van hersendood als aan het einde van de hersendode periode gemeten. Onze resultaten laten zien dat verhoogde waarden van GFAP al aanwezig zijn net na het vaststellen van hersendood en dat deze concentraties sterk toenemen in het merendeel van de hersendode donoren, indicierend een duidelijk disfunctioneren van de bloed hersenbarrière. In hoofdstuk 5, hebben we serum vasculair endotheliale groei factor (VEGF), angiopoietine-1 en angiopoietine-2 in hersendode donoren vergeleken met levende donoren. We postuleren dat er tussen het ontstekingsremmende angiopoietine-1 en ontstekingsstimulerende angiopoietine-2 een progressieve disbalans ontstaat, waardoor ontsteking wordt geïnduceerd, nog voor orgaanuitname. Hersendode donoren hadden hogere concentraties van lipopolysacharide bindend eiwit, VEGF en angiopoietine-2 vergeleken met levende donoren. Hogere niveaus van angiopoietine-1 zijn vastgesteld net na de diagnose van hersendood. In hoofdstuk 6 hebben we de potentie van angiopoietine-2 in donor serum als biomarker voor transplantatie uitkomst onderzocht. Donor afkomstige biomarkers die een voorspellende waarde hebben zijn nuttig om onnodig afwijzen van donororganen te voorkomen en behandeling van de ontvanger af te stellen. We laten zien dat angiopoietine-2 gemeten in donorserum voor donatie een onafhankelijke voorspeller is voor donornieroverleving. In 297 overleden nierdonoren zijn serum angiopoietine-1 en angiopoietine-2 concentraties bepaald en met multivariate analyse is gekeken of donorserum angiopoietinen onafhankelijk geassocieerd waren met verlate donornier functie, primaire non-functie en donornieroverleving. Ook laten we zien dat serum angiopoietine-2 concentratie in het bloed van de hersendode donor een onafhankelijke voorspeller is voor donornieroverleving. Hogere waarden in het donorserum voorspelden voor een lager risico op donornieverlies in het eerste jaar na transplantatie.

