

University of Groningen

Brain death: from inflammation to metabolic changes

Rebolledo Acevedo, Rolando

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:
2016

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

Citation for published version (APA):

Rebolledo Acevedo, R. (2016). *Brain death: from inflammation to metabolic changes*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

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.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

SAMENVATTING EN CONCLUSIE

Orgaan transplantatie is een uitstekende behandeling voor patiënten met eindstadium orgaan falen. Er is echter nog steeds een tekort aan orgaan donaties waardoor er nog steeds veel patiënten op de wachtlijst staan. Daarom is er een belangrijke taak voor de transplantatie gemeenschap weggelegd om het aantal geschikte organen voor transplantatie te verhogen. Het doel van dit proefschrift is om nieuwe aspecten van orgaan donatie bij hersendode donoren te onderzoeken om hiermee uiteindelijk de kwaliteit en het aantal beschikbare nier en lever donoren te verhogen.

Dit proefschrift is opgedeeld in twee delen. In het eerste deel wordt in drie studies beschreven wat het effect is van hormonale en ontstekingsremmende interventies in de hersendode (HD) rat op de orgaan kwaliteit in de donor lever en nier. Daarnaast worden deze factoren in een vierde studie vergeleken in twee verschillende HD modellen in de rat. In het tweede deel van dit proefschrift worden in drie studies de metabole effecten van HD beschreven.

In het tweede hoofdstuk hebben we, voorafgaand aan HD inductie, prednisolon toegediend. In de hersendode ratten vonden we na deze behandeling een verbeterde nierfunctie, gemeten als een verbetering in kreatinine plasma concentratie. Echter, werd na prednisolon behandeling geen verschil gevonden in schade markers van de lever (plasma AST en ALT). In de ratten behandeld met prednisolon is tevens een remming ontstekingswaarden te zien. Het is hierbij opmerkelijk dat het complement systeem wel geactiveerd is in de lever, maar niet in de nieren van deze dieren. We denken dat activatie van het complement systeem mogelijk de oorzaak kan zijn van de leverschade in de behandelde HD ratten. In het derde hoofdstuk worden de effecten beschreven van prednisolon behandeling, wanneer toegediend na HD inductie. Nabehandeling zorgt niet voor een verbeterde kreatinine plasma spiegel in de behandelde groep, noch een verbetering in levercelschade markers. Ook in deze studie wordt weer een sterke ontstekingsremming gezien na prednisolon behandeling, echter is het complement systeem in zowel de nieren als de lever geactiveerd. Dit leidt tot de hypothese dat de schade die optreedt tijdens de HD inductie het complement systeem activeert en hiermee mogelijk een belangrijke oorzaak is van de beschreven HD-gerelateerde schade.

In hoofdstuk vier hebben we gekeken naar het effect van een voorbehandeling met 3,3',5-triiodo-l-thyronine (T3) op de kwaliteit van de donor lever na HD inductie. Deze behandeling zorgt voor een afname van celschade en pro- apoptose markers in de lever. T3 behandeling zorgt echter niet voor een verbetering van kreatinine plasma concentraties. Deze beschermende effecten zijn interessant genoeg niet geassocieerd met ontstekingsremming. Concluderend, remt T3 behandeling niet de steriele ontsteking, maar zorgt het wel voor een afname van apoptose. Op basis hiervan is onze hypothese dat steriele ontsteking weliswaar een belangrijke component is in HD-gerelateerde orgaan schade, maar dat dit niet de enige component is.

In hoofdstuk vijf wordt het verband tussen het hemodynamische profiel in HD en de effecten daarvan op de orgaan kwaliteit beschreven, waarbij wordt gefocussed op de verschillen tussen een snelle en langzame ontwikkeling van HD. Hiertoe zijn twee verschillende HD-modellen vergeleken met verschillende hemodynamische profielen, waarbij vooral gekeken is naar het verschil in ontsteking en orgaan kwaliteit. Tijdens de inductie van HD werd het snelle HD-model gekarakteriseerd door een plotse toename in de bloeddruk en een hemodynamische instabiliteit gedurende de HD periode. Het langzame inductie model daarentegen liet een hypotensieve periode zien voorafgaande aan HD en een verminderde volume en vasopressor therapie behoefte gedurende de HD periode. Markers voor orgaanschade in de lever en nier tonen aan dat beide organen beschadigd zijn na HD. De nier was sterk beschadigd in het langzame inductie model vergeleken met het snelle inductie model. Dit laat zien dat veranderingen in het hemodynamisch profiel een belangrijke factor is voor de orgaan kwaliteit van de nier en in veel mindere mate voor de lever.

Uit deze studies wordt geconcludeerd dat de nier en lever in de HD setting worden aangetast in hun kwaliteit, ondanks hemodynamische stabiliteit en ontstekingsremmende behandelingen. De elementen in de pathofysiologie van HD hebben daarmee een gezamenlijke invloed op de orgaan kwaliteit. Onze hypothese is dat deze elementen het cel- lulaire metabolisme, de energie productie en uiteindelijk de celoverleving negatief beïnvloeden. Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op deze hypothese.

In andere pathologische aandoeningen, zoals sepsis, vinden er hemodynamische, hormonale en inflammatoire veranderingen plaats die tezamen een effect hebben op het cel metabolisme. Ook in ons HD model worden veranderingen in het koolhydraat- en vetzuur metabolisme gezien. Tevens blijkt de glycolyse vooral geactiveerd te zijn terwijl de gluconeogenese vooral geremd lijkt te zijn in lever- en nierweefsel van hersendode ratten vergeleken met de controle groep. Bovendien is er een uitputting van de koolhydraat voorraad in de lever in hersendode dieren welke geassocieerd is met lagere glucose en hogere lactaat plasma spiegels. Ook blijkt er in hersendode dieren een toename te zijn in de vetzuur oxidatie. Deze veranderingen zouden gerelateerd kunnen zijn aan slechte zuurstof afgifte in het weefsel. In hoofdstuk zeven wordt deze hypothese getest in een studie die zuurstof verbruik en orgaan doorbloeding in de hersendode rat meet door gebruik te maken van magnetic resonance imaging. Tijdens HD zien we dat het zuurstof verbruik in de lever is toegenomen en dat de doorbloeding onveranderd blijft. In de nier lijkt het tegenovergestelde te gebeuren, namelijk een onveranderde zuurstof consumptie en een verminderde doorbloeding. Interessant is dat deze resultaten wederom laten zien dat nier en lever geconfronteerd worden met verschillende problemen: de nier lijdt aan ischemische schade, terwijl de lever juist actief zuurstof verbruikt.

De mitochondriën zijn de uiteindelijke zuurstofverbruikers van de cel. In hoofdstuk acht wordt het effect van HD op mitochondriële zuurstof consumptie bestudeerd in geïsoleerde mitochondriën uit de lever en de nier van hersendode dieren. HD leidt tot

een verhoogde ontkoppelde toestand in de geïsoleerde mitochondriën, een proces dat geassocieerd is met een hogere zuurstof capaciteit. Opvallend genoeg zorgt HD niet voor een disfunctie van de mitochondriën. De veranderingen lijken te passen bij een aangepaste reactie op de hogere zuurstof vraag en secundair aan zuurstof stress tijdens HD.

Deze resultaten tezamen kunnen geïnterpreteerd worden als een toegenomen complexiteit in het proces van orgaan donatie bij hersendode donoren. De transplantatie gemeenschap zou nieuwe behandelingen kunnen overwegen om de metabole en voedingsstatus van de hersendode donor te optimaliseren, aangezien we laten zien dat HD leidt tot lagere glucose plasma spiegels en verhoogde vrije vetzuur oxidatie. Een andere mogelijkheid is om organen geïsoleerd te behandelen door gebruik te maken van machine perfusie om zo de bloeddruk, vochtbalans en voedingsstatus te optimaliseren of om specifieke schade te behandelen. Het doel van dit proefschrift was om deze onderwerpen te onderzoeken en beschrijven om hiermee te laten zien dat hemodynamische controle en ontstekingsremmende behandelingen niet voldoende zijn om de orgaan kwaliteit van de donor te verbeteren. Daarnaast laten we zien dat er een verschil is in de metabole activiteit en orgaan perfusie van de lever en nier gedurende de periode van HD.

TOEKOMST PERSPECTIEVEN

Zoals eerder beschreven in dit proefschrift zijn er nieuwe behandelingen of strategieën nodig voor hersendode donoren om de orgaan kwaliteit te verbeteren. We denken dat hierbij ten minste twee interessante strategieën mogelijk zijn: (i) HD multi-orgaan donor zorg en (ii) geïsoleerde, geperfundeerde orgaan zorg.

Zoals we laten zien is, ondanks een normale gemiddelde arteriële bloeddruk, er sprake van een verminderde doorbloeding van het nierweefsel gedurende HD. Het zou daarom interessant zijn om de renale perfusie te verbeteren met een vasodilatoir middel van invloed op de Renine-Angiotensine-Aldosteron as en tevens een antagonist van de catecholamine, om zo de nierperfusie en uiteindelijk orgaan kwaliteit te verbeteren.

Tevens verwachten we dat een verbeterde beschikbaarheid van voedingsstoffen zoals glucose, aminozuren en vetzuren de leverfunctie kan verbeteren tijdens de HD periode. Zoals beschreven in het tweede deel van dit proefschrift, verbruikt de lever actief zuurstof tijdens HD, wat geassocieerd is met een verschuiving naar vetzuur oxidatie en een verminderde

opslag van koolhydraten. Het katabolisme en de levercel schade in de donor zou daarom tegen kunnen worden gegaan door voldoende voedingsstoffen toe te dienen.

We pleiten daarom voor een brede benadering van een HD multi-orgaan donor, waarbij de behandeling gericht moet zijn op een combinatie van het toedienen van voedingsstoffen, anti-inflammatoire middelen, en een verbeterde hemodynamiek.

Een alternatief is de behandeling van geïsoleerde organen met behulp van perfusie machines. In theorie zouden deze perfusie machines het medische team de mogelijkheid

geven de kwaliteit in een ex-vivo setting te kunnen testen en orgaan- specifieke problemen te behandelen. Om deze doelen te bereiken zal er meer onderzoek moeten worden gedaan gericht op de metabole veranderingen in de individuele organen. In toekomstige studies zou het metabolisme in een geïsoleerd orgaan kunnen worden bestudeerd in verschillende voedingssituaties gedurende de perfusie. Hiermee zal uiteindelijk de perfusie vloeistof worden aangepast op de metabole behoeften van het individuele orgaan. Deze strategieën en nieuwe inzichten leiden tot uitdagende vraagstukken in dit onderzoeksveld die we van plan zijn in de toekomst verder te onderzoeken.

