

University of Groningen

Brain dead donor graft deterioration and attenuation with N-octanoyl dopamine preconditioning

Hottenrott, Christina Maximilia Valentina

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):

Hottenrott, C. M. V. (2016). *Brain dead donor graft deterioration and attenuation with N-octanoyl dopamine preconditioning: Emphasis on lung and kidney grafts*. [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.

CHAPTER 10

Nederlandse samenvatting

R1
R2
R3
R4
R5
R6
R7
R8
R9
R10
R11
R12
R13
R14
R15
R16
R17
R18
R19
R20
R21
R22
R23
R24
R25
R26
R27
R28
R29
R30
R31
R32
R33
R34
R35
R36
R37
R38
R39

chapter

10

Het succes van transplantaties wordt beperkt door het aantal beschikbare donororganen en de beperkte overleving na de transplantatie. Beiden zijn afhankelijk van de immuunactivatie van het donororgaan tijdens het transplantatieproces. Grote risicofactoren die de kwaliteit van een donororgaan kunnen reduceren zijn hersendood, koude ischemie/reperfusie schade en in het geval van longtransplantatie mechanische ventilatie. Een strikt protocol voor donorbeheer tezamen met strategieën voor de voorbehandeling van donororganen kan de achteruitgang in de kwaliteit van organen beperken. In dit proefschrift zijn verschillende interventie strategieën onderzocht om de orgaankwaliteit te verbeteren.

In *Hoofdstuk 1* staat beschreven dat N-octanoyl dopamine (NOD) voorbehandeling in een model voor acute nierschade resulteert in een verbetering van het herstel van de nierfunctie en minder schade aan het epitheel. In lijn met deze resultaten voorkwam NOD voorbehandeling ook beschadiging in zowel koud gepreserveerde hartspiercellen als in donorharten (*Hoofdstuk 2*). Een beter behoud en herstel van energie na koude opslag zorgt waarschijnlijk voor meer viabiliteit en betere samentrekking van de cellen. Onafhankelijk van de potentie van NOD als voorbehandeling, heeft het ook een mogelijk anti-inflammatoire werking doordat het NF κ B remt, één van de belangrijkste proinflammatoire transcriptie factoren (*Hoofdstuk 3*). Het remmen van NF κ B voorkomt TNF α geïnduceerde genexpressie van cytokines en adhesiemoleculen in endotheelcellen, wat vervolgens tot minder perifere bloed mononucleaire cellen (PBMC) adhesie leidt. In *Hoofdstuk 4* is beschreven dat NOD geen overtuigend gunstig effect heeft op hersendode donoren in een model voor longtransplantatie.

Zoals eerder vermeld kan mechanische ventilatie een grote bijdrage leveren aan letsel aan de longen en nieren van patiënten. In *Hoofdstuk 5* is beschreven dat mechanische ventilatie met een laag tidal volume en optimale PEEP (LV_T/PEEP- long beschermingsstrategie) werd geassocieerd met een lagere mortaliteit. In een model voor hersendood (BD) werd een verbeterde zuurstofvoorziening, verminderde histologische longschade, minder genoom breed en lokale inflammatoire genexpressie gevonden voor LV_T/PEEP mechanische ventilatie ten opzichte van een mechanische ventilatie met hoog tidal volume en lage PEEP (HV_T/LPEEP- traditionele strategie). In *Hoofdstuk 6* is de systemische afgifte van IL-6 en TNF α onderzocht in modellen van hersendood. In de nieren leidde hersendood tot nierinsufficiëntie, wat geassocieerd was met meer uitgesproken veranderingen in het hele genoom en met lokale inflammatoire genexpressie. Dit ging gepaard met neutrofiële granulocyt infiltratie.

In *Hoofdstuk 7* en *8* is beschreven dat tijdens langzame BD inductie ernstige hypotensie optrad, terwijl de snelle BD inductie leidde tot een korte hypertensieve

R1 periode en de dood van 6 dieren na BD inductie. *Hoofdstuk 7* laat zien dat in de
R2 snelle BD inductie structureel meer (histologische) longschade en verhoogde afgifte
R3 van markers voor hartschade werd gevonden in tegenstelling tot de langzame BD
R4 inductie. De proinflammatoire pulmonale genexpressie was echter vergelijkbaar in
R5 de twee BD modellen. In contrast met deze resultaten leidde de langzame BD inductie
R6 tot een aanvankelijk meer uitgesproken systemische afgifte van IL-6, verminderde
R7 nierfunctie wat geassocieerd werd met lokale IL-6 expressie en verhoogde MDA
R8 waarden ten opzichte van de snelle BD inductie in *Hoofdstuk 8*. Waar in de lever geen
R9 functionele veranderingen werden geobserveerd, zijn de proapoptotische en TNF α
R10 genexpressies evenals caspase 3 eiwitconcentraties wel verhoogd.
R11
R12
R13
R14
R15
R16
R17
R18
R19
R20
R21
R22
R23
R24
R25
R26
R27
R28
R29
R30
R31
R32