

University of Groningen

Targeting brain death-induced injury

van Erp, Anne Cornelia

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:
2018

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

Citation for published version (APA):

van Erp, A. C. (2018). *Targeting brain death-induced injury*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit 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

Dutch summary /
Nederlandse samenvatting
Author affiliations
List of publications
Acknowledgements
About the author

DUTCH SUMMARY / NEDERLANDSE SAMENVATTING

Wereldwijd is er sprake van een ernstig tekort aan donororganen. Momenteel staan er meer dan 117.000 mensen in Amerika en bijna 15.000 mensen in Europa op de wachtlijst om een donororgaan te krijgen¹. Een strategie om deze tekorten aan te pakken is het verbeteren van de kwaliteit van suboptimale donororganen. Deze aanpak vereist wel dat we weten welke schade de organen oplopen voor en tijdens de transplantatie. Wereldwijd zijn de meeste organen afkomstig van hersendode donoren². Organen van hersendode donoren zijn echter van mindere kwaliteit dan die van levende donoren³. Het doel van dit proefschrift was om de huidige kennis van de pathofysiologie van donor hersendood uit te breiden alsmede te zoeken naar (nieuwe) behandelingen om hersendood-geïnduceerde schade van de donororganen tegen te gaan. Het eerste deel van dit proefschrift (Hoofdstukken 1 – 4) geeft een actueel overzicht van alle klinische interventies die momenteel bij hersendode donoren worden toegepast. Daarnaast hebben we twee preklinische behandelingen getest om hersendood-geïnduceerde steriele ontsteking en hormonale veranderingen tegen te gaan. In het tweede deel van dit proefschrift (Hoofdstukken 5 – 8) hebben we twee nieuwe aspecten van donor hersendood onderzocht: metabolisme en autofagie. Onze resultaten tonen dat er tijdens hersendood sprake is van veranderingen in het metabolisme alsmede een verstoring van autofagie specifiek voor de individuele donororganen. Tezamen vormt dit proefschrift een samenvatting en uitbreiding van de huidige kennis over donor hersendood en legt hiermee een basis voor toekomstig onderzoek gericht op het verbeteren van de kwaliteit van organen afkomstig van hersendode donoren.

Hoofdstuk 1 is een algemene introductie over orgaandonatie en transplantatie. In dit hoofdstuk wordt beschreven welke schade de donororganen oplopen tijdens elke stap van het transplantatie proces (in de donor, tijdens orgaan preservatie en in de ontvanger), gevolgd door een gedetailleerde uitleg over de gevolgen van donor hersendood op systemische en orgaan-specifieke processen. Tot slot worden twee nieuwe aspecten van donor hersendood die in dit proefschrift aan bod komen, namelijk metabolisme en autofagie, geïntroduceerd en wordt de huidige kennis over deze onderwerpen binnen de orgaandonatie en transplantatie besproken.

In **Hoofdstuk 2** wordt een actueel, systematisch overzicht gegeven van alle klinische studies met een interventie in de donor waarbij als uitkomstmaat is gekeken naar een effect op orgaanfunctie of orgaan of patiënt overleving na transplantatie. Van de 33 geïnccludeerde studies bleken alleen een donor behandeling met vitamine C, beademing met het anestheticum sevofluraan en zuurstofarme (ischemische) voorbehandeling van donoren een positief effect te hebben op lever functie; behandeling met dopamine of het koelen van de donor naar een temperatuur van 34-35°C de nierfunctie op korte termijn te

verbeteren; en donor behandeling met dopamine te zorgen voor een verbeterde overleving van zowel het transplantaat als de patiënt na harttransplantaties. Daarnaast is het reguleren van de bloeddruk van een hersendode donor met het colloïd HES niet aan te bevelen in het kader van niertransplantaties. Ondanks enkele veelbelovende studies, onderstreept deze systematisch review dat er een hoognodig additionele, kwalitatief hoogwaardige studies geïnitieerd moeten worden voordat er sprake kan zijn van een wetenschappelijk onderbouwd, gestandaardiseerd protocol voor de behandeling van hersendode donoren.

In **Hoofdstuk 3** laten we zien dat voorbehandeling van hersendode ratten met EA230, een immunosuppressivum afkomstig van het zwangerschapshormoon humaan choriongonadotrofine (hCG), niet in staat was om hersendood-geïnduceerde steriele ontsteking of lever- of nierschade tegen te gaan. Deze negatieve resultaten worden mogelijk verklaard door een verminderde functie van de hypofyse of bijnier tijdens hersendood, met mogelijk inadequate immunosuppressie door EA230 als gevolg.

In **Hoofdstuk 4** tonen we aan dat voorbehandeling van hersendode ratten met het actieve schildklierhormoon 3,3',5-Triiodo-L-thyronine (T3) zorgt voor een daling van de door hersendood veroorzaakte leverschade en geprogrammeerde celdood (apoptose). In tegenstelling tot eerdere studies, welke geen positieve effecten van T3 beschreven op ontstekingsparameters of bloeddrukregulatie, wekt onze data de suggestie dat de positieve effecten van T3 te verklaren zijn door een tijdelijke toename van oxidatieve stress met als gevolg een conditionering van de lever voor daaropvolgende, hersendood-gerelateerde schade.

In **Hoofdstuk 5** hebben we gekeken naar het effect van hersendood op het metabolisme in de donororganen. Met behulp van twee functionele magnetic resonance imaging (MRI) technieken hebben op verschillende momenten tijdens hersendood gekeken naar het zuurstofverbruik (BOLD) en de doorbloeding ofwel perfusie (ASL) in de lever en de nier van ratten. Daarnaast hebben we met behulp van hoge-resolutie respirometrie gekeken naar de functie van de mitochondriën en tot slot middels eiwit- en genexpressie naar verschillende metabole processen. Onze resultaten tonen dat de lever tijdens hersendood een verhoogde energie vraag te verwerken krijgt, waarbij de lever kan omschakelen naar alternatieve energiebronnen met behulp van functionele mitochondriën. De nier daarentegen krijgt te maken met meer oxidatieve stress en een verminderde doorbloeding naarmate de hersendood periode verstrijkt, waarbij energieproductie via zuurstofonafhankelijke glucose afbraak (anaerobe glycolyse) toeneemt. Deze resultaten wekken de suggestie dat de lever met name metabool ondersteund moet worden, terwijl de nier na hersendood juist beschermd moet worden tegen verminderde perfusie en oxidatieve stress.

In **Hoofdstuk 6** introduceren we hyperpolarisatie MRI als een nieuwe methode om op een non-invasieve manier het actuele metabolisme van MRI-actief $1\text{-}^{13}\text{C}$ pyruvaat, een belangrijk energierijk molecuul in de koolhydraatstofwisseling en tevens eindproduct van de glycolyse, in kaart te brengen tijdens hersendood. Onze resultaten tonen direct na hersendood inductie een toename van lactaat in de lever en de nier. Dit verhoogd lactaat is zeer waarschijnlijk het gevolg van de verminderde perfusie van de organen direct na de inductie van hersendood. Daarnaast toont deze studie aan dat de lever en de nier allebei een verschillend metabool profiel hebben, waarbij de lever een voorkeur lijkt te hebben voor de afbraak van pyruvaat naar alanine, terwijl de nier juist meer lactaat lijkt te produceren. Daarnaast hebben we met behulp van een geïsoleerd reperfusie model gekeken naar de oxidatie van glucose in de citroenzuurcyclus in de nier na de hersendood periode. Onze resultaten tonen een significant lager glucosemetabolisme in de nier na hersendood in vergelijking met gezonde controledieren. Concluderend tonen deze resultaten dat zowel hyperpolarisatie MRI en het meten van glucoseoxidatie tijdens geïsoleerde nierperfusie twee veelbelovende technieken zijn om het metabolisme in de individuele organen in kaart te brengen.

In **Hoofdstuk 7** bespreken we de huidige kennis over autofagie en de rol die autofagie speelt in elke stap van het transplantatie proces: in de donor, tijdens orgaan preservatie en in de ontvanger. Autofagie is een stress-adaptatie mechanisme dat in staat is om defecte of verouderde cellen of cel onderdelen af te breken en deze te hergebruiken. Hiermee wordt autofagie vaak gezien als een beschermend mechanisme wat celdood kan voorkomen. Daarnaast wordt in dit hoofdstuk de complexe relatie tussen oxidatieve stress en autofagie besproken, alsmede verschillende preklinische en klinische interventies welke elk van deze processen beïnvloeden. Naar onze mening is een goede balans tussen een beschermende rol voor autofagie in combinatie met milde oxidatieve stress enerzijds, en een nadelig effect van excessieve stimulatie van autofagie en oxidatieve stress anderzijds tijdens hersendood essentieel om goede transplantatie uitkomsten na te streven.

In **Hoofdstuk 8** laten we voor het eerst zien dat autofagie is aangedaan in de lever en de nier tijdens hersendood. Met behulp van een hersendood model in ratten tonen we aan dat autofagie tijdens hersendood is geremd in de lever en in mindere mate ook in de nier. Het remmen van mTOR - een belangrijk regulator van autofagie die autofagie normaliter remt - met behulp van rapamycine was niet in staat om autofagie te stimuleren of om hersendood-geïnduceerde apoptose of weefselschade te verminderen. Deze resultaten wekken de suggestie dat autofagie tijdens hersendood wordt gereguleerd via mTOR onafhankelijke mechanismen.

AUTHORS' AFFILIATIONS

Hans E. Bøtker¹

Johan G.M. Burgerhof²

Jolita Ciapaite³

Jean-Paul Decuypere⁴⁻⁶

Leon F.A. van Dullemen⁷

Marie V. Hjortbak^{1,8}

Dane Hoeksma⁷

Bente Jespersen⁸

Nichlas R. Jespersen^{1,8}

Ina Jochmans^{4,5}

Christoffer Laustsen⁹

Henri G.D. Leuvenink⁷

Diethard Monbaliu^{4,5}

¹Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

²Department of Epidemiology, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

³Systems Biology Centre for Energy Metabolism and Ageing, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

⁴Laboratory of Abdominal Transplantation, Department of Microbiology and Immunology, KU Leuven, Leuven, Belgium

⁵Department of Abdominal Transplant Surgery, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

⁶Laboratory of Pediatrics, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

⁷Department of Surgery, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands

⁸Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark

⁹MR Research Center, Clinical Institute, Aarhus University, Aarhus, Denmark

¹⁰Nuffield Department of Surgical Sciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

¹¹Department of Digestive Surgery, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

¹²Department of Cardiothoracic Surgery, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

¹³Institute for Medical and Biological Engineering, Schools of Engineering, Biological Sciences and Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

¹⁴Physiopathology Program, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

¹⁵Department of Analytical Biochemistry, Research Institute of Pharmacy, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

¹⁶Systems Biology Centre for Energy Metabolism and Ageing, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

¹⁷Department of Paediatrics, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

LIST OF PUBLICATIONS

Anne C. van Erp*, Leon F.A. van Dullemen*, Rutger J. Ploeg, Henri G.D. Leuvenink. Systematic review on the treatment of deceased organ donors. Published in *Transplantation Reviews* on July 7, 2018. DOI: 10.1016/j.trre.2018.06.001

Anne C. van Erp*, Rolando A. Rebolledo*, Petra J. Ottens, Janneke Wiersema-Buist, Henri G. D. Leuvenink, Pamela Romanque. Anti-apoptotic effects of 3,3',5-Triiodo-LThyronine in the liver of brain-dead rats. Published in *PLoS One* on October 10, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0138749.

Anne C. van Erp*, Rolando A. Rebolledo*, Dane Hoeksma, Nichlas R. Jespersen, Petra J. Ottens, Rikke Nørregaard, Michael Pedersen, Christoffer Laustsen, Johan G.M. Burgerhof, Justina C. Wolters, Jolita Ciapaite, Hans E. Bøtker, Henri G.D. Leuvenink, Bente Jespersen. Organ-specific responses during brain death: increased aerobic metabolism in the liver and anaerobic metabolism with decreased perfusion in the kidneys. Published in *Scientific Reports* on March 13, 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-22689-9.

Anne C. van Erp, Dane Hoeksma, Rolando A. Rebolledo, Petra J. Ottens, Ina Jochmans, Diethard Monbaliu, Jacques Pirenne, Henri G.D. Leuvenink, Jean-Paul Decuypere. The crosstalk between ROS and autophagy in the field of transplantation medicine. Published in *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* on 19 December 2017. DOI: 10.1155/2017/7120962.

*Authors contributed equally to the manuscript

ACKNOWLEDGEMENTS

Now on to the best part of this thesis, my chance to acknowledge all the people that have made these past years so special and worthwhile and that have given me the energy and support required to finish this thesis.

Lieve **Henri**, als geneeskunde student kwam ik tijdens mijn wetenschappelijke stage in een warm nest terecht op het chirurgisch onderzoekslab. Je vertelde me toen trots dat een mede PhD'er tot twee keer toe een dure kit had verspild, omdat hij vooraf niet met je overlegd had. Jouw reactie daarop, "ik heb liever dat je zelf iets drie keer fout doet, dan dat ik je bij voorbaat de goede oplossing geef en je zelf niet hoeft na te denken", is kenmerkend voor je vrije manier van begeleiden. Er zijn momenten geweest dat ik je wel achter het behang kon plakken, maar inmiddels kan ik zeggen dat ik je hier dankbaar voor ben. In onze wekelijkse besprekingen stond de deur altijd open en wist je met je messcherpe mensenkennis precies wat er speelde, vaak voordat ik daar zelf de vinger op had kunnen leggen. Als ware kunstenaar van de metaforen en je bescheiden houding als professor, kan iedereen bij je terecht en ben je een ware spin in het web tussen al dat kabaal bij de Chirurgie. Ik hoop de komende jaren nog vaak de deur bij je plat te lopen, uiteraard met twee cappuccino's in de hand. Ook zie ik nu al uit naar je oratie, bij deze meld ik me vast aan voor de eerste rij en de organisatie.

Dear **Bente**, when Rolando and I first arrived in Aarhus you welcomed us with open arms. During the many trips that followed - back and forth between Aarhus and Groningen - I have come to know you and your family as very kindhearted, hospitable, and welcoming. Despite your very busy schedule, you always found the time to assist us with last minute problems, told us repeatedly to take more time off to visit one of the many sights in Aarhus, or fired up your colleagues to assist us when we needed help. Many thanks also for letting Petra and I stay in your wonderful home. We particularly enjoyed the delicious strawberries from your garden and the freshly laid eggs in the mornings! I hope many more future trips between our cities will follow.

Lieve **Petra**, de afgelopen jaren heb ik je leren kennen als een onmisbare kracht binnen het lab en de ware koningin van het blussen van brandjes. Je denkt niet alleen in oplossingen, maar denkt ook altijd met anderen mee, iets waar Henri en ik vaak dankbaar gebruik van hebben gemaakt. Toen ik je vroeg of je voor een korte pilotstudie mee wilde gaan naar Denemarken, hadden we allebei niet kunnen voorspellen dat het zou uitmonden in vijf trips naar Aarhus en meer kennis van de hyperpolarisatie dan ons lief was. Bedankt voor je onuitputtelijke inzet, gezelligheid, vele uren in het lab en alle tijd die je weg bent geweest van je familie om me te helpen met mijn onderzoek.

Beste **Jean-Paul**, gezien de inmiddels verscheidene onderzoeken die we samen hebben gedaan, blijft het gek dat we elkaar maar een enkele keer in het echt hebben gezien, namelijk tijdens het IMIRT in Pointiers. Inmiddels enkele onderzoeken en vele mails en skype gesprekken later wil ik je bedanken voor de altijd prettige (vaak digitale) samenwerking, de plezierige Vlaams-Nederlandse mail uitwisseling en je onuitputtelijke geduld als ik je weer eens bombardeerde met vele vragen.

Beste **Jacco**, als de lijm tussen de verschillende onderzoeksgroepen en vraagbaak voor alles betreffende het UMCG ben je onmisbaar voor het chirurgisch onderzoekslab. De vele lunch- of koffiegesprekken met als terugkerend thema reizen en op zijn tijd een leuke discussie over de lab veiligheid (veiligheid en hoge hakken: wat is hoog?) waren altijd een hele aangename afwisseling van het onderzoekersbestaan. Bedankt voor alles! Beste **Janneke**, ontzettend bedankt voor je uiteenlopende hulp bij mijn verschillende experimenten: van het mij leren van de beginselen van de immunohistochemie tot het runnen van last-minute qPCR platen! Veel succes de komende jaren. **Susanne**, dank voor alles wat je voor mij en mijn onderzoek hebt betekend, met name op dierexperimenteel vlak. Ik wens je heel veel geluk met je kersverse familie.

Dear **prof. Kotsch**, **prof. Bakker** and **prof. Moshage**, thank you for agreeing to being part of my reading committee and for carefully reviewing my thesis.

Dear research colleagues from Aarhus, **Birgitte Kildevæld Sahl**, **Christoffer Laustsen**, **Esben Søvsø Szocska Hansen**, **Gitte Kal**, **Hans Erik Bøtker**, **Haiyun Qi**, **Ilse Rasmussen**, **Karin Christensen**, **Karin Hansen**, **Marie Vognstoft Hjortbak**, **Michael Pedersen**, **Nichlas Riise Jespersen**, **Per Mose Nielsen**, **Rikke Nørregaard**, and **Steffen Ringgaard**, thank you for welcoming me into your departments, for taking the time to assist me with my experiments, and for making me feel very welcome in Aarhus.

Tine Wylin, **Ina Jochmans**, **Diethard Monbaliu**, and **Jacques Pirenne**, thank you very much for your help in my autophagy-related research projects.

Lieve PhD lotgenoten, **Aukje**, **Alix**, **Anne**, **Danial**, **Dorien**, **Iris**, **Jan Binne**, **Jelena**, **Jorn**, **Judith**, **Laura**, **Leon**, **Leonie**, **Marc**, **Marjolein**, **Maxi**, **René**, **Rik**, **Ruben**, **Rosanna**, **Tina**, **Wilma** en **Yvonne**, dankzij jullie ben ik altijd met plezier naar het Triade a.k.a. de vlindertuin gegaan, dank voor de altijd welkome afleiding, lunch- en koffiepauzes en alle gezelligheid.

Lieve mede geneeskunde studenten, **Anna**, **Anke**, **Bas**, **Christiaan**, **Darbas**, **Jeanne**, **Jelte**, **Karlijn**, **Kelly**, **Koen**, **Michiel**, **Sanne**, **Valerie**, **Yolanda** en **Wais**, mede door jullie vlogen de vele uren in het KTC, naast een specialist op de kruk of al reizend in de bus of trein

door de provincies Groningen en Friesland voorbij. Ik hoop velen van jullie vooral buiten het ziekenhuis te treffen, maar zie ook zeker uit naar gezellig (inter)collegiaal overleg de komende jaren.

Lieve Flerckjes, **Andrew, Cyn, Elise, El, Guus, Klaar, Loes, Lon, Maart, Nien en Ren**, al glitterend en hakken-tenen begon onze vriendschap zeven jaar geleden. Inmiddels zijn we echte vrien-din-nen waarmee ik lief en leed, pieken op hoogte(ziekte) en dalen heb kunnen delen. Ondanks de discussies die we in onze eerste jaren nog weleens voerden over het vroege afhaken voor weer een zoveelste training of stagedag, zijn jullie inmiddels onze grootste en misschien wel trouwste supporters. Lieve Rio's, ik hoop dat er nog vele mooie outfits, clubavonden, diners, borrels en reizen mogen volgen, uiteraard met "everything included".

Lieve **Ali, Bé, Char, Geor, Lot, en Myrt**, alhoewel onze vriendschap misschien hoogtij vierde tijdens onze memorabele reizen naar Rome en Salou, ben ik heel erg dankbaar dat het de afstand van de afgelopen jaren heeft overleefd. Hopelijk maakt mijn verhuizing naar Amsterdam het gemakkelijk om elkaar vaker te zien, want plastics zijn nou eenmaal 4life.

Lieve koninginnen van **GHC Groningen Dames 1**, de afgelopen zeven jaar hebben we ruim 7000 uur samen doorgebracht op het hockeyveld, op de fiets over de Helperszoom, voor dag en dauw in onze witte prachtbusjes, op één van onze favoriete parkeerplaatsen langs de A28 of de A6, op zondagavond in de Negende Cirkel of samen borrelend in een van onze clubhuizen. Deze velen uren samen waren altijd een heerlijke afleiding na lange dagen in het ziekenhuis. Heel veel dank voor alle gezelligheid, support en vooral een hele mooie tijd! Ik hoop dat we elkaar nog heel vaak zullen zien, ondanks dat de west side nu iets ruimer gezien moet worden.

Huize Hunze, **Jan, Job, Maarten en Rob**, dank voor de heerlijke jaren in ons stulpje aan de Hunzestraat. Jullie zijn één voor één gouden mannen!

Dear **AU** family and in particular **Steve**, the times that everything I have learned from my time at AU has helped me throughout these past years are countless. Thank you for your unconditional support, particularly when I least expected it yet needed it most. AUNIT, gotta and will always love it.

Lieve **Henri, Kim en Niels**, het feit dat de deur bij jullie altijd open staat, is een uiting van jullie gastvrijheid en warme hart. Een dag met jullie staat altijd garant voor 100% gekte, gezelligheid, goede gesprekken en slechte grappen. Ik hoop dat we nog jarenlang samen fikkies gaan stoken! Lieve **Marc en Corline**, de afgelopen jaren heb ik het geluk gehad om

niet alleen van jullie passie voor elkaar, maar ook van jullie passie voor de koffie, lekkere wijnen, klussen en tuineren te mogen genieten. Ik ben blij dat jullie logeerkamer bijna klaar is zodat ik gauw weer bij jullie op bezoek kan komen in Assen! Lieve **Patty**, ondanks dat we totaal verschillend zijn en elkaar de afgelopen tijd veel te weinig hebben gezien, is het typerend dat dat voor onze vriendschap niet uitmaakt. Ik ben blij met je als vriendin!

Lieve Nièges, **Anouk, Fieke, Floris, Hedi, Jorien, Klaar, Lizzie, Marle, Marnix, Michiel, Nick** en **Susan**, het zal even wennen zijn dat er binnenkort een nieuw Jordaans clubhuis bij zal komen, maar desondanks hoop ik ook daar vele Gronings-Franse eierbal avondjes met jullie te beleven. Et maintenant, en route pour la France!

Lieve mede mdupuhhuduhers **Alix, Dorien, Laura, Myrthe, Ruben, Tom** en de rest van de organisatie, het was een onvergetelijke ervaring om samen met jullie de vierde editie van het European MD/PhD congres uit de grond te stampen. Ik heb niet eerder met een groep mensen samengewerkt die met zo'n aanstekelijke drive, enthousiasme en ambitie het absoluut onderste uit de kan halen. Ondanks dat ik op vele dagen meer tijd heb besteed aan het congres dan aan dit proefschrift, had ik deze ervaring met jullie voor geen goud willen missen.

To my dear paranimphs, Klaartje and Rolando: Lieve **Klaar**, #7 jaar geleden begonnen we als kersverse teamgenoten op een lek luchtbed aan ons Groningen avontuur. Inmiddels uitgegroeid van -genoot naar een onmisbare vriendin die me door en door kent en waarmee ik lief en leed heb kunnen delen. Dank dat je er altijd voor me bent geweest, ik kan niet zeggen hoe blij ik ben dat we als Jut en Jul samen gaan beginnen aan ons nieuwe Amsterdamse avontuur! Dear **Rolando**, our research collaboration and friendship really started during our first research project in Aarhus. I particularly remember and cherish (in retrospect) the many hours we spent hovering above the Oroboros, listening to Daft Punk's Random Access Memories while discussing everything and nothing. Your creativity and innovative ideas have inspired and continue to inspire me!

Lieve **Dane**, jouw enthousiasme voor het onderzoek bij Henri heeft er uiteindelijk toe geleid dat ik ook een MD/PhD traject overwoog. Je bent ruim zes jaar mijn beste maatje en tevens grootste supporter geweest wat betreft mijn onderzoek, studie, sport en alles wat ik nog meer in mijn hoofd haalde. Je vele talenten en brede interesse hebben me altijd uitgedaagd en ik zal onze tijd samen voor altijd koesteren.

Lieve **oma, opa** en **tante An**, ik prijs me enorm gelukkig dat ik jullie op deze leeftijd nog in goede gezondheid en met scherpe geest in mijn leven heb. Waar we vroeger vooral op bezoek kwamen om de hele dag te spelen, kunnen we inmiddels goede gesprekken voeren waarin

gelukkig wederzijds van elkaar kunnen leren. Dank voor jullie interesse, geïnteresseerde vragen en steun. Ik hoop nog vaak tripjes naar Brabant en de Kerkelanden te zullen maken!

Lieve **papa en mama**, jullie hebben ervoor gezorgd dat Stijn en ik zijn opgegroeid in een warm en veilig nest waar we nu heel graag naartoe terugkeren. Jullie hebben ons altijd gestimuleerd het beste uit onszelf te halen en ons gesteund in al onze dromen en aspiraties, zelfs toen dat betekende dat ik voor enkele jaren naar Amerika ben verhuisd. Bedankt voor jullie kritische blik en onvoorwaardelijke steun! Lief **broertje**, als kleinere grote zus kan ik alleen maar zeggen hoe ontzettend knap het is wat je de afgelopen in Amsterdam jaren hebt bereikt. Je bent altijd de rustigere, zachtaardige van ons tweeën en een echte allemansvriend waarbij je soms zelf half niet door hebt wat je allemaal kunt bereiken. Nu we de tent niet meer afbreken thuis, geniet ik enorm van de momenten wanneer we elkaar zien. Hopelijk zal dat vaker worden nu we weer in dezelfde stad wonen! Ik houd van jullie!

ABOUT THE AUTHOR

Anne Cornelia van Erp was born in Hilversum, the Netherlands, on November 22nd in 1988. In 2007, she graduated from her highschool het Gemeentelijk Gymnasium in Hilversum with cum laude. That same year, Anne moved to the United States where she started her bachelor's study in Biology at American University in Washington D.C.. During her years at American University, she played field hockey as a Division 1 student-athlete for the university's varsity team. The team won the Patriot League four consecutive years and entered the NCAA tournament three consecutive years. In 2011, Anne graduated from American University with a bachelor's degree in Biology and a minor in Mathematics with summa cum laude. When she returned to the Netherlands she entered a fast-track program at the Rijksuniversiteit Groningen which allowed her to receive a bachelor's degree in Medicine in 2012. In that same year, Anne began a sandwich PhD program in which she combined her clerkships with a PhD project at the Surgery department of the University Medical Center Groningen which ultimately led to this thesis. During her PhD training, Anne presented her work at numerous national and international conferences and received several grants which allowed her to perform two research projects in Aarhus, Denmark. She also followed several courses, including a microsurgery, statistics, and basic laboratory animal science course. In her free time, Anne has enjoyed playing field hockey as a member of the first ladies team of GHHC Groningen. Ever since the team won their league in 2016, they have played at the highest national level within the Netherlands, both indoor and outdoor. In December 2017, Anne received her master's degree in Medicine. She finished this current PhD thesis several months later. In May 2018, Anne started working as a Psychiatry intern at GGZ Drenthe in Assen. Anne currently works as an intern at the Surgical department of the Onze Lieve Vrouw Gasthuis West hospital in Amsterdam. She has continued her hockey career at the Huizer Hockey Club in Huizen.

