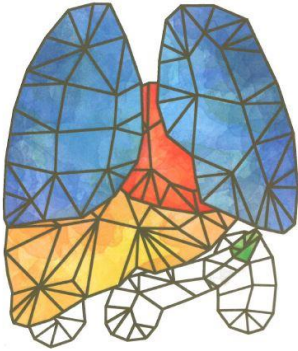




TARGETING BRAIN DEATH-INDUCED INJURY



Anne C. van Erp

Samenvatting proefschrift A.C. van Erp

“Targeting brain death-induced injury”

Promotie: 24 oktober 2018
Rijksuniversiteit Groningen

Promotor:
Prof. dr. H.G.D. Leuvenink
Prof. dr. B. Jaspersen

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 staan voor het verkrijgen van een donororgaan. 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 donoren. 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.

Na een algemene introductie over orgaandonatie en transplantatie in Hoofdstuk 1, wordt 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 aangezien hersendood zorgt voor een inadequate functie van de hypofyse of bijnier, 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) zorgde 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 boost 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 energievraag 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 verstrijkt, waarbij energieproductie via zuurstofafhankelijke 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 1-13Cpyruvaat, 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.