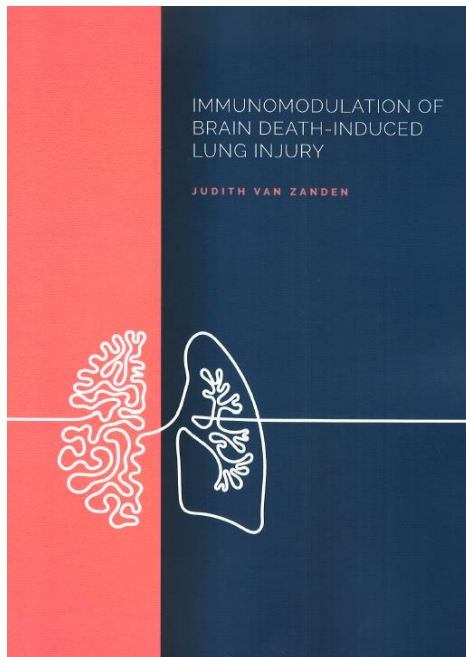




Samenvatting proefschrift J.E. van Zanden

“Immunomodulation of brain death-induced lung injury”

**Promotie: 16 juni 2021
Rijksuniversiteit Groningen**

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

Copromotor:
Dr. M.E. Erasmus
Dr. N.A. 't Hart

Voor patiënten die lijden aan eindstadium longziekten zoals chronisch obstructief longlijden, taaislijmziekte en idiopathische longfibrose, is een longtransplantatie een laatste redmiddel. De wereldwijde discrepantie tussen vraag en aanbod naar donor longen is echter zeer omvangrijk. In het jaar 2019 werden 1375 long transplantaties verricht in Europa, zoals geregistreerd door de Eurotransplant International Foundation. Desondanks overleden 107 wachtlijst patiënten in het desbetreffende jaar, en aan het einde van 2019 waren 671 patiënten nog in afwachting van een geschikte donor long. Een belangrijke kwestie in het grote donortekort is de kwetsbaarheid van donor longen. Wereldwijd wordt slechts 20-30% van de potentiële donor longen geschikt bevonden voor transplantatie. Naast longschade door mechanische ventilatie en complicaties geassocieerd met opname op de intensive care, wordt de kwaliteit van donor longen ernstig aangetast door de pathofysiologie van het hersendood proces in de donor. Hemodynamische instabiliteit en activatie van het immuunsysteem spelen hierin een sleutelrol. Het optimaliseren van de kwaliteit van donor longen zou kunnen leiden tot een groter aantal geschikte donor longen, waardoor de discrepantie tussen vraag en aanbod afneemt. Dit proefschrift richt zich op immunomodulatie van longen van hersendode donoren, met als doel de kwaliteit van donor longen te verbeteren.

Het fenomeen ‘hersendood’ wordt gedefinieerd als een onomkeerbaar functieverlies van de hersenen en hersenstam. In hersendode donoren is de circulatie intact en is mechanische ventilatie noodzakelijk ter voorkoming van apneus. Het primaire mechanisme van hersendood is een toename van intracraniële druk, welke de gemiddelde systemische arteriële druk overschrijdt. Dit leidt tot een obstructie in de cerebrale bloedsomloop, met ischemie van hersenen en hersenstam tot gevolg. Verschillende oorzaken van hersendood leiden tot verschillende snelheden in de toename van intracraniële druk. De meest voorkomende oorzaak van een snelle toename in intracraniële druk is traumatische hersenschade. In tegenstelling, gaan



cerebrovasculaire accidenten (CVA) zoals hemorragisch CVA, over het algemeen gepaard met een langzamere toename in intracraniale druk. In Hoofdstuk 2 van dit proefschrift onderzochten wij of de snelheid van hersendood inductie de kwaliteit van de donor longen beïnvloedt. In het desbetreffende onderzoek toonden wij aan dat de pathofysiologische mechanismen gepaard met snelle hersendood inductie, meer schade toebrengen aan donor longen dan een langzame hersendood inductie. Desondanks was de hersendood-geïnduceerde immuunrespons vergelijkbaar tussen snelle en langzame inductie van hersendood. Activatie van het immuunsysteem in hersendode donoren is geassocieerd met een hoger risico op afstoting van de donor long na transplantatie. In de behandeling van vele inflammatoire ziekten wordt methylprednisolon voorgeschreven, een eeuwenoud en breed toepasbaar corticosteroid. Methylprednisolon wordt tevens aanbevolen in de meeste klinische richtlijnen rondom longdonatie- en transplantatie, vanwege het stabiliserende effect op de hemodynamiek van de longdonor en de verbetering van longfunctie na transplantatie. Echter, de aanbevolen dosering van methylprednisolon varieert tussen vaste doseringen van 1 – 5 mg, tot doseringen gebaseerd op lichaamsgewicht van 15 – 60 mg/kg. Deze discrepantie suggereert dat de klinische richtlijnen kunnen worden geoptimaliseerd met betrekking tot de dosering van methylprednisolon. In Hoofdstuk 3 van dit proefschrift onderzochten wij het effect van 3 verschillende doseringen methylprednisolon op de inflammatoire respons in donor longen van hersendode laboratorium ratten. Uit deze studie concludeerden wij dat de middelste dosering van 12.5 mg/kg methylprednisolon, het meest effectief is in de immunomodulatie van hersendood-geïnduceerde longschade in donor ratten. Echter, naast de gunstige effecten van methylprednisolon in de multi-orgaan donor, dienen ook het brede scala aan bijwerkingen overwogen te worden. De behandeling van methylprednisolon in potentiële nier- en leverdonoren is omstreken, en veroorzaakt zelfs mogelijke schade aan het donor orgaan. Derhalve zou een geïsoleerde behandeling van de donor long met methylprednisolon een mogelijke uitkomst bieden. Ex vivo long perfusie (EVLP) is een recent ontwikkelde techniek, welke klinisch wordt toegepast om de kwaliteit van potentiële donor longen in een geïsoleerde setting te beoordelen. In Hoofdstuk 4 van dit proefschrift beschrijven wij onze eerste klinische ervaringen met deze techniek in het Universitair Medisch Centrum Groningen. Initieel ongeschikt verklaarde donor longen werden beoordeeld middels EVLP, en vervolgens geaccepteerd of afgewezen voor transplantatie. Donor longen welke geschikt werden bevonden voor transplantatie na initiële beoordeling middels EVLP, toonden uitkomsten overeenkomend met conventioneel geaccepteerde en getransplanteerde donor longen. Als resultaat van het inzetten van de EVLP techniek, nam het aantal geschikte donor longen toe met 6.4% over 4 jaar. Naast de toepassing van deze techniek als een testplatform, bestaat de potentie om EVLP toe te passen als behandelingstechniek. In de klinische setting wordt standaard methylprednisolon toegevoegd aan het acellulaire EVLP perfusaat. Echter, het effect van methylprednisolon toediening tijdens EVLP op hersendood geïnduceerde longschade is niet eerder onderzocht. Om deze vraag te kunnen beantwoorden, ontwikkelden wij een EVLP model voor longen van laboratorium ratten, welke wordt beschreven in Hoofdstuk 5 van dit proefschrift. Tevens worden in dit hoofdstuk tips en valkuilen benoemd in de toepassing van dit model. In Hoofdstuk 6



wordt het ontwikkelde ratten model voor EVLP toegepast. In de desbetreffende studie onderzochten wij of de toediening van methyprednisolon tijdens EVLP de hersendood geïnduceerde longschade vermindert. De resultaten van deze studie suggereren dat hersendood geïnduceerde longschade inderdaad wordt verminderd na ex vivo behandeling met methylprednisolon.

De uitbreiding van de huidige kennis op gebied van hersendood-geïnduceerde inflammatoire mechanismen, inspireert tot een meer specifieke benadering in de verbetering van donor longen. Het complementsysteem is een eeuwenoud onderdeel van het aangeboren immuunsysteem, waarvan de betekenis op gebied van transplantatie nog niet volledig is opgehelderd. De aanwezigheid van complement activatie in het transplantatie proces werd initieel beschreven in de context van renale ischemie-reperfusie schade (IRI). Meer recente studies toonden aan dat het complement systeem al actief is vanaf het begin van het transplantatieproces, in de overleden orgaan donor. Zowel hersendode donoren als donoren overleden na circulatoir arrest tonen verhoogde waarden van C5b-9 in plasma, het eindproduct van een geactiveerde complementcascade. Deze C5b-9 waarden bleken geassocieerd met weefselschade en acute rejectie in getransplanteerde donornieren. De meeste kennis ten aanzien van complement activatie in donor organen is opgedaan op gebied van niertransplantatie. Echter, heden ten dage wordt deze opgedane kennis tevens uitgebreid naar andere orgaansystemen. In Hoofdstuk 7 van dit proefschrift geven wij een overzicht van de huidige kennis ten aanzien van complement activatie in de multi-orgaan donor. In Hoofdstuk 8 toonden wij in hersendode muizen aan dat complement activatie plaatsvindt op systemisch niveau, in vergelijking met placebo-geopereerde muizen. In aanvulling daarop onderzochten wij de complement activatie routes welke betrokken zijn in hersendood-geïnduceerde longschade. Om dit te onderzoeken werd hersendood geïnduceerd in wildtype (WT) muizen versus genetisch gemodificeerde muizen, welke deficiënt waren voor een specifiek complement eiwit. In dit onderzoek toonden wij aan dat de klassieke/lectine route de voornaamste rol speelt in hersendood-geïnduceerde longschade.

De centrale boodschap van dit proefschrift is dat het verbeteren van de kwaliteit van de donorlong, en daarmee de overleving van de ontvanger, begint bij de hersendode donor. De bevindingen van dit proefschrift leveren een belangrijke bijdrage aan de huidige literatuur met betrekking tot immunoregulatie van potentiële donor longen. Tevens legt dit proefschrift een basis voor toekomstig onderzoek gericht op nieuwe behandelstrategieën ter verbetering van hersendood-geïnduceerde longschade. Wij beschouwen immunomodulatie van potentiële longdonoren als een sleutelfactor in het vergroten van de geschikte donor pool, wat de wereldwijde discrepantie tussen vraag- en aanbod van donor longen zal verkleinen.