

Six day kidney preservation : combined hypothermic and normothermic perfusion

Citation for published version (APA):

Rijkmans, B. G. (1984). *Six day kidney preservation : combined hypothermic and normothermic perfusion*. Rijksuniversiteit Limburg.

Document status and date:

Published: 01/01/1984

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SAMENVATTING

In dit proefschrift wordt een nieuwe nierpreservatie methode beschreven. Succesvolle zesdaagse preservatie van hondenieren werd verkregen door middel van hypotherme perfusie met albumine gecombineerd met een korte tussentijdse normotherme bloedperfusie.

Hoofdstuk I geeft een overzicht van de ontwikkeling en huidige toepassing van verschillende nierpreservatie methoden in de klinische en experimentele situatie. Preservatie met behulp van alleen normotherme perfusie is niet geschikt voor transplantatie chirurgie, ofschoon normotherme perfusie kan worden toegepast om de vitaliteit van een nier te beoordelen voorafgaande aan transplantatie. Vervolgens wordt de samenstelling van verschillende preservatie vloeistoffen besproken die gebruikt worden voor de zgn. "cold storage" preservatie. De meeste van deze vloeistoffen kunnen veilig gebruikt worden voor nierpreservatie tot 36 uur. De werking van deze preservatie vloeistoffen wordt als volgt verklaard: tijdens hypotherme preservatie veroorzaakt de afgenomen activiteit van de Na/K pomp in de cel membraan osmotische zwelling van de cel. De werking van de preservatie vloeistoffen berust op de aanwezigheid van impermeabele anionen en de hoge osmolariteit, en niet, zoals vroeger werd beweerd, op de "intracellulaire" ionen samenstelling.

De "cold storage" techniek is minder effectief voor het conserveren van nieren die een aanzienlijk lange warme ischaemie tijd hebben ondergaan (bv. hart-dode donoren). In deze omstandigheden verdient hypotherme continue perfusie de voorkeur. Klinische en experimentele gegevens wijzen erop dat nierpreservatie tot 72 uur kan worden bereikt met behulp van hypotherme perfusie. De samenstelling van diverse perfusie vloeistoffen wordt besproken.

Nierpreservatie door middel van invriezen is tot nu toe nog niet gelukt. Daarentegen kan cryopreservatie van cel-suspensies en embryo's worden verricht zonder inacceptabel

vitaliteits verlies. Waarschijnlijk zijn voornamelijk de eigenschappen waarin hele organen verschillen van cel-suspensies, te weten de vastliggende geometrische verhoudingen, de hoge dichtheid van verschillende cellen en een vaatstelsel, verantwoordelijk voor de teleurstellende resultaten die tot dusver zijn behaald met het invriezen van organen.

Door een combinatie van hypotherme perfusie met "cold storage" kan de duur van de nierpreservatie niet worden verlengd. Nieren die afwisselend met "cold storage" en hypotherme perfusie worden gepreserveerd zouden minder vitaliteit behouden dan nieren die even lang bewaard worden met één van de methoden afzonderlijk.

In dit proefschrift worden de resultaten van gecombineerde hypotherme en normotherme perfusie beschreven. Het onderzoek is een voortzetting van experimenteel werk verricht door Kootstra en van der Wijk. In dierexperimenten toonden zij aan dat de preservatieduur van hondenieren kon worden verlengd door een combinatie van hypotherme en normotherme perfusie. Halverwege een hypotherme perfusie periode van 4 à 6 dagen met een albumine oplossing werd de gepreserveerde nier aangesloten op de lichaamscirculatie van de donorhond. Na enkele uren normotherme perfusie werd de hypotherme preservatie voortgezet met hetzelfde albumine perfusaat. De normotherme zgn. "ex-vivo" perfusie leidde tot een significant betere nierfunctie na autotransplantatie en direkte contralaterale nefrectomie.

In hoofdstuk II worden de materialen en methoden beschreven welke werden toegepast bij de preservatie experimenten.

Uit de experimenten beschreven in hoofdstuk III blijkt dat een zesdaagse preservatie periode met alleen hypotherme perfusie resulteert in een irreversibel funktieverlies van de nier. In deze controle groep (I) overleefde slechts één van de acht honden na implantatie.

De experimenten besproken in hoofdstuk IV tonen aan dat succesvolle zesdaagse nierpreservatie kan worden bereikt

door de hypotherme preservatie te combineren met een drie uur durende normotherme ex-vivo perfusie. In zeven opeenvolgende experimenten overleefden alle proefdieren met een goede nierfunctie (groep II). Tijdens de drie uur durende ex-vivo perfusie werd een verbetering van de glomerulaire filtratie en de tubulus secretie gemeten. Bij deze experimenten was geen sprake van echte preservatie, aangezien de nier tijdelijk werd verbonden met de donorhond. In de volgende experimenten werd getracht dergelijke resultaten te bereiken door de ex-vivo perfusie te vervangen door kunstmatige perfusie in een hartlong machine.

In hoofdstuk V worden acht experimenten beschreven waarbij de normotherme perfusie werd uitgevoerd in een hart-long machine met een film-oxygenator en een hydraulische ballonpomp. Als perfusaat werd vers heparine bloed gebruikt. Van de acht experimenten werd in slechts drie gevallen succesvolle zesdaagse preservatie verkregen (groep III). De nierfunctie gemeten één uur na implantatie wees erop dat bij de meeste nieren wel actief secernerende tubuli aanwezig waren. De slechte resultaten in deze serie kunnen worden verklaard door endotheel beschadiging die zou zijn ontstaan door een hoge perfusie druk tijdens de bloedperfusie. Deze verklaring is aannemelijk door de vele haemorrhagische gebieden, welke zowel macroscopisch als microscopisch waarneembaar waren bij obductie.

In hoofdstuk VI wordt de constructie beschreven van een gewijzigde hart-long machine, die speciaal werd aangepast aan de eisen gesteld aan de perfusie van een gepreserveerde nier.

In hoofdstuk VII worden enkele pilot experimenten beschreven waarbij de gewijzigde hart-long machine werd gebruikt in het zesdaagse nierpreservatie model. In deze serie experimenten werd getracht de bloedflow door de nier tijdens de hartlong perfusie te verbeteren. Door toevoeging van carbachol en - aan het eind van de perfusie - mannitol werd verbetering van de resultaten bereikt.

In een serie van 11 opeenvolgende experimenten beschreven in hoofdstuk VIII, werd succesvolle zesdaagse nierpreservatie verkregen met behulp van drie uur normotherme bloedperfusie in de gewijzigde hart-long machine (groep IV).

In hoofdstuk IX wordt speciale aandacht besteed aan het verloop van de bloedflow tijdens de normotherme perfusie in de verschillende preservatie experimenten.

Tenslotte wordt in hoofdstuk X het mechanisme van het gunstig effect van de normotherme bloedperfusie besproken. Gesuggereerd wordt dat het energie metabolisme in de cel zich herstelt tijdens de normotherme perfusie. De bloedperfusie resulteerde met name in een betere preservatie van de tubuli, hetgeen werd aangetoond door histologisch onderzoek in groep IV.

De conclusie van dit proefschrift luidt dat het mogelijk is irreversibele preservatie schade ten gevolge van hypotherme perfusie te voorkomen door een drie uur durende geïsoleerde normotherme bloedperfusie; de nier kan hierna nog eens drie dagen worden gepreserveerd. Verdere verbetering van de bloedflow tijdens de normotherme perfusie zou dit preservatiemodel geschikt kunnen maken voor het bepalen van de vitaliteit van een hypotherm gepreserveerde nier.

Tenslotte suggereren de goede resultaten van deze zesdaagse preservatie experimenten dat in de toekomst de toepassing van afwisselend hypotherme en normotherme perfusie langdurige nierpreservatie mogelijk maakt.