

# The Non-Heart Beating donor, a new source of kidneys for transplantation : clinical and experimental studies

Citation for published version (APA):

Booster, M. H. (1995). *The Non-Heart Beating donor, a new source of kidneys for transplantation : clinical and experimental studies*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19950331mb>

## Document status and date:

Published: 01/01/1995

## DOI:

[10.26481/dis.19950331mb](https://doi.org/10.26481/dis.19950331mb)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY AND CONCLUSIONS

To alleviate the shortage of kidneys for transplantation, criteria for organ donation are gradually liberalized. Donors which are considered less 'ideal' are now being accepted for organ donation. The subject of this thesis is the role of the Non-Heart-Beating donor as a new source of kidneys for transplantation. Kidneys from donors who have sustained irreversible circulatory arrest are not yet utilized frequently, primarily because of the concern that long warm ischemia times in these donors might have caused irreversible damage to the organs.

In part I (chapter 1) the Maastricht Non-Heart-Beating donor protocol is presented. Using an in situ preservation technique, it is possible to limit the first warm ischemia time and to salvage the kidneys from this type of donor for transplantation. The concept is to introduce a double balloon triple lumen catheter through the femoral artery. The catheter is designed to block the aorta at its bifurcation and at the level of the diaphragm by means of the two balloons. Selective perfusion of the part of the aorta where the renal arteries take their origin is hereby possible. After introduction of the catheter, rapid cooling and adequate flushing of the kidneys is performed with a cold solution. The method is simple and can be applied in every hospital. Furthermore, a retrospective analysis of the post-transplant outcome of 57 Non-Heart-Beating donor kidneys, harvested in the Maastricht procurement region between 1980 and 1992 and transplanted in the Eurotransplant area, is reported. A matched group of 114 Heart-Beating donor kidneys is compiled for comparison. Despite the higher incidence of delayed function following transplantation of kidneys from Non-Heart-Beating donors, long-term graft and patient survival are equivalent to the outcome of Heart-Beating donor grafts. It is concluded in this chapter that when the high incidence of delayed function of the graft can be diminished, the Non-Heart-Beating donor can be a valuable asset to reduce the current shortage of kidneys for transplantation.

Part II deals with the effect of warm ischemia on renal viability and possibilities to protect the organ from ischemia-reperfusion damage as seen after transplantation of ischemically damaged kidneys. Using a critical auto-transplantation model in the dog, different preservation methods and pharmacologic agents to limit the reperfusion damage, are evaluated. In chapter 2 a comparison is made between two preservation solutions, UW and HTK, to determine which one is the most effective in cold storage preservation of kidneys which have been subjected to prolonged warm ischemia. It is shown that UW is superior to HTK,

demonstrating better survival, better recovery of kidney function, better protection against ultrastructural damage, and better preservation of energy metabolism indicated by (a faster) regeneration of adenine nucleotide levels after reperfusion of the graft. In chapter 3 two methods of preservation, cold storage and machine perfusion are compared. In contrast to cold storage, machine perfusion counteracts the high intrarenal resistance, induced by the warm ischemic damage, which ameliorates the expulsion of red blood cells from the renal microcirculation. Moreover, machine perfusion prevents tubular obstruction by cast formation. Improved recovery of post-transplant kidney function and survival is observed after machine preservation. Chapter 4 deals with the effects of cold storage and machine preservation on renal microcirculatory integrity in ischemically damaged kidneys and control kidneys. Intrarenal perfusion is assessed by two successive radionuclide flow studies in an isolated perfusion model using Xenon-133 and  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO respectively. It is shown that warm ischemic damage is associated with a decrease in total renal flow, an intrarenal flow redistribution with a relative increase in flow to the sub-cortex, and with perfusion defects of the renal cortex. In contrast to cold storage kidneys, machine perfused kidneys show an enhanced ability to resist the effects of warm ischemia on the renal microcirculation. Chapter 5 describes the effect of R 75231, a nucleoside inhibitor, on renin-angiotensin release after renal ischemia and reperfusion. R 75231, administered shortly before reperfusion of the graft, delays the breakdown and disposal of endogenous produced adenosin which, in turn, inhibits the excessive stimulation of the renin-angiotensin system in the early phase of reperfusion. Improved recovery of post-transplant kidney function and survival is observed after R 75231 pre-treatment. In chapter 6 the role of leukocyte adherence in the development of renal ischemia-reperfusion injury is determined using intravital fluorescence microscopy. Moreover, the therapeutic intervention potency of monoclonal antibody MAb 6.5 E, directed against leukocyte CD18 membrane protein, is evaluated. Pre-treatment with MAb 6.5 E (administred one hour before implantation) succesfully inhibits leukocyte adherence after reperfusion of the graft. However, no beneficial effect of MAB 6.5 E on post-transplant renal function or survival is seen. This suggests that leukocyte adherence does not play a critical role in the development of ischemia-reperfusion damage as seen after transplantation of kidneys which have been subjected to prolonged warm and cold ischemia.

## SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Om het huidig tekort aan donornieren voor transplantatie te verminderen, worden de criteria voor orgaandonatie steeds ruimer gesteld. Ook minder 'ideale' donoren komen tegenwoordig in aanmerking. Het onderwerp van dit proefschrift is de betekenis van de harddode donor als nieuwe bron van nieren voor transplantatie. Nieren van donoren met een circulatiestilstand worden door een aantal centra voorlopig ongeschikt geacht voor transplantatie. Met name is men bang dat de nieren onherstelbare schade hebben opgelopen, door de lange warme ischemietijd bij deze donoren. De ervaring verkregen in de achterliggende jaren maakt duidelijk dat deze angst onterecht is.

In deel I (hoofdstuk 1) van dit proefschrift wordt het Maastrichtse 'Non-Heart-Beating' donorprotocol beschreven. Door middel van een speciale koeltechniek is het mogelijk de duur van de warme ischemietijd te beperken en zo de nieren alsnog te beschikbaar te houden voor transplantatie. Bij deze techniek wordt een dubbele balloncatheter via de liesarterie in de aorta van de overleden patiënt opgeschoven. De catheter is zo gemaakt dat de onderste ballon de aorta afsluit bij de bifurcatie en de bovenste ballon de aorta blokkeert ter hoogte van het diafragma. Door het opblazen van de beide ballonnen wordt een selectief perfusiegebied verkregen waarbinnen de nierarteriën gelegen zijn. Hierdoor is het mogelijk de nieren adequaat door te spoelen en te koelen met een koude vloeistof. De procedure is eenvoudig en kan in elk ziekenhuis worden toegepast. Tevens wordt in dit hoofdstuk een retrospectieve vergelijking gegeven van de resultaten van 57 Non-Heart-Beating donornieren en een controlegroep van 114 hersendode ('Heart-Beating') donornieren. Alle NHB donornieren werden in de periode 1980-1992 in de Maastrichtse regio verworven. Transplantatie vond plaats in een centrum binnen de Eurotransplant regio. Alhoewel het percentage vertraagd functionerende nieren hoger was in de groep van Non-Heart-Beating donornieren, waren er met betrekking tot transplantaat- en patiëntoverleving op de lange termijn geen verschillen tussen beide groepen. Concluderend kan gesteld worden dat de harddode donor een waardevolle aanvulling vormt op de conventionele, hersendode donor, vooropgezet dat het hoge percentage vertraagd functionerende nieren bij de harddode groep verminderd kan worden.

Deel II van dit proefschrift beschrijft experimenteel onderzoek naar het effect van warme ischemie op de nier en de nierfunctie en mogelijkheden om de nier te beschermen tegen de ischemie-reperfusieschade zoals die gezien wordt na het transplanteren van ischemisch beschadigde nieren. Gebruik wordt gemaakt van een kritisch auto-transplantatiemodel in de hond. In hoofdstuk 2 worden twee

preservatievloeistoffen (UW en HTK) met elkaar vergeleken. UW is superieur aan HTK voor 'cold storage' preservatie van ischemisch beschadigde nieren, getuige de betere overleving, het betere herstel van de nierfunctie, de betere bescherming tegen cellulaire schade en de betere preservatie van het cellulaire energiemetabolisme, welke blijkt uit een (snellere) regeneratie van de adenine nucleotide concentraties na reperfusie. In hoofdstuk 3 worden twee preservatiemethodes ('cold storage' en machinale perfusie) met elkaar vergeleken. In tegenstelling tot 'cold storage' preservatie, verlaagt machinale perfusie de hoge intrarenale weerstand die als gevolg van de ischemische schade optreedt. Hierdoor is een betere nierdoorspoeling mogelijk en kunnen alle nog aanwezige bloedcellen uit de renale microcirculatie verwijderd worden. Bovendien voorkomt machinale perfusie obstructie van de niertubuli door afgestoven tubuluscelresten. Machinale preservatie resulteert zodoende in een betere nierfunctie en overleving na transplantatie. In hoofdstuk 4 worden de effecten beschreven van 'cold storage' preservatie en machinale perfusie op de renale microcirculatie in ischemisch beschadigde- en controlenieren. Veranderingen in intrarenale perfusie worden geëvalueerd door middel van perfusiescintigrafie met Xenon-133 en <sup>99m</sup>Tc-HMPAO in een geïsoleerd nierperfusiemodel. Ischemische schade resulteert in een afname van de totale nierdoorstroming en een relatieve toename van de doorstroming van de sub-cortex. In de cortex van de nier worden meerdere gebieden zonder perfusie gezien. In machinaal gepreserveerde nieren zijn deze veranderingen duidelijk minder geprononceerd dan in 'cold storage' bewaarde nieren. In hoofdstuk 5 wordt de invloed van de nucleoside transportremmer R 75231 op excretie van renine en angiotensine na renale ischemie en reperfusie beschreven. R 75231, toegediend kort voor reperfusie van het transplantaat, vertraagt de afbraak van het endogeen geproduceerde adenosine en de uitwas van dit adenosine uit het interstitium. Adenosine remt de schadelijke, excessieve stimulatie van het renine-angiotensine systeem in de vroege reperfusiefase. R 75231 toediening resulteert zodoende in een betere nierfunctie en overleving na transplantatie. In hoofdstuk 6 wordt het belang van de adherentie van leucocyten aan het endotheel in het ontstaan van nierschade na ischemie en reperfusie onderzocht door middel van intravitaal fluorescentie microscopie. Bovendien wordt het therapeutisch effect van het monoclonale antilichaam MAb 6.5 E, gericht tegen het leucocyten membraan eiwit CD18, geëvalueerd. MAb 6.5 E, toegediend 1 uur voor reperfusie, remt de leucocyten adherentie maar heeft geen invloed op de nierfunctie of overleving na transplantatie. Dit lijkt erop te duiden dat de adherentie van leucocyten aan het endotheel geen kritische factor is voor het ontstaan van ischemie-reperfusieschade na preservatie en transplantatie van ischemisch beschadigde nieren.