

# VU Research Portal

## Traditional and pharmacologic resuscitation in traumatic brain injury: targeting inflammatory and hemostatic pathways

Dekker, S.E.

2017

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Dekker, S. E. (2017). *Traditional and pharmacologic resuscitation in traumatic brain injury: targeting inflammatory and hemostatic pathways*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **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

### **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.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

**Nederlandse samenvatting  
(Dutch summary)**

## Samenvatting (Dutch):

In dit proefschrift onderzochten wij nieuwe behandelstrategieën die de uitkomst na traumatisch hersenletsel mogelijk kunnen verbeteren. Allereerst beschrijven we twee klinische studies over stollingsstoornissen bij patiënten met traumatisch hersenletsel. Vervolgens onderzochten wij traditionele resuscitatie strategieën in diermodellen voor traumatisch hersenletsel en verbloedingsshock. Als laatste onderzochten wij het gebruik van valproïne zuur als nieuw farmacologisch middel voor traumatisch hersenletsel. In **hoofdstuk 1** wordt een introductie van het proefschrift gegeven en beschrijven we het diermodel dat gebruikt wordt in de experimentele studies van dit proefschrift. Daarnaast worden het doel en de vragenstellingen van dit proefschrift gegeven.

### *Deel I: stollingsstoornissen bij traumatisch hersenletsel*

In **hoofdstuk 2** onderzochten wij de relatie tussen stollingsstoornissen en weefsel hypoperfusie in patiënten met traumatisch hersenletsel. Wij vonden dat stollingsstoornissen in patiënten met traumatisch hersenletsel vaker voorkomen in patiënten met stoornissen van het zuur-base evenwicht en verhoogde lactaat spiegels. Er was geen directe relatie tussen de zuurstofvoorziening van de weefsels en de stollingsstoornissen, maar we vonden wel een inverse relatie tussen de zuurstofvoorziening van de weefsels en de mate waarin bloedstolsels werden afgebroken. In **hoofdstuk 3** gebruikten wij een viscoelastische stollingstest, ook wel thromboelastometrie genoemd, en onderzochten wij welke thromboelastometrische parameter het beste de ernst van de afbraak van stolsels kan voorspellen. In een laboratorium experiment lieten we zien dat de tijd tot de start van de afbraak van het stolsel, de zogenaamde lysis onset time, gebruikt kan worden voor een snelle diagnose van stolselafbraak, en dat deze parameter nauwkeuriger is dan andere parameters. We hebben deze bevindingen vervolgens bevestigd in een patiëntengroep die een sterke afbraak van stolsels liet zien.

### *Deel II: traditionele behandelingen voor traumatisch hersenletsel en verbloedingsshock*

In **hoofdstuk 4** onderzochten we de effecten van fysiologisch zout, een colloïdale oplossing (Hextend [HEX]), en bloedplasma (FFP) op de stolling en de binnenbekleding van de vaatwand (endotheel) in een klinisch realistisch diermodel voor traumatisch hersenletsel en verbloedingsshock. Onze resultaten lieten zien dat het toedienen van fysiologisch zout geassocieerd is met een vroege activatie

van stollings-, antistollings-, en endotheel systemen in vergelijking met Hextend en bloedplasma. Het is echter onduidelijk of het toedienen van bloedplasma ook voordelig is in een meer complexe klinische situatie, zoals polytrauma, en deze vraag was daarom de focus van **hoofdstuk 5**. We vonden dat vroege behandeling met bloedplasma de grootte en zwelling van het hersenletsel verkleint. **Hoofdstuk 6** onderzocht of deze positieve effecten van bloedplasma ook aanwezig zijn in een lange termijn overlevingsmodel voor traumatisch hersenletsel en verbloedingsshock. Onze resultaten lieten zien dat vroege behandeling met bloedplasma resulteert in minder neurologische schade, een versneld herstel, en betere cognitieve functies in dit diersmodel.

*Deel III: nieuwe behandeltechnieken – epigenetische modulatie met valproïne zuur*

We hebben eerder gedemonstreerd dat de toevoeging van valproïne zuur aan het behandelprotocol resulteert in een significante reductie van de laesies in het brein na traumatisch hersenletsel en hemorrhagische shock in een diersmodel. Het exacte mechanisme achter dit beschermende effect is grotendeels onbekend. Omdat het bekend is dat valproïne zuur het genoom moduleert, onderzochten wij in **hoofdstuk 7 en 8** het effect van valproïne zuur op genexpressie profielen in het brein. High-throughput analyse van genexpressie liet zien dat valproïne zuur de expressie van routes die gerelateerd zijn aan de overleving van cellen en aan ontsteking significant moduleert. Dit verklaart mogelijk de beschermende effecten van valproïne zuur op de hersenen. De effecten van valproïne zuur op stollingsstoornissen zijn relatief onbekend. In **hoofdstuk 9** onderzochten we daarom de effecten van valproïne zuur op *in vivo* bloedplaatjes activatie. We vonden dat de toevoeging van valproïne zuur aan behandeling met bloedplasma leidt tot een vroege verhoging van bloedplaatjes activatie in het vaatstelsel en in de hersenen. De eerder geobserveerde beschermende effecten van valproïne zuur op de hersenen kunnen mogelijk veroorzaakt zijn door een behoud van de functionaliteit van de bloedplaatjes.

In **hoofdstuk 10** zijn de belangrijkste conclusies van dit proefschrift beschreven en bediscussieerd.