

## REFERENCES

---

1. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737-44.
2. Lane KB, Machado RD, Pauciuolo MW, et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26: 81-4.
3. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of *BMPR2* mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1377-83.
4. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension – patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J*. In press.
5. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720-35.
6. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 261-72.
7. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-63.
8. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 189-200.
9. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 16: 5-40.
10. Guazzi M. Alveolar gas diffusion abnormalities in heart failure. *J Card Fail* 2008; 14: 695-702.

# Chapter 8

---

## **Conclusions & future directions**

P. Trip

## Conclusions

---

Pulmonary arterial hypertension is a disease affecting the pulmonary vasculature leading to an increase in pulmonary vascular resistance and consequently pulmonary artery pressure. Despite of the disease being in the lungs, clinical outcome in PAH is mainly determined by RV function.<sup>1</sup> While with the introduction of therapies pulmonary vascular resistance can be reduced, patients still progress towards right heart failure<sup>2</sup>, which is the main cause of death in PAH.<sup>3</sup> Therefore, enhanced insight into RV function and adaptation is essential in PAH patients and may provide new tools to identify, at an early stage, patients at risk for developing right heart failure.

Recently, load-independent assessment of RV systolic and diastolic function, by means of pressure-volume analysis, has become possible in PAH patients due to the development of single-beat methods.<sup>4-6</sup> Pressure-volume analysis not only allows load-independent assessment of RV function, but also the characterization of the arterial load.<sup>7-9</sup> A more detailed evaluation of RV function is therefore available in PAH patients, allowing the separation of the different factors (RV preload, afterload, RV contractile function, RV diastolic function) that may be additive to the presently used RV function parameters, such as RV ejection fraction, cardiac output or mean right atrial pressure that are both RV and load dependent. As such, in the first part of the present thesis, we aimed to describe load-independent RV systolic and diastolic function and its clinical relevance in a large cohort of PAH patients using single-beat pressure-volume analysis and revealed the following:

- For an accurate assessment of load-independent RV systolic function (by means of end-systolic elastance) RV pressures and volumes are required. Volume alone gives inadequate information (**CHAPTER 3**).
- A reduced RV-arterial coupling ratio, reflecting a reduced RV systolic adaptation to arterial load, is discriminative at baseline and in treated patients for disease progression (**CHAPTER 4**).
- RV diastolic stiffness is related to clinical progression both at baseline and in treated patients. In patients with a long survival, RV diastolic stiffness is explained by increased wall thickness, while in patients with a short survival RV diastolic stiffness is not explainable by wall thickness alone, suggesting that intrinsic myocardial processes such as fibrosis and sarcomeric stiffening play a distinctive role in different disease stages (**CHAPTER 5**).

In the second part of this thesis we aimed to get more insight into the group of IPAH patients that is characterized by advanced age, lower diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO) and worse prognosis. These patients are increasingly seen in pulmonary hypertension referral centers<sup>10,11</sup>, and a more detailed description of this subgroup is needed. By using DLCO as a tool to identify patients as a subgroup within IPAH, we were able to show that:

- A severely reduced DLCO is related to advanced age and greater tobacco exposure. This suggests that a severe reduction in DLCO identifies a subtype of IPAH in which the disease is likely related to smoking. Furthermore, we confirmed that patients with a severely reduced DLCO have a worse survival that is related to age, gender and the presence of coronary disease (**CHAPTER 6**).

As a continuation of this study, we studied in greater detail at the difference in DLCO between non *BMPR2*- and *BMPR2*-mutation carriers, as it has been suggested that these patients have different vascular processes underlying their pulmonary hypertension. By using DLCO as a tool to describe the alveolar-capillary structure, we were able to show that:

- In non-smoking patients the DLCO is more preserved in patients with a *BMPR2* mutation when compared to patients without the mutation, suggesting a distinct vascular process in *BMPR2* mutation carriers (**CHAPTER 7**).

## Future directions - Part I

### Physiology of Right Ventricular Function & Adaptation in Pulmonary Arterial Hypertension

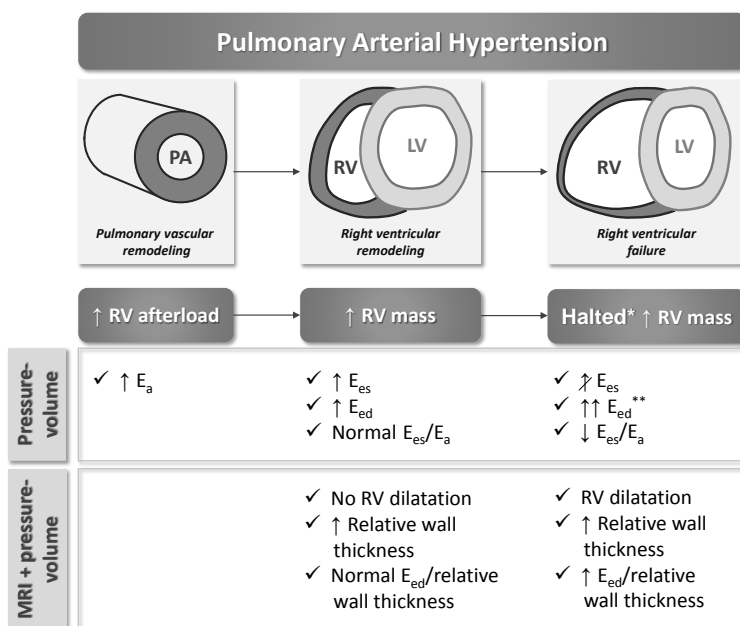
#### **Prognostic value & clinical applicability of pressure-volume analysis in PAH**

There are several questions that remain to be answered regarding load-independent assessment of RV function by means of pressure-volume analysis in PAH. First of all, in the present thesis we show that RV-arterial coupling and RV diastolic stiffness relate to survival. Future studies are needed to compare RV-arterial coupling and RV diastolic stiffness with known prognostic parameters such as right atrial pressure, cardiac output and RV ejection fraction. Studies with large patient populations and a greater number of events will allow a multivariate statistical analysis in order to assess whether

RV-arterial coupling and/or RV diastolic stiffness at baseline, or during follow-up, plays an additive role in predicting clinical outcome in PAH patients.

Larger and longitudinal studies are warranted to address the additive role of pressure-volume analysis. Yet, due to the invasiveness of pressure-volume analysis, this type of analysis is of limited clinical value when it comes to applicability. For that reason, noninvasive measures that reflect RV systolic and diastolic function in a load-independent matter are needed to make the assessment of load-independent RV systolic and diastolic function in a longitudinal way, and in larger patient populations, possible. Ideally, these non-invasive methods are largely load-independent and should be applicable not only in PAH patients, but also in healthy controls. Possible noninvasive methods that need to be validated for the RV and assessed for its load-independency are: myocardial acceleration during isovolumic contraction by tissue Doppler velocity imaging (systolic function)<sup>12</sup>, and RV diastolic wall strain.<sup>13,14</sup> RV-arterial coupling is noninvasively assessed in literature by dividing end-systolic volume by stroke volume.<sup>15</sup> Although used frequently, this method has not been validated in PAH and has been shown to be based on the assumption that cannot hold in PAH patients, leading to an underestimation of RV end-systolic elastance and thus RV-arterial coupling, as is shown in CHAPTER 3 of this thesis.

**FIGURE 8.1.** Schematic overview of our findings and hypotheses on changes in RV function over time. An increase in afterload ( $E_a$ ) stimulates the hypertrophic process. An increased RV mass then results in enhanced RV systolic function ( $E_{es}$ ) and RV diastolic stiffness ( $E_{ed}$ ). In this stage of adaptive remodeling, RV-arterial coupling is maintained ( $E_{es}/E_a$ ) and no dilatation has occurred yet.  $E_{ed}$  is increased proportional to the observed increase in



relative wall thickness. In patients with a maladapted or failing RV, RV-arterial coupling is reduced, possibly because RV  $E_{es}$  cannot further increase due to a halted hypertrophic response\* or RV diastolic stiffening. The RV dilates and there are signs of fibrosis and/or sarcomeric stiffening as  $E_{ed}$  is further and disproportionately increased to relative wall thickness\*\*. PA: pulmonary arteriole; LV: left ventricle.

### **Mechanisms of RV diastolic stiffness & the effect of reducing it**

We observed in **CHAPTER 5** that RV diastolic stiffness is disproportionately increased in progressive PAH patients, while in stable patients, the ratio between RV diastolic stiffness and relative wall thickness is maintained at a normal level. We therefore hypothesize that RV diastolic stiffening as a result of hypertrophy alone is a good sign, while RV diastolic stiffening due to intrinsic RV wall changes, such as fibrosis or sarcomeric stiffening, is not a beneficial sign and occurs mainly in patients who are transitioning from adaptive remodeling to RV failure. Therefore, it could be of great importance to assess the presence of fibrosis and sarcomeric stiffening in PAH patients. However, the relation between hypertrophy and RV diastolic stiffening has never been described in literature, as taking RV tissue from PAH patients during disease progression is contraindicated due to the high risk of bleeding or rupture of the RV myocardium.<sup>16</sup> Consequently, the presence of fibrosis and/or sarcomeric stiffening cannot be assessed in the human and our hypothesis not investigated. We therefore propose to establish a method to distinguish hypertrophy, fibrosis and sarcomeric stiffening.

There are two directions that can be taken to establish such a method. First, in a preclinical setting the relation between the different tissue characteristics and RV diastolic stiffness can be assessed by measuring hypertrophy, the extent of fibrosis and sarcomeric stiffening in animal models with stable and progressive PAH. In cardiomyocytes taken from these different PAH models, total passive-tension relations, titin-based (sarcomeric stiffening) and collagen-based (fibrosis) passive-tension relations can be derived using extraction and degradation techniques.<sup>17</sup> As such, the contribution of the different tissue characteristics to RV diastolic stiffness can be determined.

The other direction is set in patients. In patients, cardiac MRI could be used to assess the different tissue characteristics. Hypertrophy can be assessed with cardiac MRI by measuring RV mass. Fibrosis can be assessed by means of  $T_1$  and  $T_2$  relaxation times. These times vary significantly from one type of tissue to another, but also within the same tissue depending on the presence of fibrosis.<sup>18</sup> Gadolinium contrast agents can further increase the visibility of fibrosis.<sup>18</sup> Whether these methods are sensitive enough to detect relevant differences in the amount of fibrosis is unclear and should be investigated. For sarcomeric stiffening there is no method currently available, as the resolution of

currently used imaging techniques doesn't allow visualization of sarcomeres within the cardiomyocyte for being able to measure its function.

In our recently published study on RV diastolic function in PAH and in the present thesis we demonstrate the clinical relevance of RV diastolic stiffness in PAH.<sup>6</sup> Targeting RV diastolic stiffness may therefore be beneficial and may improve survival. In animal models of PAH, it has been shown that a reduction in RV diastolic stiffening can be achieved by  $\beta$ -blocker therapy.<sup>19</sup> However,  $\beta$ -blocker therapy is currently not recommended in patients with PAH due to its side effects.<sup>19</sup> Recently, a report of an open-label pilot study of  $\beta$ -blocker therapy in six patients with PAH showed that treatment was safe.<sup>20</sup> Results of randomized, placebo-controlled trials are on the way and should answer the question whether  $\beta$ -blocker therapy improves important clinical parameters that are related to outcome.

#### **Evaluation of changes in RV function over time**

How the RV shifts from adaptive remodeling to right heart failure is currently not well understood. Several cellular/molecular processes have been postulated to play a role in this transition.<sup>16</sup> However, how at the ventricular level RV function changes over time has never been revealed. Based on the results presented in the present thesis, we can conclude that in stable disease, a preserved RV-arterial coupling relates with normal RV volumes. However, it remains unknown whether this preserved RV-arterial coupling in stable disease is followed first by a reduction in RV-arterial coupling before RV dilatation occurs, a hypothesis postulated in literature.<sup>21</sup>

We hypothesize that the following sequence of events occurs (see also **FIGURE 8.1**): first, in adaptive remodeling the RV is hypertrophied in response to the increased pressure resulting from the increased resistance expressed as arterial elastance. Diastolic wall stress is normalized and no dilatation has occurred. Due to hypertrophy, both RV end-systolic elastance and RV diastolic stiffness are increased. Consequently, RV-arterial coupling is preserved. On the way to maladaptive remodeling and right heart failure, the process of hypertrophy is halted by limitations in capillarization and possibly other mechanisms currently unknown.<sup>16</sup> In addition, long-term neurohormonal activation may lead to an additional increase in RV diastolic stiffness attributable to sarcomeric stiffening. This may result in a reduced contractile function.<sup>16</sup> The combination of both halted hypertrophy and impaired contractile function of the cardiomyocytes will then lead to a reduction in RV end-systolic elastance and thus worse RV-arterial coupling. RV dilatation will then occur and will lead to an enhancement of RV

myocyte contractile force through the Frank-Starling mechanism.<sup>22</sup> However, excessive dilatation will stretch the cardiomyocytes too much, leading to a decrease in contractile force. In maladaptive remodeling, an increase in RV end-diastolic wall stress, RV fibrosis, further RV diastolic stiffening and impaired contractility will put the RV in a vicious circle of worsening of function leading to right heart failure and death.

Pressure-volume analysis and cardiac MRI performed on a regular basis (for example once a year) in PAH patients, from time of diagnosis until clinical deterioration and death, will give more insight into the sequence of RV functional changes that occur when the RV shifts from adaptive remodeling to right heart failure.

## Future directions - Part II

---

### Pulmonary diffusion capacity in patients with pulmonary arterial hypertension

#### **To enhance insight into IPAH patients with a low diffusion capacity**

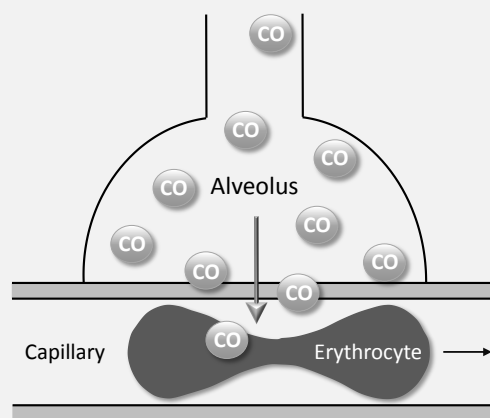
Over the past decades knowledge on pulmonary hypertension has considerably increased. Several epidemiological studies have revealed the clinical characteristics of different groups of PAH and their survival.<sup>23,24</sup> Based on these studies the image of the IPAH patient is presented as being young, female, and without comorbidities. As a consequence of these earlier registries, IPAH is usually considered a homogenous disease. However, recent registries give a different image of the IPAH patient today.<sup>10,11</sup> Patients with IPAH are now older and have more comorbidities, posing the idea that a different phenotype is emerging. Nevertheless, currently there are no good tools to assess these different phenotypes. By using DLCO in IPAH patients in the present thesis, we provided a tool to portray a subgroup of patients with a severely reduced DLCO that is characterized by a higher age, a higher tobacco exposure, and more comorbidities (**CHAPTER 6**), suggesting that the pulmonary hypertension in these patients is possibly related to smoking or to the comorbidities described. To obtain more insight into the different phenotypes of IPAH patients, additional assessments are required. These assessments, as described below, may lead to a better clinical classification of patients and consequently a better treatment strategy suited for the phenotype presented.



FIGURE 8.2 Schematic overview of the findings on DLCO. Idiopathic PAH patients that present with a severely reduced DLCO are more likely to be of advanced age and have a high tobacco exposure. They have worse survival that is related to age, sex and coronary disease (Chapter 6). A *BMPRII*-mutation is only found in patients with a preserved DLCO.

## Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

### Diffusion capacity for carbon monoxide



#### Low DLCO

- ✓ Advanced age
- ✓ Tobacco exposure
- ✓ Worse survival

#### Preserved DLCO

- ✓ Majority of patients
- ✓ 'Old' IPAH phenotype
- ✓ *BMPRII*-mutation

### Assessing occult left ventricular diastolic dysfunction

Coronary artery disease was more frequently present in patients with a severely reduced DLCO. As such, occult left ventricular (LV) diastolic dysfunction could be present in this group of patients. In the present thesis, we were not able to assess the presence of occult LV diastolic dysfunction in this group of patients. Therefore, future studies are needed to do so. This could include the measurement of pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) during fluid administration or exercise in all IPAH patients or in for example IPAH patients who present with a resting PCWP >10 mmHg.<sup>25</sup> All patients should then be treated like IPAH patients, with careful follow-up registrations of pulmonary hemodynamics, including PCWP, RV and LV function. This to assess whether there are differences in PAH-treatment responses between IPAH patients with a normal PCWP after fluid administration and IPAH patients with an increase in PCWP >15 mmHg after fluid administration. This could give information on whether IPAH patients with occult LV diastolic dysfunction (defined by a PCWP >15 mmHg after fluid

administration) require a different therapeutic strategy and should possibly be classified within group II of the Nice classification.<sup>26</sup>

#### *Assessing mild interstitial or emphysematous lung disease*

In addition to the additional analysis of patients with a severely reduced DLCO described above, a more detailed evaluation of high resolution CT scans in this group could give more information on the presence of mild interstitial abnormalities or emphysematous changes. High resolution CT scans should not only be analyzed at baseline, but also during follow-up to assess possible progression of mild abnormalities or the emergence of new abnormalities during the disease of PH. Also, as in the assessment of occult LV diastolic dysfunction described above, treatment response should be carefully documented to determine whether patients with lung abnormalities exhibit a different response compared to patients without abnormalities.

#### *Assessing pulmonary vasculopathy*

Pathological analysis is further needed to assess the type of vasculopathy present and to determine whether this is different from IPAH patients with a more preserved DLCO. This should include the assessment of plexiform lesions, intima, media and adventitia thickening, interstitial inflammation, fibrotic changes, and the presence of venous lesions.<sup>27</sup> Pathological analysis may further reveal why DLCO is severely reduced in these patients. By studying the alveolar-capillary structures, by for example electron microscopy, one could reveal thickening of the alveolar-capillary membrane not detectable by current high-resolution CT scans. Pathological analysis may also show differences in alveolar-capillary structures between *BMPR2*-mutation carriers and non-carriers, as is hypothesized in **CHAPTER 8** of this thesis.

# References

1. Vonk Noordegraaf A, Galiè N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2011;20(122):243–53.
2. Van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(24):2511–9.
3. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* 2006;114(17):1883–91.
4. Sunagawa K, Yamada A, Senda Y, et al. Estimation of the hydromotive source pressure from ejecting beats of the left ventricle. *IEEE Trans Biomed Eng* 1980;27(6):299–305.
5. Brimiouille S, Wauthy P, Ewalenko P, et al. Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284(5):H1625–30.
6. Rain S, Handoko ML, Trip P, et al. Right Ventricular Diastolic Impairment in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2013;128:2016–25.
7. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289(2):H501–12.
8. Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble M. *Snapshots of Hemodynamics*. 2nd edition. Springer; 2010.
9. Sagawa K, Maughan L, Suga H, et al. *Cardiac Contraction and the Pressure-Volume Relationships*. Oxford University Press; 1988.
10. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(8):790–6.
11. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168(2):871–80.
12. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, et al. Validation of Myocardial Acceleration During Isovolumic Contraction as a Novel Noninvasive Index of Right Ventricular Contractility: Comparison With Ventricular Pressure-Volume Relations in an Animal Model. *Circulation* 2002;105(14):1693–9.
13. Ohtani T, Mohammed SF, Yamamoto K, et al. Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodeling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2012;33(14):1742–9.
14. Takeda Y, Sakata Y, Higashimori M, et al. Noninvasive assessment of wall distensibility with the evaluation of diastolic epicardial movement. *J Card Fail* 2009;15(1):68–77.
15. Sanz J, García-Alvarez A, Fernández-Friera L, et al. Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study. *Heart* 2012;98(3):238–43.
16. Rain S, Handoko ML, Noordegraaf AV, et al. Pressure overload induced right heart failure. *Pflugers Arch* 2014;466:1055–63.
17. Wu Y, Cazorla O, Labeit D, et al. Changes in titin and collagen underlie diastolic stiffness diversity of cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32(12):2151–62.
18. Mewton N, Liu CY, Croisille P, et al. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(8):891–903.
19. De Man FS, Handoko ML, van Ballegoij JJM, et al. Bisoprolol delays progression towards right heart failure in experimental pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2012;5(1):97–105.
20. Grinnan D, Bogaard HJ, Grizzard J, et al. Treatment of Group I Pulmonary Arterial Hypertension with Carvedilol is safe. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1562–4.
21. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, et al. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 2009;135(3):794–804.
22. Kresh JY, Chopra A. Interacellular and extracellular mechanotransduction in cardiac myocytes. *Pflugers Arch* 2011;462(1):75–87.
23. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary Pulmonary Hypertension - a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;(107):216–23.
24. Alonzo GED, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med* 1991;115(5):343–9.
25. Oosterveer F, Marques KJM, Allaart CP, et al. Standardized fluid-challenge testing to distinguish Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) from pulmonary hypertension secondary to heart failure. *Eur Heart J* 2013;34(Abstract Supplement):22.
26. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D34–41.

27. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(3):261–72.



# Chapter 9

---

**Nederlandse samenvatting**

**De Longcirculatie in  
Pulmonale Hypertensie**

**Nieuwe inzichten in  
Rechter Ventrikel-  
& Longfysiologie**



## Samenvatting

---

Pulmonale arteriële hypertensie is een ziekte van de longvaten, waarbij een vernauwing van de longvaten leidt tot een verhoging van de vaatweerstand en dientengevolge een verhoging van de druk. Het effect van deze verhoogde druk in de longvaten is een toegenomen werkdruk voor de rechter hartkamer. De rechter hartkamer heeft als taak het zuurstofarme bloed, dat vanuit het lichaam terugstroomt via de rechter boezem naar de hartkamer, door te pompen naar de longen zodat alhier zuurstof opgenomen kan worden.

In pulmonale arteriële hypertensie is door de toegenomen werkdruk voor de rechter hartkamer de pompfunctie verminderd. Hierdoor wordt de hoeveelheid bloed dat per tijdseenheid door de longen stroomt minder, met als gevolg een verminderde toevoer van bloed en dus zuurstof aan de weefsels in het lichaam. Patiënten met pulmonale hypertensie ervaren hierdoor klachten van onder andere kortademigheid bij inspanning en vermoeidheid.

Ondanks aanpassingsmechanismen van de rechter hartkamer die erop gericht zijn om de hartfunctie te verbeteren of te behouden, en therapieën die gericht zijn op vaatverwijding in de longen, ontwikkelen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie uiteindelijk rechter hartfalen met overlijden tot gevolg. De prognose van patiënten met deze aandoening wordt dan ook grotendeels bepaald door de functie van de rechter hartkamer, dit terwijl de aandoening zich in de eerste plaats in de longen bevindt. Daarom is het van belang om meer inzicht te krijgen in de aanpassing van de rechter hartkamer in patiënten met pulmonale arteriële hypertensie.

De rechter hartfunctie in pulmonale arteriële hypertensie is al veel beschreven. Echter, tot op heden is bij deze beschrijving gebruik gemaakt van methoden die geen onderscheid maken tussen de daadwerkelijke hartspierfunctie en de werkdruk (invloed vanuit de longvaten). Derhalve is het doel van **deel 1** van dit proefschrift om meer inzicht te krijgen in de actieve en passieve spierfunctie (samentrekking en ontspanning) van de rechter hartkamer in patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, hierbij gebruik makende van meetmethoden die het mogelijk maken om de hartspierfunctie en de werkdruk apart te meten.

In **deel 2** van dit proefschrift wordt de focus van het hart verlegd naar de longen. Over de longfunctie in patiënten met pulmonale arteriële hypertensie is tot op heden namelijk weinig bekend. De functie van de longen is het bloed voorzien van zuurstof. In toenemende mate worden er patiënten met pulmonale arteriële hypertensie gezien met een verminderde zuurstof opnamecapaciteit van de longen. Daarom is het doel van deel 2 van dit proefschrift om meer inzicht te verkrijgen in de



opnamecapaciteit van de longen en de onderliggende oorzaak van een vermindering daarvan bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie.

### **Deel 1 – Rechter hartfunctie in pulmonale arteriële hypertensie**

Het doel van deel 1 van dit proefschrift is om meer inzicht te krijgen in de actieve en passieve spierfunctie (samentrekking en ontspanning) van de rechter hartkamer in patiënten met pulmonale arteriële hypertensie.

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift is de normale functie van de rechter hartkamer beschreven. Te beginnen met de beschrijving van de ideeën door de eeuwen heen van de al dan niet toegevoegde waarde van de rechter hartkamer voor de circulatie in het menselijk lichaam. Daarnaast zijn de samentrekking en ontspanning van een enkele spiervessel, alsmede de samentrekking en ontspanning van de totale hartspier beschreven. Tot slot is weergegeven hoe de rechter hartfunctie kan worden gemeten en waar deze door wordt beïnvloed.

**Hoofdstuk 3** richt zich op het meten van de actieve rechter hartspierfunctie. Een meting van de rechter hartspierfunctie kan worden verkregen door het analyseren van de druk-volume relatie van de rechter hartkamer. Dit is een meting waarbij zowel druk- als volume-metingen nodig zijn, met daarnaast een mathematische schatting van de maximale druk in de kamer tijdens samentrekking van de hartspier. Dit is een invasieve en tijdrovende meting. Een gesimplificeerde methode is in de literatuur beschreven, maar was nog niet onderzocht. In hoofdstuk 3 hebben we deze methode onderzocht en laten we zien dat de uitkomst van deze gesimplificeerde meting wordt beïnvloed door de grootte van de hartkamer en derhalve niet bruikbaar is om de rechter hartspierfunctie te meten in patiënten met pulmonale arteriële hypertensie.

In **hoofdstuk 4** gebruiken we de druk-volume relatie van de rechter hartkamer om de actieve hartspierfunctie van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie patiënten in kaart te brengen. Met deze meting laten we zien dat bij diagnose een grote variatie in hartspierfunctie wordt gezien. Deze kan niet verklaard worden door een verschil in werkdruk dat vanuit de longen op het hart werkt. Dit laten we zien door de zogenoemde hartspierfunctie te koppelen aan de werkdruk. Tevens laten we zien dat therapie een verlaging van de werkdruk geeft en een verbetering van de aanpassing van de actieve hartspierfunctie aan deze werkdruk.

Tot slot laten we zien dat, zowel bij diagnose als onder behandeling, een slechtere aanpassing van de actieve hartspierfunctie aan de hoogte van de werkdruk gerelateerd is aan slechtere overleving.

Waar in hoofdstuk 4 de nadruk lag op de actieve functie van de hartspier, wordt in **hoofdstuk 5** dieper ingegaan op de vulling van de hartspier (dit valt onder de zogenoemde passieve of diastolische functie). Voor een goede bloeddorstroom naar de longslagader zijn namelijk beide functies belangrijk. Zowel een goede vulling door middel van ontspanning van de hartspier én een goede samentrekking van de hartspier (de actieve of systolische functie) zijn belangrijk voor de uiteindelijke knijpkracht van de hartspier en voor de grootte van het volume wat doorgepompt kan worden. In hoofdstuk 5 tonen we aan dat in patiënten met pulmonale arteriële hypertensie de passieve functie is verminderd (er is dus een toegenomen stijfheid van de hartspier). Tevens laten we zien dat de mate van passieve dysfunctie gerelateerd is aan overleving. Hoe stijver de hartspier, hoe slechter de overleving. Verder laten we in dit hoofdstuk zien dat in patiënten met een goede overleving de passieve dysfunctie met name veroorzaakt wordt door een dikkere spierwand. Bij patiënten met een slechtere overleving is de stijfheid van de hartspier disproportioneel toegenomen ten opzichte van de dikte van de spierwand. Derhalve lijken andere factoren een rol te spelen in deze patiëntengroep, zoals bijvoorbeeld verbindweefseling van de hartspier.

### ***Deel 2 – Long diffusie capaciteit in pulmonale arteriële hypertensie***

Deel 2 van dit proefschrift had als doel meer inzicht te verkrijgen in de zuurstof opnamecapaciteit van de longen van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie. De opnamecapaciteit voor zuurstof wordt in de praktijk gemeten door gebruik van maken van koolstofmonoxide. Deze stof, alsook zuurstof, verplaatst zich van de longblaasjes naar het bloed door middel van diffusie (verplaatsing van deeltjes van een omgeving met een hoge concentratie naar een omgeving met een lage concentratie). De zogenoemde diffusie capaciteit voor koolstofmonoxide (Carbon Monoxide, CO), oftewel de DLCO, wordt dan gemeten. De DLCO is afhankelijk van grofweg twee factoren:

1. De eigenschappen van het membraan waarover het transport plaatsvindt (dikte en oppervlakte).
2. Het bloedvolume in de haarvaten van de long waar de CO wordt opgenomen.

Ziekten die invloed hebben op de DLCO zijn onder andere longfibrose (verdikt membraan) en longemfyseem (kleiner membraanoppervlak en verminderd bloedvolume door een verlies aan

longblaasjes en haarvaten). In de idiopathische vorm van pulmonale arteriële hypertensie (de vorm waarbij geen oorzaak voor het ontstaan van de verhoogde druk wordt gevonden) is de DLCO in de meeste patiënten normaal. Echter, in een groeiend aantal patiënten wordt een sterk verlaagde DLCO gemeten, zonder goede verklaring.

**Hoofdstuk 6** laat een beschrijving zien van de groep patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie die een sterk verlaagde DLCO (<45% van normaal) hebben. Deze groep is vergeleken met patiënten met een mild verlaagde tot normale DLCO (>45% van normaal). Deze vergelijking leert ons dat een verlaagde opnamecapaciteit voor zuurstof gerelateerd is aan oudere leeftijd en roken. Ook hebben deze patiënten meer co-morbiditeit, zoals kransslagaderziekte. Daarnaast laat deze beschrijving ons zien dat deze patiënten een slechtere overleving hebben, ondanks het feit dat er geen verschil is in rechter hartfunctie of vaatweerstand op het moment van diagnose. De slechtere overleving blijkt gerelateerd te zijn aan de oudere leeftijd, geslacht en de aanwezigheid van kransslagaderziekte. Op basis van bovenstaande bevindingen kunnen we de hypothese vormen dat patiënten met een sterk verlaagde DLCO tot een andere entiteit dan de idiopathische vorm behoren, welke mogelijk een andere behandeling nodig heeft. Verder onderzoek naar deze specifieke patiëntengroep is derhalve geïndiceerd.

Een opvallende bevinding van hoofdstuk 6 was dat in de groep patiënten met een verlaagde opnamecapaciteit voor zuurstof, zich geen patiënten bevonden met een mutatie van het BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor type 2) gen. Een mutatie in het BMPR2-gen wordt in een deel van de patiënten met pulmonale arteriële hypertensie gezien en is tevens verantwoordelijk voor de erfelijke vorm van deze aandoening. Afwezigheid van de mutatie in de groep patiënten met een verlaagde opnamecapaciteit voor zuurstof zou verklaard kunnen worden door een verschil in onderliggende vaataandoening tussen BMPR2-mutatie positieve en negatieve patiënten. Om dit goed te kunnen onderzoeken, zijn in **hoofdstuk 7** twee groepen vergeleken die qua leeftijd en geslacht gelijk waren. Zowel in de totale populatie als in de geselecteerde populatie nooit-rokers, werd gezien dat patiënten met een BMPR2-mutatie een betere zuurstof opnamecapaciteit hadden. Dit wijst op een verschil in vaataandoening en zal door middel van pathologisch onderzoek verder dienen te worden geëvalueerd.

Concluderend laat dit proefschrift zien dat zowel de actieve als passieve hartspierfunctie in patiënten met pulmonale arteriële hypertensie van klinisch belang zijn. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of een verbetering van deze hartspierfuncties met behulp van medicijnen zal leiden tot een betere overleving. Daarnaast hebben we, door gebruik te maken van de zuurstof opnamecapaciteit, een groep patiënten kunnen differentiëren met andere karakteristieken en slechter klinisch beloop, die mogelijk niet onder de idiopathische variant van pulmonale arteriële hypertensie vallen. Dit maakt het noodzakelijk deze patiënten in detail verder te vervolgen.



# List of publications

# List of publications

---

- **Function of the Right Ventricle.**  
Trip P, A Vonk Noordegraaf, N Westerhof. Book: *The Right Heart*, Chapter 2, Springer 2014
- **Clinical relevance of right ventricular diastolic stiffness in pulmonary hypertension.**  
Trip P, Rain S, Handoko ML, van der Bruggen CEE, Bogaard HJ, Marcus JT, Boonstra A, Westerhof N, Vonk Noordegraaf A, de Man FS. *Eur Respir J*, in press
- **The right ventricle explains sex differences in survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension.**  
Jacobs W, van de Veerdonk MC, Trip P, de Man F, Heymans MW, Marcus JT, Kawut SM, Bogaard HJ, Boonstra A, Vonk Noordegraaf A. *Chest*. 2014
- **Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension.**  
Rain S, Handoko ML, Trip P, Gan CT, Westerhof N, Stienen GJ, Paulus WJ, Ottenheijm CA, Marcus JT, Dorfmueller P, Guignabert C, Humbert M, Macdonald P, Dos Remedios C, Postmus PE, Saripalli C, Hidalgo CG, Granzier HL, Vonk Noordegraaf A, van der Velden J, de Man FS. *Circulation*. 2013
- **Diffusion capacity and BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension.**  
Trip P, Girerd B, Bogaard HJ, de Man FS, Boonstra A, Garcia G, Humbert M, Montani D, Vonk Noordegraaf A. *Eur Respir J*. 2014
- **Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses.**  
Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, Leter EM, Westerhof N, Grünberg K, Bogaard HJ, Vonk Noordegraaf A. *Eur Respir J*. 2013

- **Accurate assessment of load-independent right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension.**  
Trip P, Kind T, van de Veerdonk MC, Marcus JT, de Man FS, Westerhof N, Vonk Noordegraaf A. *J Heart Lung Transplant*. 2013
- **Cardiopulmonary exercise testing reveals onset of disease and response to treatment in a case of heritable pulmonary arterial hypertension.**  
Trip P, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ. *Pulm Circ*. 2012
- **Author's reply (on cardiopulmonary exercise testing reveals onset of disease and response to treatment in a case of heritable pulmonary arterial hypertension).**  
Trip P, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ. *Pulm Circ*. 2013
- **Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension.**  
Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, Groepenhoff H, Rietema H, Holverda S, Boonstra A, Postmus PE, Westerhof N, Vonk Noordegraaf A. *Chest*. 2012
- **Right atrial pressure affects the interaction between lung mechanics and right ventricular function in spontaneously breathing COPD patients.**  
Boerrigter B, Trip P, Bogaard HJ, Groepenhoff H, Oosterveer F, Westerhof N, Vonk Noordegraaf A. *PLoS One*. 2012
- **Pulmonale hypertensie bij volwassenen in Nederland.**  
Trip P, Boonstra A, en Vonk Noordegraaf A. In: Hart- en vaatziekten in Nederland 2010. Nederlandse Hartstichting.
- **Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2 Mutation in Pulmonary Arterial Hypertension, a view on the Right Ventricle**  
Van der Bruggen CEE, Happé CM, Trip P, Spruijt OA, Rol N, Houweling AC, Girerd B, Dorfmueller P, Mercier O, Humbert M, Handoko ML, van der Velden J, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ, Goumans MJ, de Man FS. *Submitted*





# Curriculum vitae



# Curriculum vitae

---

Pia Trip (1984) was born in Groningen, the Netherlands. After high school graduation at the Scholengemeenschap Winkler Prins in Veendam in 2002, she started with business studies at the Rijksuniversity of Groningen (RUG) as a prelude of Arts & Culture Sciences. Soon, she realized this was not what interested her the most. Because of an interest in the human body, she started with medical school in 2003. She quitted medical school for one year in 2005 and travelled abroad for an internship at an Indian hospital in Tirunelveli, Tamil Nadu, India. In Nepal, she later lanced a project to raise money for hygiene education for a government school in Chitwan. In 2006 she continued medical school. During her internships at the Isala Klinieken in Zwolle she gained a special interest in Pulmonary Medicine, for which she decided to have her final internship in Pulmonary Medicine at the VU University Medical Center, Amsterdam. Combined with an internship in Tropical Medicine in Korogwe, Tanzania. During the last 6 months of medical school she did her scientific research project on cardiac function in COPD patients. Directly after graduation she continued doing research at the VU University Medical Centre, Amsterdam, with the aim to gain more insights into right ventricular & pulmonary physiology in pulmonary hypertension patients. Currently, she is working as a resident at the St. Antonius Hospital in Nieuwegein, as part of her traineeship for Pulmonary Medicine.

Pia Trip (1984) is geboren in Groningen, Nederland. Na het behalen van haar diploma aan de Scholengemeenschap de Winkler Prins in Veendam in 2002, begon ze aan de studie Bedrijfskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen (RUG), om hierna Kunst & Cultuurwetenschappen te kunnen studeren. Al snel bleek dat ze meer geïnteresseerd was in het menselijk lichaam. Daarom startte ze in 2003 met de studie Geneeskunde. Na 2 jaar onderbrak ze tijdelijk de studie om te gaan reizen en om in een buitenlands ziekenhuis stage te lopen. Daarnaast lanceerde ze een project in Nepal voor een hygiëne project op een overheidsschool in Chitwan. In 2006 vervolgde ze de studie Geneeskunde en deed ze haar co-schappen in het UMCG en de Isala Klinieken te Zwolle. Hier ontwikkelde ze een interesse in de Longziekten en organiseerde haar laatste jaar bij de Longziekten in het VU Medisch Centrum te Amsterdam, gecombineerd met een stage Tropengeneeskunde in Korogwe, Tanzania. In het laatste half jaar van haar studie deed ze wetenschappelijk onderzoek naar de hartfunctie in patiënten met chronisch obstructieve longziekten. Na het behalen van haar bul startte ze met haar promotieonderzoek in het VU Medisch Centrum. Per 1 januari 2015 werkt ze als arts in opleiding tot longarts in het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein.



# Dankwoord



# Dankwoord

---

Bedankt! En dit is natuurlijk voor iedereen die de laatste jaren betrokken is geweest in welke vorm dan ook bij mijn leven als promovendus en voor alle pulmonale hypertensie patiënten. Maar kort door de bocht wil ik uiteraard niet gaan, want hieronder volgt waarschijnlijk het meest gelezen hoofdstuk van mijn proefschrift. Op papier bedoel ik dan wel natuurlijk. Want ik wil het belang van de overige hoofdstukken uiteraard niet bagatelliseren. Maar dankzij alle inspanningen van mijn mede-collega's en begeleiders zijn vrijwel alle hoofdstukken inmiddels gepubliceerd en dus digitaal in te zien via pubmed. Het dankwoord neemt dus een bijzondere plek in bij de gedrukte versie van dit proefschrift. En bij dezen grijp ik dit dan ook aan om alle mensen die een bijzondere rol hebben gespeeld de afgelopen jaren tijdens de ontwikkeling van dit proefschrift wat mooie woorden toe te spreken.

Allereerst natuurlijk: Professor A. Vonk Noordegraaf. Beste Anton, we hebben elkaar leren kennen op de afdeling toen ik me nog als coassistent ging verdiepen in de pulmonale hypertensie patiënten. Toen al was je gedrevenheid me opgevallen. Tijdens mijn wetenschappelijke stage kwam ik nog meer in contact met je aanstekelijke enthousiasme en oneindige interesse in de pulmonale en cardiale fysiologie. Dit heeft geleid tot vele vruchtbare discussies op 6D in met name de eerste 2 jaar van mijn promotie en leverde de eerste uitwerkingen van dit proefschrift op. Dit alles was niet zonder strubbelingen, want je bijzonder kritische houding leverde naast goed doordachte artikelen, ook regelmatig vertraging op. Maar mede hierdoor heb ik veel van je kunnen leren en hoop ik ook straks in de kliniek van je kennis en kundigheid veel op te steken!

Professor N. Westerhof. Beste Nico, beste copromotor. Ik ben ontzettend dankbaar voor het feit dat jij mijn copromotor bent. Jij hebt altijd op een zeer prettige manier klaar gestaan voor alle vragen en alle moeilijkheden die er waren. En niet te vergeten alle taartmomenten. Je enthousiasme over alles wat met wetenschap te maken heeft is oneindig, wat maakt dat er geen enkele promovendus is die niet gemotiveerd kan worden door de voor jou gebruikelijke manier van respectvol, enthousiast en nieuwsgierig begeleiden. En dan heb ik het nog niet eens over de zeer uitgebreide ervaring die jij hebt als, ik mag het denk ik niet zeggen, wetenschapper van zeer respectabele leeftijd. Deze ervaring heeft er toe geleid dat je bij grote discussies altijd wist toe te werken naar een consensus of een goed plan op weg naar overeenstemming. En dat is vaak van grote waarde geweest. Ik denk dat de afdeling Longziekten, in het bijzonder alle promovendi, maar op dit moment natuurlijk ik, het uitermate goed getroffen hebben met een persoon zoals jij. Ik wens je nog veel wetenschapsplezier toe!



Dr. F.S. de Man. Beste Frances, wat begon als een tijd met jou als kamergenoot op 6D120, eindigde in een mooie samenwerking met jou als mijn copromotor. Vanaf het moment dat we de kamer gingen delen, was jij altijd betrokken bij alles wat ik deed. Je was kritisch, duidelijk en direct in je manier van begeleiden. Daarnaast was je ook bijzonder toegankelijk en altijd benaderbaar. Dit heeft geleid tot een zeer intensieve samenwerking en vele discussies, wat onmisbaar is geweest voor het uiteindelijke proefschrift. Ik ben je dan ook ontzettend dankbaar voor alle tijd en energie die je in mijn projecten hebt gestoken. Daarnaast vind ik het ook bijzonder dat we naast de professionele relatie die we hadden, we ook leuke dingen buiten het werk hebben kunnen doen en dat ik altijd alles met je heb kunnen delen. Ik kijk uit naar toekomstige high-tea momenten, baksessies en mogelijk ooit nog weer een naaicursus ;) Ik bewonder je discipline en doorzettingsvermogen en wens je al het beste toe in de wetenschap. Als jij niet iemand bent die het ver kan schoppen, dan kan denk ik niemand het. Ik heb bijzonder veel vertrouwen in je kwaliteiten als wetenschapper en niet te vergeten copromotor. Ik ben daarom ook ontzettend trots dat jij mijn copromotor bent!

Dr. H. J. Bogaard. Beste Harm-Jan, ik was al even bezig toen je vanuit Amerika op de afdeling aan de slag ging als longarts en wetenschapper, maar al meteen was je bijzonder betrokken bij alles wat ik deed. Helder & duidelijk, uitermate snel & praktisch en natuurlijk onmisbaar was je commentaar. Tijdens de vele besprekingen toonde je altijd oneindige nieuwsgierigheid en was jij altijd degene die dingen vanuit een ander perspectief kon benaderen. Je was oplettend en essentieel voor de klinische kant van het verhaal. Maar bovenal was je altijd vrolijk, ook bij niet zulke vrolijke resultaten. Met je bijzonder interessante herkenbare lach wist iedereen altijd waar je was. Dank voor je enthousiaste en vrolijke begeleiden! Ik verwacht nog veel van je te kunnen leren in de toekomst!

Beste leden van de leescommissie en promotiecommissie, Prof. dr. Robert Naeije, Prof. dr. Tammo Delhaas, Dr. Joost van den Aardweg, Dr. Marco Post, Dr. Peter Bonta en Dr. Cor Allaart. Hartelijk dank voor de tijd voor het lezen en beoordelen van mijn proefschrift.

Dr. A. Boonstra. Beste Anco, ik was van begin af aan gecharmeerd van de manier waarop je patiënten, maar ook arts-assistenten en promovendi benaderde. Het enthousiasme straalt van je af en met je oneindige praktische instelling blijken dingen mogelijk die anderen bij voorbaat voor onmogelijk houden. In de wetenschap ben je ook altijd geïnteresseerd en over alle lopende studies op de afdeling bijzonder enthousiast. Maar bovenal ben je betrokken bij de patiënten en niet te vergeten de afdeling en haar medewerkers. Ik zie je als een bindende en stimulerende factor. Ik verwacht straks veel gebruik te kunnen maken van jouw ervaring als pulmonale hypertensie specialist!

Beste Esther, dank voor de leuke samenwerking op het gebied van de diffusiecapaciteit! Vanaf het moment dat je bij het project aansloot, gaf je met je enthousiasme extra motivatie en bracht je leuke discussies teweeg. Je bent altijd bijzonder betrokken geweest op alle vlakken en dan was het ook nog eens altijd gezellig! Met jou dronk ik mijn duurste cocktail ooit in Lausanne. Ik ben heel benieuwd naar wat jouw promotie allemaal voor interessants naar boven brengt. Ik verwacht en hoop je in de kliniek weer veelvuldig tegen te komen en verwacht daar dan nog veel van je te kunnen leren!

Beste Tim, wij hebben vele avonden samen achter de MRI-computer doorgebracht. Jij maakte met uiterste zorgvuldigheid de benodigde ventrikelopnames bij vele patiënten. Je bent dus van grote waarde geweest bij de totstandkoming van de studies en het uiteindelijke proefschrift. Dank voor al je hulp en energie!

Beste Frank, zonder jouw inspanningen tijdens alle catheterisaties zou mijn proefschrift zeker niet mogelijk zijn geweest. Jij draagt altijd met onevenaarbaar geduld en zorgvuldigheid zorg voor goede drukcurves, betrouwbare metingen en daarnaast, niet onbelangrijk, ook nog eens voor een comfortabele situatie voor de patiënt. De manier waarop jij omgaat met patiënten en de collegialiteit die je uit naar collega's is denk ik een voorbeeld voor iedereen. Ik werk in de toekomst graag weer met je samen!

Beste Iris en Martha, als pulmonale hypertensie verpleegkundigen zijn jullie ontzettend belangrijk geweest voor onder andere de patiënten administratie. In een volledige database is alles nauwkeurig bijgehouden, wat de basis is geweest voor al het onderzoek wat heeft plaatsgevonden. Het is of zal tevens de voorloper zijn van de vernieuwde database. Dank voor jullie inspanning hiervoor en alle leuke en enthousiaste momenten tijdens mijn promotietijd!

Bart, Gerrina en Frances, beste kamergenoten van 6D120 seizoen 1. Met jullie op de kamer was het een gezellige boel, soms misschien wel te gezellig. Alhoewel dit laatste valt te betwisten als we kijken naar de resultaten die we behaald hebben, 1x copromotor, 2x doctor, 1x bijna doctor. Ik denk dat we het best goed hebben gedaan! Bart, jij was de eerste die promoveerde nadat Frances haar postdoc positie had bemachtigd. Je was natuurlijk eerst begeleider bij mijn wetenschappelijke stage, alweer een eeuwigheid geleden. Super dat je altijd naar mijn vele intelligente, maar vaker niet zo intelligente vragen wilde luisteren. En dat je dit ook met al je geduld bent blijven doen tijdens de eerste periode (totaal onbekend hoe lang) van mijn promotie. Je was altijd bereid om te helpen. Maar bovenal was je altijd meer dan bereid om grappen te maken, mijn fruit of kauwgom op te eten, te borrelen, te interveniëren bij slechte avondbestedingen in Amsterdam en te bowlen. Je wordt wederom mijn collega, straks als ik weer in de kliniek van het VUmc verschijn. Ik kijk uit naar je scherpe grappen!

Justine, Cathelijne & Paul, 6D120 seizoen 2. Na een uitermate geslaagd seizoen 1 van kamer 6D120 leek het nagenoeg onmogelijk om de gezelligheid te evenaren. Maar ik denk dat het bijzonder goed gelukt is! Justine, ondanks dat ik de geluidsknop van de boxen regelmatig moest bijstellen, of je vele patiënten te woord moest staan op je thuiswerkdagen, ik heb met veel plezier bij je op de kamer gezeten. Je was initiatiefnemer voor de leuke sinterklaasavonden en daarnaast een goede host!

Paul, een slow start is wel hoe wij onze kennismaking kunnen noemen. Maar hoe levendig waren de avonden daarna. Toen jij als onderzoeker eindelijk bij de rest van de onderzoekers kwam zitten werd je al snel degene die zorgde voor entertainment, connectie en feestjes. Festivals, feestjes, borrels, weekendjes en diners. Als gangmaker heb jij alles weten te initiëren, organiseren of heb je enthousiast weten te participeren. En naast dit alles ben je ook nog eens extreem gedreven in alles wat je op professioneel vlak doet. Respect voor dat! Op nog vele feestjes, weekendjes en meer!

Onno, Wouter, Mariëlle en Romane. Jullie waren de burens op 6D. Mariëlle, altijd vrolijk en behulpzaam en altijd in voor een lekker drankje op een terras bij congressen. Met veel plezier heb ik met je samengewerkt! Onno, je kwam wat later aanwaaien als nieuwe onderzoeker. Een mooie aanvulling zou ik zeggen, want als groot zangtalent heb je onze gezamenlijke liederen eindelijk goed doen laten klinken. Altijd in voor gezelligheid, een borreltje, een dansje, een weekendje weg, en dus karaoke! De toekomst zal vast nog veel gezelligheid en nachtegaal avonturen brengen! Wouter & Romane, dank voor jullie interesse en gezelligheid tijdens de lunches!

Erik, met m'n entree in de longziekten op het VUmc kwam ik jou tegen. Een leuke, gezellig, prettige, betrokken en sociale collega. Al snel kwamen we erachter dat het ook gezellig was buiten het ziekenhuis, wat weer veel leuke momenten in Barcelona, in Amsterdam en op de bowlingbaan heeft opgeleverd. Jammer natuurlijk dat we geen directe collega's worden! Laten we in ieder geval de bier & bitterbal-, en bowl-momenten erin houden!

Herman, dank voor al het overleg en uitleg. Of het nou om statistiek ging of om fiets- of longfunctietesten. Jij hebt altijd met alle geduld uitgebreide uitleg en adviezen gegeven. Daarnaast hebben we ook een aantal gezellige borrels op de lijst van mooie bijkomstigheden van werken als onderzoeker bij de VU Longziekten staan. Ik hoop dat je veel succes hebt in je nieuwe baan.

Louis, op het laatste moment ben jij je bezig gaan houden met mijn onderzoek. Althans, op een voor mij zichtbare manier. Want achter de schermen heb je natuurlijk al langer mee zitten denken. Leuk om je enthousiasme van dichtbij te hebben gezien en dank voor het kritisch beoordelen van de stukken.

Aniek, na je stage wetenschap heb je nog een tijdje met je enthousiasme meegedraaid op het PH-onderzoeksveld. Je was een gezellige toevoeging! Leuk dat ook jij voor de longziekten hebt gekozen. Hopelijk worden we snel collega's!

Alle andere collega's Silvia, Emmy, Chris, Taco, Gert-Jan, Romane, Nabiel, Yeung-Ying, Patrick, Jasmijn, Tji, Serge, Marieke, dank voor de leuke samenwerking! Anny en Ella, hartelijk dank voor alle organisatorische zaken en de gezellige taartmomenten de afgelopen jaren!

Gerrina & Lonneke, wat begon als een onschuldig reisje road trippin' in the USA, is inmiddels uitgegroeid tot cocktails drinken met my two favorite allies, fully loaded with snacks and supplies. Ideale avondjes optimaal ontspannen met mooie verhalen en goede grappen, die zeker een goede bijdrage hebben geleverd aan mijn welzijn rondom mijn promoveren! Ik verwacht nog vele jaren onze, inmiddels te noemen 'reguliere', cocktailavonden voort te zetten!

Lieve Eva en Francka, als enige van mijn Groningse vrienden zijn jullie achter gebleven in het hoge noorden, maar wat is het toch mooi om zo'n gezellige en goede reden te hebben om terug te komen! Wat begon als tutorgroepje 36 met een paar gezamenlijke feestjes, ging na een (te) lange pauze weer verder met bijzonder interessante nachten in Groningen en niet te vergeten daarbuiten. Inmiddels hebben we ons wat meer ontwikkeld naar het volwassen zijn en zijn onze avonden niet langer oneindig, maar wel nog steeds uitermate gezellig. Leuk dat we allen een ander specialisme zijn gaan doen. Op toekomstige diners en borrelavondjes in het hoge noorden!

Lieve Paula, Linda en Janet, van al mijn vrienden ken ik jullie het langst. Van middelbare school taferelen naar diepe nachten in Groningen en Enschede. Van gezellige dinertjes in Utrecht en Arnhem naar grote levensgebeurtenissen. Ondanks dat jullie je met hele andere onderwerpen bezighouden, en jullie vaak ook in een andere levensfase dan ik verkeren, hebben jullie je altijd geïnteresseerd in mijn werk en dingen daarbuiten. Ik hoop dat we nog lang mooie ervaringen kunnen uitwisselen, opdoen en gezellige diners zullen hebben!

Lieve Inge en Jadzia, we zijn pas in Utrecht vriendinnen geworden. Inge, wat een tumultueus begin van een vriendschap was dat met onze avonturen in de avonduren. Het kon ook niet anders dan dat dit op een gegeven moment is omgebogen naar een serieuzer bestaan. Onze levens zijn totaal anders, maar desondanks is het altijd gezellig en ben je altijd geïnteresseerd. Jadzia, leuk dat je in Utrecht bent komen wonen. Gezelligheid en niet te vergeten je goede kookkunsten, daar hoop ik in de toekomst nog veelvuldig gebruik van te kunnen maken!

Lieve Jytte, wat toch fijn om iemand te hebben die eigenlijk alles doet wat je zelf ook doet! Het begon allemaal in jaar 4 van onze studie, ik denk dat het 'ment to be' wel bij deze ontmoeting past. Na een mooi 5<sup>de</sup> jaar in ons superfijne appartement in Zwolle, zijn we ons allebei gaan vestigen in Utrecht én allebei gaan promoveren. We hebben alle mooie en minder mooie dingen tijdens chille avonden uitgebreid kunnen delen. Daarnaast hebben we onze gemeenschappelijk interesse in de vorm van dans, toneel en eigen creatie van amateurkunst kunnen ontwikkelen. Op naar vele mooie avonden en voorstellingen in Utrecht, Amsterdam of elders. Je bent op vele vlakken een inspiratiebron en altijd een luisterend oor. Super dat je er bent!

Gerrina, dit jaar mag jij mijn paranimf zijn! We zijn begonnen in Barcelona waar je me als toekomstige collega meenam naar de Champagnebar. Dat was echt een fantastisch begin van een aantal mooie jaren. Waar overigens nog geen eind aan is. Op een merkwaardige synchrone manier houden we van veel dezelfde dingen, en belandden we altijd in interessante taferelen. De fabricage van lekkere cocktails behoort tot de structurele overeenkomst in interesses en ik denk dat motorrijden dat zeker ook gaat worden. Met in mijn geheugen gegrift onze road tripjes door uitgestrekte landschappen in Amerika, gevaarlijke nachten in de tent, weekendjes weg en goede cocktailavonden. Je zou bijna vergeten dat we collega's waren en zijn. Leuk dat we in de toekomst collega's zullen blijven! Ik weet zeker dat we voor altijd cocktailvrienden zullen zijn!

Cathelijne, wat had ik zonder jou ontmoeten! Je begon als mijn betaalde student-assistent en belde heel Nederland rond voor de studie van hoofdstuk 6. Daarna ging je verder werken aan een prachtige database, onze eerste grote gezamenlijke hobby. Dat er daarna nog vele gezamenlijke hobby's zouden volgen hadden we denk ik allebei niet verwacht. Maar wat toch ontzettend prachtig hoe wij elkaar zo goed hebben leren kennen de afgelopen jaren. Je bent van onschatbare waarde geweest op al die verschillende verwachte en onverwachte momenten die de revue passeerden. En wat een mooie reisjes hebben we gemaakt! Er is niet veel voor nodig, geef ons een tafel en een cocktail en we zijn de hele avond zoet. Van student, naar collega, naar vriendin en nu ben je ook nog eens mijn paranimf. Ik ben benieuwd wat de toekomst voor ons in petto heeft. Tiet zat voor mooie dingen!

Lieve Kasimir, ik heb je pas leren kennen toen ik al tegen het einde van mijn promotietraject liep. Een bijzondere ontmoeting resulterend in een bewogen jaar. Ik denk dat het maar beter is dat ik je pas toen heb leren kennen, want naast dat je een bijzondere aanvulling was (en bent) op mijn leven, heb je ook zeker je invloed weten uit te oefenen op de laatste loodjes. Die zijn langer blijven staan. Ondanks dit laatste feit, was het een jaar die ik niet had willen missen. Op een mooie toekomst!

Adama, lieve broer, een groot voorbeeld ben jij natuurlijk met je onuitputtelijke doorzettingsvermogen. Jij hebt altijd vol trots gepraat over mij, maar ik denk dat dit juist andersom zou moeten zijn. Je bent bijzonder gedreven en doelgericht. En hoeveel inspanning het ook mag kosten, jij doet het gewoon. Ik kan hier alleen maar een voorbeeld aan nemen.

Robert-Jan, RJ, lieve broer, met je oneindige enthousiasme voor veel, maar met name toerisme, de natuur en politiek, en in iets mindere mate mijn onderzoek, heb je toch altijd een bijzonder zonnige en gezellige sfeer weten te creëren op de familie-momenten. Je bent de entertainer van de familie, en bent een welkome en succesvolle afleiding geweest op die momenten dat ik even niet met onderzoek bezig hoefde te zijn!

Liever zus, Ger, ik denk dat ik van geluk mag spreken dat ik zo'n fijne zus heb als jij! Waren we vroeger rivalen tijdens de verdeling van de taken thuis, nu doen we juist heel veel dingen samen. Al drie mooie reizen hebben we samen gemaakt met prachtige wandeltochten, zoektochten op land/in de zee naar wilde beesten en niet te vergeten gezellige avondjes genietende van wijntjes en meer. Naast deze activiteiten, ben je ook nog eens altijd beschikbaar voor serieuze zaken. Erg belangrijk bij een promotietraject! Op naar een toekomst met nog vele gezamenlijke bezigheden.

Lieve pap en mam, jullie hebben me altijd mijn ding laten doen. Of het nou om een studiepauze ging voor een lange reis of het starten van een promotietraject. Als ik dacht dat het een goed idee was, dan was het een goed idee tot het tegendeel bewezen was. Tijdens mijn promotietraject wisten jullie denk ik op een gegeven moment best waar ik mee bezig was. Maar meer interessant vonden jullie de dingen waarbij jullie zelf ook je steentje konden bijdragen. Pap, leuk dat je mee hebt gedaan als gezond proefpersoon, al zwetende op de fiets. En mam, super dat jij met Mirjam je hebt ingezet (dag én nacht) voor een succesvolle verkoop van soep, tosti's en broodjes knakworst bij Hart voor Longen! Jullie zijn topouders!

