

University of Groningen

New frontiers in bronchoscopic lung volume reduction for the treatment of severe emphysema

Roodenburg, Sharyn Aranka

DOI:

[10.33612/diss.1069446755](https://doi.org/10.33612/diss.1069446755)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2024

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Roodenburg, S. A. (2024). *New frontiers in bronchoscopic lung volume reduction for the treatment of severe emphysema*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.1069446755>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

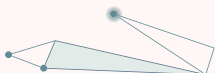
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

APPENDICES



Nederlandse samenvatting
Dankwoord



NEDERLANDSE SAMENVATTING

COPD

COPD staat voor chronic obstructive pulmonary disease, oftewel chronische obstructieve longziekte, een veel voorkomende aandoening met aanzienlijke gevolgen. Ongeveer 550.000 mensen in Nederland hebben COPD, en wereldwijd is het de derde belangrijkste doodsoorzaak. Roken is de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van COPD; meer dan 80% van de COPD-patiënten heeft ooit gerookt. Andere risicofactoren zijn langdurige blootstelling aan andere schadelijke stoffen en gassen, genetische aanleg, eerder doorgemaakte luchtweginfecties of andere longziekten.

Dyspneu, oftewel kortademigheid, is het meest kenmerkende symptoom van COPD. Andere klachten zijn hoesten, slijmproductie, piepende ademhaling en een beklemmend gevoel op de borst. Deze klachten kunnen aanzienlijke gevolgen hebben voor het inspanningsvermogen en het dagelijks functioneren. Daarnaast hebben COPD-patiënten een verhoogd risico op andere gezondheidsproblemen, zoals hart- en vaatziekten, botontkalking, angst/depressie, en ondergewicht. Hierdoor ervaren COPD-patiënten vaak een verminderde kwaliteit van leven.

COPD wordt gekenmerkt door luchtwegobstructie tijdens de uitademing, veroorzaakt door een chronische ontsteking van de luchtwegen (bronchitis) en/of door schade aan en verlies van longblaasjes (emfyseem). De diagnose wordt gesteld met behulp van een longfunctietest, genaamd spirometrie. Deze test meet door een krachtige en snelle uitademing, onder andere, de maximale hoeveelheid lucht die iemand kan uitademen (forced vital capacity, FVC) en de hoeveelheid lucht die er in de eerste seconde wordt uitgeademd (forced expiratory volume in 1 second, FEV1). De verhouding van FEV1 tot FVC wordt gebruikt om te bepalen of er sprake is van luchtwegobstructie. Indien dit het geval is, wordt de FEV1 waarde gebruikt om de ernst (het stadium) van COPD vast te stellen.

Naast luchtwegobstructie kan er bij COPD ook hyperinflatie van de longen optreden. Dit wordt vooral gezien bij patiënten waarbij emfyseem op de voorgrond staat. Hyperinflatie betekent dat er na de uitademing te veel lucht in de longen achterblijft, waardoor het effectieve longvolume dat gebruikt kan worden voor de gaswisseling afneemt. Wanneer hyperinflatie optreedt in rust spreken we van statische hyperinflatie. Hyperinflatie kan ook alleen optreden tijdens lichamelijke inspanning. De verhoogde ademhalingsfrequentie tijdens lichamelijke inspanning zorgt ervoor dat er minder tijd overblijft om uit te ademen. Op een bepaald moment is er onvoldoende tijd over om volledig uit te ademen, waardoor de lucht die achterblijft in de longen verder toeneemt. Dit fenomeen wordt dynamische hyperinflatie genoemd. De mate van hyperinflatie is bij COPD-patiënten met een ernstige luchtwegobstructie vaak sterker gerelateerd aan de ervaren klachten en afname van het inspanningsvermogen dan de ernst van de luchtwegobstructie. Longvolumes kunnen worden gemeten met behulp van een bodybox. De belangrijkste waardes voor het vaststellen

van hyperinflatie zijn het totale longvolume (total lung capacity, TLC), het residuaal volume (residual volume, RV), en de verhouding van het RV tot het TLC (RV/TLC ratio), waarbij het residuaal volume de hoeveelheid lucht is die er in de longen achterblijft na een volledige uitademing. Wanneer er sprake is van hyperinflatie is er een toename zichtbaar in het totale longvolume, maar vooral in het residuaal volume.

COPD is niet te genezen, maar er zijn wel verschillende behandelopties. Een essentiële stap is stoppen met roken om verdere longschade te voorkomen. Andere mogelijke behandelingen zijn medicatie, zoals luchtwegverwijders en ontstekingsremmers, fysiotherapie, longrevalidatie en zuurstoftherapie. Aangezien COPD een heterogene ziekte is dient de behandeling te worden afgestemd op de belangrijkste kenmerken en symptomen van het individu door middel van zogenoemde behandelbare eigenschappen (treatable traits). De aanwezigheid van ernstige hyperinflatie is ook een van die behandelbare eigenschappen.

Longvolumereductie behandelingen

Voor een selecte groep van COPD-patiënten, waarbij de ziekte wordt gekenmerkt door uitgesproken emfyseem en ernstige statische hyperinflatie, kan longvolume reductie een waardevolle behandelmogelijkheid zijn. Longvolumereductie behandelingen zijn erop gericht om de hoeveelheid hyperinflatie aanzienlijk te verminderen en daarmee de longfunctie en het inspanningsvermogen te verhogen en de kwaliteit van leven te verbeteren. Daarnaast zijn er ook aanwijzingen dat longvolumereductie behandelingen kunnen bijdragen aan een verlenging van de levensverwachting.

De eerst ontwikkelde benadering was longvolumereductie uitgevoerd doormiddel van een operatie (longvolumereductie chirurgie). Hierbij worden operatief delen longweefsel verwijderd die het meest zijn aangedaan door emfyseem. Bronchoscopische longvolumereductie methodes werden nadien ontwikkeld als minder invasief alternatief voor longvolumereductie chirurgie. Hierbij wordt doormiddel van een bronchoscoop – een soepele slang met een werkkanaal en aan het uiteinde een camera – de behandeling uitgevoerd. Er zijn verschillende bronchoscopische longvolumereductie behandelingen ontwikkeld, waarvan de behandeling met eenrichtingsventielen (one-way endobronchial valves) veruit het meest is onderzocht en in Nederland, sinds 2017, ook wordt vergoed door de zorgverzekeraar. Naast eenrichtingsventielen is de behandeling met coils ook uitgebreid onderzocht.

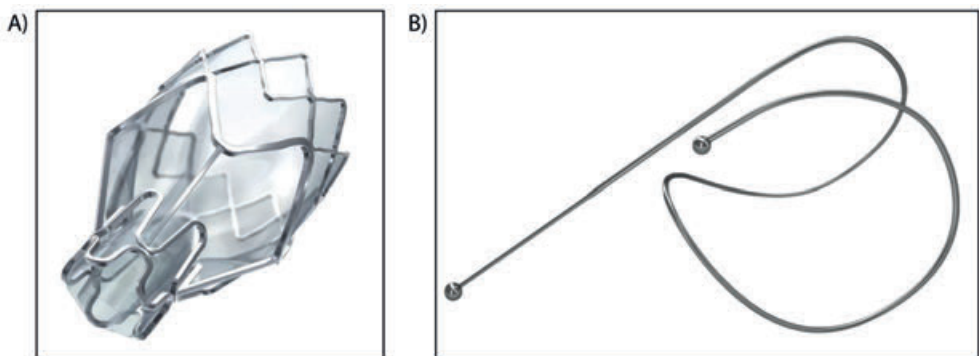
Eenrichtingsventielen (one-way endobronchial valves)

De behandeling met eenrichtingsventielen (figuur 1A) is ontwikkeld om het effect van longvolumereductie chirurgie na te bootsen. Het doel van de behandeling is om de longkwab die het meest is aangedaan door het emfyseem volledig te laten samenvallen (wat een atelectase wordt genoemd). Om dit effect te bereiken worden er ventielen geplaatst in alle luchtwegen van de te behandelen longkwab. Door het eenrichtingsmechanisme van het ventiel kan de lucht tijdens de uitademing de behandelde longkwab verlaten, maar wordt

de toevoer van lucht tijdens de inademing geblokkeerd, waardoor de longkwab uiteindelijk leegloopt en samenvalt (atelectase van de behandelde longkwab). Voor deze behandeling is het essentieel dat er geen collaterale ventilatie is tussen de behandelde en de aanliggende longkwab, door de aanwezigheid van (nagenoeg) complete fissuren. Fissuren zijn de grenzen tussen de verschillen longkwabben en zijn niet bij ieder individu compleet aangelegd. In dat geval kan er lucht vanuit de aanliggende longkwab naar de behandelde longkwab stromen (collaterale ventilatie) waardoor er geen complete atelectase zal optreden en de behandeling met eenrichtingsventielen niet effectief is. Daarnaast zijn er nog andere criteria waaraan een patiënt moet voldoen om in aanmerking te komen voor de behandeling, zoals uitgesproken hyperinflatie en een hoge symptoomlast en een laag inspanningsvermogen ondanks optimale behandeling. Klinische studies hebben aangetoond dat behandeling met eenrichtingsventielen significante en langdurige verbeteringen in longfunctie, inspanningsvermogen en kwaliteit van leven kunnen opleveren.

Longvolumereductie coils

Een alternatief voor behandeling met ventielen zijn longvolume reductie coils (figuur 1B). Dit zijn spoelvormige implantaten gemaakt van geheugen metaal. Voor deze behandeling is de afwezigheid van collaterale ventilatie niet van belang. De coils worden geïmplanteerd in alle luchtwegen van twee longkwabben. Het exacte werkingsmechanisme van de coils is niet bekend, maar is waarschijnlijk tweeledig: afname van het longvolume door het samendrukken van longweefsel en het herstellen van enige elastische capaciteit van de longen. Klinisch onderzoek heeft laten zien dat behandeling met coils een positief effect heeft op de longfunctie en kwaliteit van leven, en in minder mate ook op het inspanningsvermogen. Echter is de mate van de verbetering zeer variabel tussen patiënten. Helaas is er enkele jaren geleden, door de fabrikant, voor gekozen om te stoppen met de productie van de coils, waardoor de behandeling niet meer beschikbaar is. Deze productiestop in combinatie met de potentie van de behandeling heeft gezorgd voor de ontwikkeling van meerdere nieuwere generatie coils. Toekomstig onderzoek is nodig om de veiligheid en effectiviteit van deze behandeling te onderzoeken.



Figuur 1. Longvolume reductie devices. A) eenrichtingsventiel and B) longvolumereductie coil

DIT PROEFSCHRIFT

Het doel van dit proefschrift is de kennis over bronchoscopische longvolumereductie te vergroten op verschillende vlakken. Van het verbeteren van patiënt selectie, het uitbreiden van de kennis over granulatieweefsel vorming na behandeling, en het onderzoeken van een behandeling met een nieuwe generatie coil. Het doel is om daarmee de effectiviteit van de behandeling met ventielen te verbeteren en te verlengen, en om de therapeutische mogelijkheden te vergroten voor patiënten met ernstig emfyseem. Hieronder worden de studies in dit proefschrift samengevat.

Anesthesie tijdens bronchoscopische longvolumereductie procedures

Voor het uitvoeren van bronchoscopische longvolumereductie procedures moet de patiënt voldoende gesedeerd zijn, zowel voor het comfort van de patiënt tijdens de procedure als voor het uitvoeren van de behandeling. In **hoofdstuk 2** hebben we onderzocht hoe de anesthesie tijdens bronchoscopische longvolumereductieprocedures in ons ziekenhuis werd uitgevoerd en welke complicaties werden waargenomen. We vonden dat de meeste procedures onder algehele narcose met endotracheale intubatie worden uitgevoerd en dat hypotensie (een lage bloeddruk) tijdens de narcose de meest voorkomende complicatie was. Op basis van onze resultaten concludeerde we dat algehele narcose goed wordt verdragen door patiënten met ernstig COPD als er voldoende tijd is om volledig uit te ademen. Belangrijke overwegingen hiervoor zijn het instellen van een lage ademhalingsfrequentie, een laag teugvolume en een hoge inspiratie-expiratieverhouding.

Beoordeling van hyperinflatie

Voor het beoordelen van de hyperinflatie worden de longvolumes die worden gemeten in de bodybox vergeleken met een referentiewaarde: de waarde die bij een individu zonder longziekten gemeten zou worden. Deze referentiewaarde wordt bepaald vanuit een formule waarbij met meerdere kenmerken, zoals sekse, leeftijd en lengte, rekening wordt gehouden. Er zijn meerdere formules bekend, maar lange tijd werd in Nederland de EGKS (Europese gemeenschap voor kolen en staal) formule gebruikt. Vanaf 2021 is er een nieuwe formule (GLI: Global Lung Initiative) beschikbaar die nu als nieuwe standaard wordt gezien. In **hoofdstuk 3** hebben wij de referentiewaardes voor residuaal volume afgeleid van deze formules met elkaar vergeleken. Hierbij werd gevonden dat de GLI-referentiewaarde consistent lager is voor individuen met een gemiddelde of beneden gemiddelde lengte (163cm voor vrouwen en 177cm voor mannen). Dit laat zien dat dezelfde absolute waarde bij hetzelfde individu voor een andere gestandaardiseerde waarde zorgt, waar in de klinische praktijk rekening mee gehouden moet worden. Daarnaast hebben wij een nieuwe GLI-richtwaarde voor residuaal volume voorgesteld waarbij patiënten 'voldoende' hyperinflatie hebben om eventueel in aanmerking te komen voor bronchoscopische longvolume reductie wat een z-score van 2,9 of hoger bleek te zijn. Deze z-score is een accuraat alternatief voor de veelgebruikte EGKS-richtwaarde van 175% van voorspeld.

Voorspeller van respons op behandeling met eenrichtingsventielen

In **hoofdstuk 4** hebben we de langetermijnoverleving na behandeling met eenrichtingsventielen onderzocht in 428 patiënten, en vonden een mediane overleving van 8,2 jaar na behandeling. Daarnaast hebben we onderzocht of patiënten die klinisch significante verbeterde na de behandeling ('responders') een overlevingsvoordeel hadden ten opzichte van 'non-responders.' Hierbij toonde we aan dat patiënten die geassocieerd konden worden als 'responders' op basis van hun verbetering in het inspanningsvermogen, gemeten door middel van een 6 minuten looptest, of op basis van de verbetering in kwaliteit van leven, gemeten met een vragenlijst (St. George's respiratory questionnaire), een overlevingsvoordeel hadden ten opzichte van de 'non-responders'.

In **hoofdstuk 5** hebben we onderzocht hoe de mate van heterogeniteit van het emfyseem (het verschil in destructie van het longweefsel tussen de behandelde en de aanliggende, niet behandelde, longkwab) de response op behandeling met ventielen beïnvloedt. We toonde aan dat een hogere mate van heterogeniteit, dus een groter verschil in de ernst van aantasting van het longweefsel door emfyseem, geassocieerd is met meer uitgesproken verbeteringen in longfunctie, inspanningsvermogen en kwaliteit van leven. Echter is het niet zo dat patiënten waarbij dit verschil klein(er) is, en die dus een meer homogene verdeling van het emfyseem hebben, niet profiteren van de behandeling. Op basis van onze resultaten concludeerde we dat de mate van heterogeniteit van het emfyseem dus niet moet worden gebruikt als strikt selectie criterium, maar dat het moet worden gewogen in de context van alle criteria die response kunnen beïnvloeden.

Ondanks strikte patiëntselectie en een technisch succesvolle procedure zijn er nog altijd patiënten waarbij geen verbetering wordt gezien na behandeling met ventielen. In **hoofdstuk 6** hebben wij een clusteranalyse gedaan met als doel om de verschillen en overeenkomsten tussen 'responders' en 'non-responders' te evalueren. Er werden drie verschillende clusters geïdentificeerd: een 'non-responder' cluster en twee 'responder' clusters. Het meest uitgesproken verschil tussen het 'non-responder' cluster en de 'responder' clusters werd gezien in de kenmerken van de behandelde longkwab. Het grootste verschil tussen de twee 'responder' clusters werd gezien in de ernst van het COPD. Deze bevindingen suggereren dat de eigenschappen van de behandelkwab het belangrijkste zijn voor het positieve effect van de behandeling met ventielen. Dit benadrukt het belang van de CT-scan en het kwantificeren daarvan.

Revisie bronchoscopie, granulatie weefsel en het vrijkomen van nikkel

Na de behandeling met ventielen kan er in sommige gevallen opnieuw een bronchoscopie nodig zijn (revisie bronchoscopie). Bijvoorbeeld als de positieve effecten na de behandeling zijn verdwenen of wanneer er klachten optreden, zoals bloed ophoesten (hemoptoë). In **hoofdstuk 7** hebben wij geëvalueerd hoe vaak een revisie bronchoscopie nodig was en wat de indicaties, bevindingen en uitkomsten waren. Aan de hand van de gegevens van 179 patiënten die in ons ziekenhuis zijn behandeld, konden wij vaststellen dat 41% van

deze patiënten minstens één revisie bronchoscopie heeft ondergaan na de behandeling met ventielen. In de meeste gevallen werd de revisie bronchoscopie gedaan vanwege het verlies of een significante afname van het behandeldeffect. In de meeste gevallen werd granulatieweefsel geobserveerd en werden één of meerdere ventielen vervangen. In 13% van de patiënten moesten de ventielen definitief verwijderd worden. Deze bevindingen laten zien dat de vorming van granulatieweefsel na behandeling met ventielen één van de belangrijkste redenen is voor afname van het behandeldeffect en dit benadrukt de noodzaak om meer van het fenomeen en de risicofactoren te begrijpen.

In **hoofdstuk 8** hebben wij doormiddel van het doorzoeken van de beschikbare literatuur geprobeerd om de risicofactoren te identificeren voor de vorming van granulatieweefsel na het plaatsen van longimplantaten, zoals eenrichtingsventielen en luchtwegstents.. Ondanks het beperkte onderzoek dat er naar dit onderwerp is gedaan, worden een aantal risicofactoren gesuggereerd zoals weefselschade door de implantatieprocedure, de aanwezigheid van micro-organismen, implantaat-gerelateerde factoren zoals het materiaal, het ontwerp of de afmetingen ten opzichte van de diameter van de luchtweg, en patiënt-gerelateerde factoren zoals genetische gevoeligheid, de aanwezigheid van andere aandoeningen, en medicatiegebruik.

Naar aanleiding van de bevindingen in hoofdstuk 8 hebben wij in **hoofdstuk 9** geëvalueerd of het plaatsen van de onjuiste maat ventielen ten opzichte van de luchtwegdiameter een risicofactor is voor het ontstaan van granulatieweefsel. We hebben de afmetingen van 449 geïmplanteerde ventielen, in 188 patiënten, vergeleken met de diameter van de luchtweg waar ze in geïmplanteerd zijn. De diameter van de luchtweg werd gemeten op de CT-scan van voor de behandeling. We vonden dat 52% van de geïmplanteerde ventielen te groot waren ten opzichte van de luchtweg waar ze in geplaatst waren. Desondanks werden er geen significante verschillen gevonden tussen het aantal te grootte ventielen in patiënten waarbij granulatieweefsel werd waargenomen en patiënten waarbij geen granulatieweefsel werd waargenomen of die geen revisie bronchoscopie hebben ondergaan. Dus wij konden niet aantonen dat het implanteren van te grote ventielen een risicofactor is voor het ontstaan van granulatieweefsel.

De eenrichtingsventielen zijn gemaakt van een nikkel-titanium frame omgeven door een siliconen laag. Vele mensen hebben een overgevoeligheid voor nikkel. In **hoofdstuk 10** hebben wij onderzocht of de ventielen nikkel afgeven aan het omliggende longweefsel. Dit hebben wij onderzocht door de nikkelconcentratie te meten in operatief verwijderd longweefsel van een patiënt die eerder behandeld was met ventielen en in een controle patiënt die nooit enig longimplantaat heeft gehad. Daarnaast hebben wij de gevonden concentraties ook vergeleken met nikkelconcentraties in longweefsel die wij in de literatuur konden vinden. Onze analyse liet zien dat er geen significant verschil was tussen de nikkelconcentratie in het longweefsel aan de patiënt die ooit behandeld is geweest en de controle patiënt. Daarnaast kwamen deze concentraties ook overeen met wat er in de literatuur werd gevonden. Dit

DANKWOORD

“Find a group of people who challenge and inspire you, spend a lot of time with them, and it will change your life.”

Amy Poehler

En dan nu voor het afsluitende, maar waarschijnlijk meest gelezen, hoofdstuk van een proefschrift: het dankwoord. In 2020 verruilde ik ‘de grote stad’ Amsterdam voor Groningen, een stad die voor veel Randstedelingen aan het einde van de wereld lijkt te liggen. De eerste maand bracht ik door in een leegstaand huis met alleen een matras op de grond, omdat mijn woning toch nog niet klaar bleek te zijn. Net toen ik enigszins begon te settelen, sloeg een nieuw virus toe, welke leidde tot lockdowns en avondklokken. Toch was mijn tijd in Groningen vooral een hele leuke periode, waar ik enorm veel plezier had in het onderzoek doen, ik mijn liefde voor hardlopen ontdekte (bedankt lockdowns), en helaas minder tijd op de racefiets doorbracht dan gedacht (sorry Dirk-Jan, ik weet dat het bezitten van een racefiets een van de hoofdredenen was om me aan te nemen ;)). Deze tijd zou niet hetzelfde zijn geweest zonder alle geweldige mensen die ik in Groningen heb leren kennen en de vrienden en familie die de moeite namen om langs te komen en daar wil ik jullie dan ook voor bedanken!

Daarnaast zijn er een aantal mensen die ik in het speciaal wil bedanken voor de totstandkoming van dit proefschrift.

Allereerst de **patiënten** die hebben deelgenomen aan de onderzoeken beschreven in dit proefschrift en degene die hun gegevens beschikbaar hebben gesteld voor wetenschappelijk onderzoek. In het bijzonder wil ik mijn dank uitspreken voor de patiënten die hebben deelgenomen aan de EFFORT trial. Jullie bereidheid om mee te doen aan het onderzoek met een (voor een deel) nieuwe behandeling is van onschatbare waarde.

Speciale dank gaat ook uit naar mijn promotieteam: Dirk-Jan, Karin en Jorine.

Beste **Dirk-Jan**, zonder jouw aanstekelijke enthousiasme voor het onderzoek had ik waarschijnlijk nooit de stap gezet om voor een promotietraject naar Groningen te verhuizen, maar ik had geen betere keuze kunnen maken. Ik wil je bedanken voor je enorme betrokkenheid en interesse bij alles wat mij bezighield, zowel binnen mijn promotietraject als daarbuiten. Je deur stond (en staat) altijd open om iets te vragen, te bespreken of om van gedachten te wisselen. Ik bewonder hoe je het werk als longarts, onderzoeker en in het begin als opleider en nu als afdelingshoofd, ogenschijnlijk moeiteloos combineert waarbij je altijd positief en optimistisch weet te blijven, ook als dingen niet lopen zoals verwacht. Zonder jouw steun, vertrouwen en alle positieve woorden was dit promotietraject nooit zo soepel verlopen.

Beste **Karin**, bij aanvang van mijn promotietraject was jij mijn enige co-promotor en vanaf dag 1 heb je ervoor gezorgd dat ik mij thuis heb gevoeld, door je enorme interesse en betrokkenheid. Het is bewonderingswaardig hoe jij je altijd inzet voor de patiënten en probeert alles zo goed mogelijk voor ze te regelen. Daarnaast ben je ook de drijvende kracht achter alle leuke etentjes en activiteiten die we met het bronchoscopisch interventiecentrum hebben ondernomen.

Beste **Jorine**, dat jij in de loop van mijn promotietraject mijn tweede co-promotor bent geworden is niet meer dan logisch gezien je enorme betrokkenheid bij bijna iedere publicatie in dit proefschrift. Je staat altijd voor iedereen klaar en je hulp bij statistische en onderzoeksgelateerde vragen is onmisbaar. Naast onze gemeenschappelijke liefde voor getallen en statistiek vonden we elkaar ook in het sporten. Van vele rondjes hardlopen, af en toe een rondje fietsen en het samen volgen van een triathlon cursus. Als klap op de vuurpijl werden we uiteindelijk ook nog bijna burens wat resulteerde in een co-ouderschap van onze gemeenschappelijke grasmaaier Gerry. Ik wil je heel erg bedanken voor alles wat je voor mij hebt betekend, mijn tijd in Groningen was niet hetzelfde geweest zonder jou.

Het team van het **bronchoscopisch interventiecentrum** (BIC-team): Dirk-Jan, Karin, Jorine, Marlies, David, Daan, Gea, Sonja, Marieke, Jens, Else, Alice en, voor een kortere periode, Stephanie en Christelle. Wat was het een fijn om in zo'n leuk team te mogen werken. Bedankt voor alle jullie hulp met het onderzoek, de gezelligheid tijdens de BIC-uitjes, etentjes, borrels en congressen. **Marlies** en **David**, toen ik begon waren jullie beiden naast jullie werk als longarts bezig met een promotietraject. Ondertussen zijn jullie gepromoveerd en heb ik jullie proefschriften en promoties als inspiratie kunnen gebruiken. Bedankt voor de samenwerking en jullie hulp zowel met het onderzoek als in de kliniek. **Daan**, jij staat in het lab misschien iets verder van het BIC-team af, maar toch hebben wij tijdens mijn promotietraject veel samen gewerkt, waar ook meerdere artikelen uit zijn gekomen. Ik heb veel geleerd van je feedback en je manier van schrijven, waar ik altijd een beetje jaloers op ben geweest. **Gea**, als secretaresse van het BIC-team ben jij echt onmisbaar! Bedankt voor al je inplanwerk, de last-minute wijzigingen en niet te vergeten de heerlijke monchou taart. **Sonja**, jouw rustige en vriendelijke benadering zorgde ervoor dat de, door vele patiënten, gevreesde longfunctieonderzoeken toch een stuk dragelijker werden.

Graag bedank ik **Prof. Dr. Huib Kerstjens**, **Prof. Dr. Lowie Vanfleteren** en **Prof. Dr. Jouke Annema** voor de beoordeling van dit proefschrift. Huib, ik was de eerste promovenda van Dirk-Jan waarvan jij niet ook een van de (co-)promotoren was. Toch ben je altijd erg betrokken en geïnteresseerd geweest en daar wil ik je graag voor bedanken.

I would like to thank all the **co-authors** for contributing to the manuscripts in this thesis.

Mijn promotietijd was niet half zo leuk geweest zonder mijn fantastische kamergenoten: **Marieke**, **Judith**, **Heleen**, **Jens**, **Else** en **Christelle**. Bedankt voor de ontelbare gezellige

koffiemomentjes, eerst bij de Groene Planeet en toen de inflatie echt toe begon te slaan met onze eigen brouwsels, alle hulp, het luisterend oor als er weer eens iets niet helemaal ging zoals gehoopt en niet te vergeten de enorme hoeveelheid (nutteloze) feitjes die vooral van Jens mij heeft bijgebracht. Zo zal ik voor altijd weten van welk dier je nooit de lever moet opeten.

Lieve **Marieke** en **Judith**, vanaf de dag dat ik begon zaten jullie al achterin ons kamertje. Officieel was het geschikt voor 2 personen, maar ach, met z'n zessen past ook prima, al kwam dat de klimaatbeheersing niet helemaal ten goede. Jullie vertelde mij over jullie zo genoemde 'huilhoekje'. Maar niets bleek minder waar, want het werd vooral de hoek waarin we uren hebben gekletst, waarna de lunch dan toch maar achter de computer gegeten moest worden, omdat er anders echt te weinig werd gewerkt. Waar jullie beide vertelde over jullie zwangerschap, die bij elk een totaal andere uitwerking bleek te hebben op de koffieconsumptie. Waar we lief en leed hebben kunnen delen en waar Marieke ons er maar weer eens aan herinnerde dat een promotietraject 'een grote cursus omgaan met teleurstellingen' is. Maar ook buiten de werkkamer hebben we veel leuke tijden beleefd. Zo was Marieke degene die mij als eerste op sleeptouw nam toen ik nog niemand kende in Groningen met etentjes, borrels en rondjes op de racefiets en was een borrel altijd een stuk minder gezellig als Judith er niet was. Bedankt voor de afgelopen jaren en dat jullie mijn paranimfen willen zijn. Op nog vele borrels en etentjes in Groningen, Zwolle, Utrecht of waar dan ook!

Alle andere klinische promovendi: **Susan, Tessa, Pauline, Fenneke, Benthe, Lisa, Renzo** en **Tim**. Ik wil jullie bedanken voor alle gezelligheid en hulp de afgelopen jaren.

Ik wil de **longartsen en arts-assistenten van het UMCG** bedanken voor de prettige samenwerking zowel voor het onderzoek als in de kliniek en voor de gezelligheid tijdens de borrels in DOT en op congressen. Jullie zijn een ontzettend fijn team, waar ik veel van heb geleerd.

Ik wil mijn **oud-collega's van het Spaarne Gasthuis** bedanken voor de fijne tijd die ik daar heb gehad als ANIOS. Door de tijd bij jullie was ik er snel van overtuigd dat longziekten het vakgebied is waarin ik mij verder wilde ontwikkelen, waar dit proefschrift het eindresultaat van is.

De **longartsen, arts-assistenten en andere collega's van het Erasmus MC** wil ik bedanken voor de warme ontvangst bij mijn nieuwe baan.

Lieve **vrienden** en **familie**. Bedankt voor jullie support en belangstelling, maar nog belangrijker voor de nodige ontspanning naast het werk. Ik waardeer het dat vele van jullie de moeite hebben genomen mijn in Groningen op te komen zoeken en dat er altijd een (lucht)bed of bank klaarstond waar ik een nachtje op mocht logeren.

Daarnaast ben ik ook dankbaar voor de vriendschappen die in Groningen zijn ontstaan en de leuke tijden op de tennis- of padelbaan, tijdens spelletjes avonden, of tijdens een avondje borrelen.

Lieve **pap, mam** en **Rudy**. Bedankt dat jullie er altijd voor mij zijn geweest en dat jullie me altijd steunen in alles wat ik doe. Pap, bedankt voor de wekelijkse belletjes om even bij te praten en je grenzeloze interesse in mijn onderzoek. Mam en Rudy, bedankt dat jullie mij altijd steunen in mijn keuzes, ook als dit betekent dat ik hiervoor verhuis naar een Nederlandse stad die bijna niet verder weg van jullie huis had kunnen zijn. Jullie huis voelt altijd als een warm thuis, waar Rudy ervoor zorgt dat er altijd lekker eten klaarstaat.

Lieve **Geert**, de laatste jaren van mijn promotie waren toch een stuk leuker dankzij jou. Bedankt voor de ontelbare ritjes tussen Utrecht en Groningen, je onuitputtelijke geduld en altijd postieve instelling. Je steun tijdens en na mijn promotietraject is van onschatbare waarde.

Heel erg bedankt!

Sharyn

