

University of Groningen

An orchestra in need of a conductor

Doesburg, Frank

DOI:
[10.33612/diss.165632361](https://doi.org/10.33612/diss.165632361)

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:
2021

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

Citation for published version (APA):

Doesburg, F. (2021). *An orchestra in need of a conductor: challenges and opportunities in multi-infusion therapy*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.
<https://doi.org/10.33612/diss.165632361>

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.

CHAPTER 9

Nederlandse samenvatting

List of definitions

List of abbreviations

List of publications

About the author

Dankwoord

Nederlandse samenvatting

Intraveneuze medicatietoediening (IV therapie) is een van de meest voorkomende behandelmethoden voor kritisch zieke patiënten. Ondanks dat IV therapie veel wordt toegepast, zijn er veel risico's aan verbonden vanwege de kans op fouten en complicaties in alle stadia van de uitvoering. Op de intensive care (IC) nemen deze risico's toe met het aantal IV toegediende geneesmiddelen. Verbeteringen in de IV therapie hebben invloed op de behandeling van patiënten wereldwijd. Het doel van dit proefschrift is het exploreren van de diverse mogelijkheden tot verbetering van IV therapie. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen samengevat.

Uitdagingen

Flebitis (aderontsteking) is een van de meest voorkomende complicaties van IV therapie. Het vaststellen van flebitis op de IC wordt bemoeilijkt omdat de huidige standaard van visuele beoordeling niet ontworpen is voor de IC. In **hoofdstuk 2** onderzochten we of infrarood (IR) thermografie gebruikt kan worden om objectief flebitis vast te stellen bij IC patiënten. Een groter temperatuurverschil tussen de insteekplaats van een perifere veneuze katheter (PVK) en een nabijgelegen referentiepunt gemeten met IR thermografie was geassocieerd met een vroeg stadium van flebitis. We vonden ook dat de verblijfsduur van de PVK een voorspellende waarde had voor het optreden van flebitis. De ligduur van patiënten op de IC is over het algemeen vrij kort en daarmee ook de verblijfsduur van de PVK. Dit verklaart waarom we vooral flebitis in een vroeg stadium zijn tegengekomen in deze studie. Het gebruik van IR thermografie voor de detectie van flebitis moet verder worden onderzocht op de algemene verpleegafdeling, aangezien verder gevorderde flebitis daar waarschijnlijk vaker voorkomt dan op de IC.

In hoofdstuk 3 onderzochten we de uitdagingen van multi-infusie voor de ziekenhuisfarmacie. Accurate informatie over de in vitro verenigbaarheid van IV medicatie is essentieel voor een veilige toediening. In **hoofdstuk 3A** vonden we dat de procedures voor het onderhoud van monografieën in handboeken parenteralia, die belangrijke geneesmiddel informatie voor klinische toepassingen bevatten, veelal hetzelfde zijn in verschillende Nederlandse ziekenhuisapotheken. Het gevolg hiervan is dat Nederlandse ziekenhuizen vaak vergelijkbare, maar toch eigen handboeken parenteralia onderhouden. De hoofdstukken in zo'n handboek parenteralia bevatten vaak gegevens over Y-site verenigbaarheid van IV geneesmiddelen. Het bijwerken van Y-site verenigbaarheden gaat echter moeizaam en er wordt geen gebruik gemaakt van een geschikt datamodel om verenigbaarheidsrelaties op te slaan. We vonden dat in de meeste gevallen verenigbaarheden niet frequent worden bijgewerkt en soms helemaal niet. Dit leidt tot grote verschillen in welke verenigbaarheden vermeld zijn in verschillende monografieën van hetzelfde geneesmiddel. We raden dan ook aan om de mogelijkheid van een landelijk handboek parenteralia te onderzoeken, aangezien dit mogelijk de onderhoudslast verlaagt en de kwaliteit van de inhoud bevordert.

Verenigbaarhedenonderzoek levert essentiële input voor handboeken parenteralia. Echter, een standaardmethode om verenigbaarheden vast te stellen ontbreekt momenteel. In **hoofdstuk 3B** ontwikkelden we een verbeterde procedure om Y-site verenigbaarheden vast te stellen die specifiek gericht is op omstan-

digheden op de IC. Volgens deze procedure is een combinatie van geneesmiddelen verenigbaar als deze geen reactie laat zien bij zowel een visuele als een kwantitatieve test. Bij deze laatste test wordt gebruik gemaakt van High Performance Liquid Chromatography-Diode Array Detection (HPLC-DAD). Beide analyses werden gedaan bij zowel 20°C als 37°C om de omgevingstemperatuur en de temperatuur nabij de patiënt te simuleren. Hoewel we in staat waren de verenigbaarheden van de meeste geneesmiddelparen te bepalen, konden niet alle verenigbaarheden met HPLC-DAD vastgesteld worden. Voor deze geneesmiddelparen moet worden gezocht naar een andere geschikte kwantitatieve analysemethode.

Het aantal beschikbare lumens is een belangrijke beperking binnen multi-infusie. Om het gebruik van een enkel lumen te optimaliseren kan een separatorvloeistof worden toegediend tussen twee onverenigbare geneesmiddelen. Het is opmerkelijk dat er vrijwel geen empirische gegevens beschikbaar zijn over de hoeveelheid separatorvloeistof die nodig is voor deze gangbare procedure. In **hoofdstuk 4** vonden we als vuistregel, dat tweemaal het zogeheten priming volume nodig is om te spoelen tussen twee onverenigbare geneesmiddelen.

Kansen

Binnen multi-infusie ontstaan er nieuwe mogelijkheden wanneer we het infuus-systeem als een geheel beschouwen in plaats van als een verzameling individuele pompen. In **hoofdstuk 5** ontwikkelden we een centrale gebruikersinterface die verpleegkundigen in staat stelt meerdere infuuspompen aan te sturen en te monitoren. De gebruiksvriendelijkheid van deze nieuwe gebruikersinterface werd vervolgens vergeleken met die van een aantal individuele infuuspompen waar verpleegkundigen dagelijks mee werken. Ook al waren verpleegkundigen experts in het gebruik van deze conventionele pompenopstelling, toch ze voerden opdrachten net zo snel uit met de nieuwe gebruikersinterface na een zeer korte trainingsperiode. Er werden ook minder fouten gemaakt met de nieuwe gebruikersinterface. De fouten die werden gemaakt met de conventionele opstelling kwamen vooral voor bij specifieke taken met een contra-intuïtieve workflow.

Centrale aansturing van meerdere infuuspompen creëert nieuwe mogelijkheden voor de slimme samenwerking tussen infuuspompen. Wanneer we de centrale aansturing uit hoofdstuk 5 combineren met de flushmethode uit hoofdstuk 4, wordt het mogelijk om automatisch meerdere onverenigbare geneesmiddeloplossingen door een enkel lumen toe te dienen die worden gescheiden door een separatorvloeistof. Bij deze zogenaamde multiplex-infusie maken we gebruik van het feit dat de intraveneuze toediening van veel geneesmiddelen kan worden onderbroken zonder dat dit ten koste gaat van hun werkzaamheid. In **hoofdstuk 6** ontwikkelden en evalueerden we een multiplex algoritme dat diverse geneesmiddel-specifieke vereisten (o.a. verenigbaarheden, maximale interruptietijd en snelheid) in acht neemt en vervolgens een multiplex toedieningsschema berekent dat aan deze eisen voldoet. We simuleerden de prestaties van dit algoritme aan de hand van een grote database met IC medicatiegiften waarbij het benodigde aantal lumens werd bepaald. In bijna alle gevallen bleek een triple-lumen centrale lijn voldoende te zijn wanneer multiplex infusie werd toegepast.

In **hoofdstuk 7** combineerden we de druksignalen van meerdere infuuspompen om co-occlusies te detecteren. We ontwikkelden twee nieuwe algoritmen waarmee individuele pompen occlusies aanzienlijk sneller konden detecteren dan met gangbare druklimiet-algoritmes. Een derde detectiealgoritme werd vervolgens gekoppeld aan deze algoritmes om co-occlusies met andere pompen te detecteren. Dit was mogelijk door de druksignalen van meerdere pompen te correleren nadat een van beide pompen bij zichzelf een occlusie had vastgesteld. Wanneer de druksignalen van twee pompen gelijktijdig toenemen, is er waarschijnlijk een occlusie aanwezig is in een stuk van de infuuslijn die wordt gedeeld door deze pompen. Zulke informatie zou kunnen worden gebruikt om verpleegkundigen te helpen sneller de locatie van een occlusie te vinden en de occlusie vervolgens snel te kunnen verhelpen.

List of definitions

3L-CVC	A central venous catheter containing three lumens, therefore allowing for three separate flows of solutions into a central vein.
Administration lumen	A hollow tube that allows for the delivery of a solution into the bloodstream of a patient. A CVC or PICC may have multiple lumens.
Administration schedule	Time-based schedule of intravenous administrations.
Central venous catheter (CVC)	IV catheter consisting of one or more administration lumens, positioned in a central vein, allowing the continuous administration of concentrated or otherwise potentially damaging solutions.
Delta lumens, ΔL	Difference in lumens required between conventional administration and a multiplex administration schedule.
EDF scheduling	A scheduling algorithm that prioritizes tasks with the nearest deadline.
Flushing	The administration of a fluid in order to clear the dead space of intravenous (IV) tubing and catheters of its content.
Flushing volume	The volume of fluid required to successfully perform flushing.
Hyperperiod	Least common multiple all packet periods allocated to a single administration lumen.
Infusion packet	Specified volume of a single solution or combination of compatible solutions that are administered simultaneously through the same administration lumen in a multiplex administration schedule.
Intravenous (IV) therapy	The process of infusion of fluids into a vein of a patient.
Intravenous fluid	A fluid that is administered intravenously.
Locking procedure	The practice of filling a catheter with a fluid for a period of time when the catheter is not used. Locking is performed to prevent catheter occlusion and thrombus formation and to reduce bacterial colonization.
Maximal interruption time	Maximally allowable time between two administrations of the same packet that does not compromise the therapeutic effectiveness of any of the drugs in the packet.
Multiplex infusion system	A centralized control system that controls multiple infusion pumps and allows for alternated administration of otherwise incompatible drugs through a single IV lumen.

Packet duration	Time required for the administration of a single infusion packet.
Packet period	Time frame in which the administration of a packet is guaranteed by earliest deadline first scheduling
Peripheral catheter	Single lumen intravenous catheter that is placed in a peripheral vein, which allows for the administration of solutions into the bloodstream of a patient.
Peripheral vein	Any vein not belonging to the major veins of the thorax or abdomen.
PICC	Peripherally inserted central catheter: a long intravenous catheter inserted in a peripheral vein but with the tip positioned in a large central vein
Priming volume	The volume of fluid required to fill the IV tubing ensuring all air is removed from the tubing.
Separator fluid	Intravenous (IV) solution used to separate two incompatible packets from each other.
Separator fluid volume	Volume required to sufficiently minimize contact between the constituents of two incompatible packets separated by this separator fluid.
Shared infusion tubing	The distal part of IV tubing terminating in an administration lumen, shared by and accessible to all solutions administered through this lumen.
Shared infusion volume	Volume of the shared infusion tubing.
Solution	Intravenous fluid that may contain one or more drugs.
Syringe pump	A mechanical device used for the administration of infusion fluid to a patient by gradually displacing the plunger of a syringe by direct mechanical force. Typically delivers flows between 0.1 and 100 ml/h.
Tubing	The collection of IV tubes and extension sets that connect an IV bag or syringe(s) to the patient's IV access.
Utility	Value that reflects the fraction of processing time required by a set of tasks.
Volumetric pump	Infusion pump designed to deliver moderate to large infusion flows (i.e. 5 to 999 ml/hour).

List of abbreviations

BMI	Body mass index
$BT_{1/2}$	Half-life of the biological effect
CI	Confidence interval
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRF	Case report form
CVC	Central venous catheter
CVP	Central venous pressure
D_{drugs_i}	Duration of the drug administration within Packet i
D_i	Duration of Packet i, including the administration of drugs and separator fluid
dL or ΔL	Difference in IV lumens required by multiplex and conventional procedure.
D_{sep_i}	Duration of the administration of a separator fluid that is part of packet i
Delta T or ΔT	Temperature difference between an insertion site and a nearby proximal reference point on the same extremity.
EDF	Earliest deadline first
EY	Eosin yellow solution
G5	Glucose 5% solution
ICU	Intensive care unit
IR	Infrared
IQR	Interquartile range
IV	Intravenous
L_{CONV}	Number of lumens required in a conventional administration schedule
L_{MX}	Number of lumens required in a multiplex administration schedule
MB	Methylene blue solution
MX-IS	Multiplex infusion system
nm	Nanometer
NS	Normal saline, i.e. NaCl 0.9%
P(t)	Pressure as a function of time
PD	Pharmacodynamic(s)

P_i	Period of packet i
PK	Pharmacokinetic(s)
PVC	Peripheral venous catheter
$Q(t)$	Flow rate as a function of time
Q_{\max}	The maximally allowable (bolus) administration rate in mg/min
SFV_x/SIV	Ratio of SFV_x and the shared infusion volume
SD	Standard deviation
SF	Separator fluid
SFV	Separator fluid volume
SFV_x	Separator fluid volume required to clear the IV tubing of solution X
SIV	Shared infusion volume
T_{iMax}	Maximal interruption time
U_i	Utility of packet i
UV-Vis	Ultraviolet – visible light
VIP-score	Visual infusion phlebitis-score

List of publications

Doesburg, F., Dieperink, W. & Nijsten, M. W. N. An analysis of IV tubing in an intensive care unit. Is there room for improvement? *Intensive Care Medicine Experimental* **vol. 3**, (2015). [abstract]

Doesburg, F., Middendorp, D., Bult, W., Touw, D. J. & Nijsten, M. W. Separator fluid volume requirements in multi-infusion settings. *Intensive Care Medicine Experimental* **vol. 5**, 44 (2017). [abstract]

Doesburg, F., Cnossen, F., Dieperink, W., Bult, W., De Smet, A.M.G.A., Touw, D.J., Nijsten, M.W. Improved usability of a multi-infusion setup using a centralized control interface: A task-based usability test. *PLoS One* **12**, e0183104 (2017).

Doesburg, F., Smit, J.M., Paans, W., Onrust, M., Nijsten, M.W., Dieperink, W. Use of infrared thermography in the detection of superficial phlebitis in adult intensive care unit patients: A prospective single-center observational study. *PLoS One* **14**, e0213754 (2019).

Cottin, P., Guerrini, A., Doesburg, F. & Nijsten, M. W. System for providing multiple infusions to a patient. 1–34 (2019). [patent]

Posma, R.A., Venema, L.H., Huijink, T.M., Westerkamp, A.C., Wessels, A.M.A., De Vries, N.J., Doesburg, F., Roggeveld, J., Ottens, P.J., Touw, D.J., Nijsten, M.W., Leuvenink, H.G.D. Increasing metformin concentrations and its excretion in both rat and porcine ex vivo normothermic kidney perfusion model. *BMJ Open Diabetes Res. Care* **8**, e000816 (2020).

Doesburg, F., Middendorp, D., Dieperink, W., Bult, W., Nijsten, M.W., Touw, D.J. Quantitative assessment of required separator fluid volume in multi-infusion settings. *J. Vasc. Access* **21**, 6 (2020) doi:10.1177/1129729820917262.

Doesburg, F., Oelen, R., Renes, M.H., Bult, W., Touw, D.J., Nijsten, M.W. Towards more efficient use of intravenous lumens in multi-infusion settings: development and evaluation of a multiplex infusion scheduling algorithm. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* **20**, 206 (2020).

Cox, E.G.M., Dieperink, W., Wiersema, R., Doesburg, F., Van der Meulen, I., Paans, W. Temporal artery temperature measurements versus bladder temperature in critically ill patients, a prospective observational study. *PLoS One* **15**, e0241846 (2020).

Submitted

Doesburg, F., Annema, P.A., Renes, M.H., Nijsten, M.W., Bult, W., Touw, D.J. (submitted). Development of a systematic procedure for Y-site compatibility analysis of intravenous drugs used in the intensive care unit.

Doesburg, F., Bos, J.M., Van der Veen, K., Nijsten, M.W., Bult, W., Touw, D.J. (submitted). A survey of practices related to drug monographs in parenteral drug guides in the Netherlands.

Doesburg, F., Oelen, R., Renes, M.H., Gomes Laurengo, P.M., Touw, D.J., Nijsten, M.W. (submitted). Multi-infusion with integrated multiple pressure sensing allows earlier detection of line occlusions.

About the author

Frank Doesburg was born on December 5th, 1988 in Hardegarijp, the Netherlands. In 2007 he graduated from the Piter Jelles Montessori in Leeuwarden and started his bachelor studies in Artificial Intelligence at the University of Groningen. He subsequently started his master studies in Human-Machine Communication, during which he commenced a research internship at the department of Critical Care of the University Medical Center Groningen (UMCG). During this time Frank started his research on multiplex infusion, which was supervised by dr. Maarten Nijsten.

After completing his master's in 2013, Frank was able to continue his research project with support from the department of Medical Technology. In the following years multiple grant applications were written, and some were awarded. In the meantime Frank also started an app development company together with his brother and two friends. A collaboration with Fresenius Kabi followed that allowed him to start his PhD work in 2016.

Although the PhD work was initially focused on multiplex infusion, several spin-off projects emerged over time that broadened the scope of the PhD. These included an ongoing effort to study drug compatibilities at the department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, a programming course for students in Medicine, and a digital drug compatibility chart that is currently in use at the UMCG department of Critical Care. At present, he continues to work at the UMCG. Frank is married to Inge, and together they have a daughter named Nine.

Dankwoord

Wat ooit begon als een afstudeerstage, groeide uit tot een multidisciplinair onderzoeksproject waar de afgelopen jaren een grote groep studenten, onderzoekers, artsen en verpleegkundigen aan heeft bijgedragen. Zonder hen was dit proefschrift nooit tot stand gekomen. Daarom wil ik bij dezen iedereen bedanken voor hun steun, inzet en interesse. Een aantal personen wil ik in het bijzonder noemen.

Allereerst **dr. M.W.N. Nijsten**; beste Maarten, onze samenwerking begon toen ik onder jouw begeleiding met mijn afstudeerproject over multiplex infusie startte. Toen ik was afgestudeerd, ontbraken echter de financiële middelen om er een promotietraject van te maken. Gelukkig vonden we de afdeling Medische Technologie bereid om te helpen en na vele gesprekken met de industrie (en de daaraan gekoppelde reizen naar Duitsland en Frankrijk) was mijn promotietraject een feit. Ik wil je allereerst enorm bedanken voor alle tijd en energie die je hebt besteed om dit mogelijk te maken. Daarnaast heb ik veel van je geleerd als mijn promotor. Vooral je kritische manier van denken en het vermogen om creatief problemen op te lossen, zullen me bijblijven. Bedankt voor alles!

Prof. dr. D.J. Touw; beste Daan, als tweede promotor vertegenwoordigde jij de farmaceutische kant van mijn promotietraject. Je eindeloze stroom aan ideeën vormde diverse afstudeerprojecten voor de studenten farmacie die we samen hebben begeleid. Die projecten waren niet alleen erg waardevol voor mijn onderzoek, maar ik heb daardoor ook veel geleerd over jullie mooie vakgebied!

Dr. W. Bult; beste Wouter, ik kan me niet voorstellen dat ik een enthousiastere copromotor had kunnen vinden! In je eigen woorden: gewoon ge-ni-aal. Dat je naast een enorme dosis vakinhoudelijke kennis ook beschikt over een indrukwekkende collectie grappige plaatjes, was zeker mooi meegenomen.

Prof. dr. A.M.G.A. de Smet; beste Anne Marie, je bent vanwege je vertrek naar Utrecht maar kort mijn promotor geweest, maar in die tijd heb je er altijd op toegezien dat mijn onderzoek op schema bleef. Het belang van een goede planning is blijven hangen, wat er voor heeft gezorgd dat mijn proefschrift ondanks een baby en een pandemie op tijd af is gekomen.

De beoordelingscommissie bestaande uit **prof. dr. A.F. Bos**, **prof. dr. M.M.R.F. Struys** en **prof. dr. E.L. Swart** wil ik hartelijk bedanken voor het beoordelen van mijn proefschrift.

Dr. F. Cnossen; beste Fokie, dit project startte bij jou toen ik als afstudeerder bij je aanklopte. Al gauw zaten we regelmatig bij **Koos van Ringelenstein** aan tafel. Ik wil jullie beide bedanken voor jullie aanhoudende interesse in dit project en in mij als persoon.

Het was zeker niet vanzelfsprekend dat dit promotietraject van de grond kwam. Daarom wil ik graag **Johan de Jong** en **Fokke Boorsma** hartelijk bedanken voor hun onmisbare rol in het opstarten van dit project.

Dr. W. Dieperink; beste Wim, ook jij was vanaf het begin betrokken bij mijn project. Bedankt voor alle ondersteuning, de mooie verhalen en de vele gezellige etentjes over de afgelopen jaren. Ik zal de ontruimingsoefening op de IC nooit vergeten!

During my time as a PhD-student I have had the pleasure to collaborate with **Pauline Cottin** and **Emeric Mermet** at Fresenius Kabi in Brézins. I have thoroughly enjoyed the various visits to France and I also learnt a lot about medical device development. Thank you both!

Alle studenten die ik heb mogen begeleiden; jullie werk was onmisbaar voor het slagen van dit project. **Roy Oelen**, **Daniek Middendorp**, **Kirsten van der Veen** en **Pieter Annema**, hopelijk zijn jullie net zo trots als ik om als coauteurs het resultaat van jullie harde werk op papier te zien. Ik wil ook **Maurits Renes**, **Wim Dieperink**, **Marisa Onrust**, **Jacqueline Bos**, **Joya Smit**, **Volter Paans**, **Fokie Cnossen**, **Anne Marie de Smet** en **Pedro Lourenço** bedanken voor hun belangrijke bijdragen aan de diverse hoofdstukken in dit proefschrift.

Alle leden van de Connaisseurs du Croquette: **Albêrt Heesink**, **Albertha de Jonge**, **Alice van Iersel**, **Arezo Shajiei**, **Elza van den Berg**, **Hester Tamminga**, **Jannie Wolterman**, **Lara Zwakman-Hessels**, **Laurens Reinke**, **Marisa Onrust**, **Rene Pasma**, **Renske Wiersema**, **Rianne Hindriks**, **Ruben Eck** en **Wim Dieperink**. Ik heb erg genoten van ons wekelijkse krokettenritueel. De **Happy Corner** moet als onze hofleverancier ook zeker genoemd worden!

Alle **(research)verpleegkundigen**, bedankt dat jullie altijd bereid waren om als klankbord of als proefpersoon op te treden. Mijn voormalige kamergenote **Arezo**, bedankt voor de gezelligheid, alle weetjes over Iran en 's werelds beste kalkoenimitatie. **Bart**, ik heb nooit zo veel chocolademelk gedronken als in de tijd dat wij kamergenoten waren! Dank voor de goede gesprekken en alle funk-muziek. **Rene**, dank voor alle kwaliteitskoffie, de foute hitjes, Vindi-feitjes en de escalaties. Het is erg stil zonder jou op de kamer!

Sommige mensen zijn niet in een categorie te plaatsen, maar moet zeker genoemd worden: **Janneke**, bedankt voor de gezellige gesprekken en de bergen ontbijtkoek! **Johan Praamstra**, bedankt voor het reanimeren van al die infuus-pompen!

Polke, als we niet samen muziek maken, dan vinden we wel een terras om te zitten. Bedankt voor alle broodnodige afleiding.

Als ik iets van mijn werk mee naar huis nam, dan waren het wel **Laurens Reinke** en **Lara 'Amadeus' Zwakman-Hessels**. Laurens, wij leerden elkaar kennen toen we beide in de flexruimte naast de IC afstudeerden en we uit culinaire interesse de Connaisseurs du Croquette oprichtten. Lara, toen wij elkaar ontmoetten dacht ik dat je voor de gelegenheid parfum op had gedaan, maar het bleek toch echt een veel te geurige kamerplant te zijn. Het is een klein wonder dat we überhaupt woorden op papier hebben weten te krijgen toen we eenmaal met z'n drieën een kantoor deelden. De afgelopen jaren hebben jullie een grote rol in mijn leven gespeeld en ik ben dan ook trots dat jullie op deze dag als mijn

paranimfen naast mij staan. Jullie aanhang in de vorm van **Lisette** en **Rick** kreeg ik er trouwens net zo vanzelfsprekend bij als spaarzegels bij de boodschappen. Lis, nu heb ik eindelijk ook een boek! Ik heb een bruin vermoeden dat er wat minder poepgrapjes in voorkomen dan je had gehoopt. Luitenant ter Zee der 2e klasse Rick, laten we gauw de frituur aanzetten als de Lara van huis is!

Mijn schoonfamilie wil ik bedanken voor alle aanmoediging. **Peter**, wat ontzettend leuk dat je gaat opponeren!

Mijn broer **Tom** en mijn zusje **Inge**, wie had gedacht dat al die discussies aan de keukentafel stiekem een voorbereiding waren op vandaag? Laten we snel weer een broer-broer-zus borrel doen. **Nynke**, binnen de familie hoor je allang bij het meubilair, maar het is altijd leuk je erbij te hebben! **Joost**, het is weer tijd om een nieuw biertje te brouwen! Mijn lieve **ouders**, jullie hebben me altijd laten weten dat jullie trots op me zijn. Bedankt voor jullie niet-aflatende steun en aanmoediging.

Lieve **Nine**, je was nog niet eens geboren toen ik startte met mijn promotietraject, maar toch is het meest significante verschil aan jou toe te schrijven. Daarom draag ik dit proefschrift op aan jou. Dank je wel voor alle afleiding in deze gekke tijd. Ik geniet enorm van het met jou wandelen, spelen en zien hoe je je ontwikkelt. Ik hoop dat je snel het 'oude normaal' mag meemaken en dat je je leven lang gelukkig en nieuwsgierig blijft.

En dan die andere vrouw in mijn leven: lieve **Inge**, wat ben ik trots op ons! Ook jij hebt de start van mijn promotietraject niet meegekregen, maar dat we samen het einde ervan mogen vieren is eigenlijk veel leuker. Dank je wel dat je er altijd voor me bent in perioden van drukte, tijdens pandemieën en ook nog ondanks een stortvloed aan slechte woordgrappen van mijn kant. Door jou en Nine weet ik wat er belangrijk is in het leven. We hebben de afgelopen jaren al zo veel mooie dingen meegemaakt, ik kijk uit naar wat de toekomst ons brengt!

