

VU Research Portal

Exercise training, Beta-blocker treatment and Muscle function in Pulmonary Arterial Hypertension

de Man, F.S.

2010

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

de Man, F. S. (2010). *Exercise training, Beta-blocker treatment and Muscle function in Pulmonary Arterial Hypertension*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

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

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Dankwoord



Lieve collega's, patiënten, familie, vrienden en geïnteresseerden

Het proefschrift is af!!! Met heel veel plezier heb ik de afgelopen 4 jaar gewerkt aan dit proefschrift, en ik moet eerlijk bekennen dat ik het stiekem een beetje jammer vind dat deze periode nu definitief is afgesloten. Tijdens mijn promotie heb ik heel veel mensen leren kennen en met vele mensen samengewerkt wat uiteindelijk heeft geresulteerd in dit proefschrift. En daarvoor wil ik iedereen van harte bedanken en een aantal mensen in het bijzonder.

Allereerst wil ik de Pulmonale Hypertensie (PH) patiënten die mee hebben gewerkt aan de trainingsstudie bedanken. Al die testen die jullie hebben moeten ondergaan voor mijn studie, deden jullie altijd zonder problemen. Bij sommigen mocht ik zelfs een biopsie van de bovenbeenspier nemen. Zonder jullie was dit artikel nooit zo mooi geworden. Ik heb echt diepe bewondering voor de manier waarop jullie in het leven staan!

Beste prof. dr. Piet Postmus, mijn promotor. Heel erg bedankt voor het vertrouwen dat u me heeft gegeven om te promoveren. U heeft me altijd de ruimte gegeven om me verder te verdiepen, de opleiding epidemiologie, de vele congressen die ik mocht bezoeken, en de cursus Frans als voorbereiding voor mijn post-doc onderzoek. We spraken elkaar niet vaak, maar uw commentaar en vooruitziende blik waren goud waard!

Mijn co-promotoren, Willem van der Laarse en Anton Vonk-Noordegraaf. Beste Willem, dank je wel voor je steun en begeleiding van de afgelopen jaren. We waren het niet altijd met elkaar eens, maar kwamen er uiteindelijk altijd wel weer uit. Beste Anton, Tji heeft je al een keer genomineerd tot wetenschappelijke vader en daar wil ik me graag bij aansluiten. Als stagiaire ben ik bij je begonnen en heb je me laten zien hoe bijzonder patiënten met PH zijn. Sindsdien wist ik dat dit is waarom ik medische biologie ben gaan studeren. Ik hoop dat we nog lang onderzoek samen zullen doen naar PH, en dat we uiteindelijk nieuwe behandelingsstrategieën kunnen ontwikkelen om de levensverwachting van deze patiënten te verbeteren. In het bijzonder wil ik je bedanken voor de steun die je me hebt gegeven om beurzen te gaan schrijven waardoor ik nu de mogelijkheid heb om me verder te verdiepen in de pathofysiologie van PH bij Marc Humbert en Saadia Eddahibi in Parijs.

Mijn onofficiële promotor, prof. Nico Westerhof. Beste Nico, een paar jaar geleden kwam je het onderzoeksteam versterken. Dank je wel voor alle discussies die we hebben gehad, en dat je me vaak steunde met de wetenschappelijke argumentaties waar we vaak de klinische argumentatie van Anton en Louis probeerde te ontcrachten! En in het bijzonder wil ik je bedanken voor de laatste paar weken dat je me bleef steunen met onze "onmogelijke" planning die we uiteindelijk ruimschoots hebben gehaald. Ik hoop dat ik in de toekomst nog vaak bij je terecht kan voor het discussiëren over nieuwe ideeën.

Beste prof. dr. Walter Paulus, u was de promotor van Louis, en daardoor heb ik samen met Louis vaak met u kunnen overleggen over het exercise en bètablokker manuscript. Ik heb altijd genoten van deze besprekingen. Soms waren we wel ongerust als we een mail kregen dat er een aantal "wolfsklauwen" in ons manuscript zaten, maar na een bespreking met u hadden we altijd een oplossing hiervoor. Dank u wel voor alle hulp en adviezen de afgelopen jaren!

Beste Jolanda van der Velden, in de tijd dat jij in London zat, verkregen Louis en ik de belangrijke resultaten van de exercise studie. Het enthousiasme van jou over de data en alle hulp die je met hebt gegeven om de effecten op myofilament niveau te ontrafelen heb ik heel erg gewaardeerd en heeft geresulteerd in een mooi hoofdstuk in dit boekje wat we hopelijk met de titine data tot een mooi artikel kunnen brengen. Ik hoop dat we in de toekomst nog heel veel kunnen samen werken en kijk uit naar ons titine project. Nu duimen dat het astma fonds ons de beurs toewijst...

Beste Coen Ottenheijm, al tijdens mijn studie heb ik gekeken naar morfologische ademhalingspier veranderingen in PH, maar miste de kennis om de functionele consequenties te bestuderen. Maar toen jij naar de fysiologie kwam, hoopte ik dat we dit samen zouden kunnen opzetten. Gelukkig zag jij dit ook zitten en hebben we nu een heel mooi paper liggen. Je hebt me heel veel kennis bijgebracht over het diafragma en onze werkbesprekingen waren altijd heel erg gezellig maar soms ook onmogelijk vanwege de slappe lach (maar je lokte deze ook steeds uit!). Ook al ben je mijn directe concurrent, ik hoop dat je de astma fonds krijgt voor het diafragma project en dat we in de toekomst nog vaak zullen samenwerken!

Cher prof. dr. Marc Humbert et dr. Saadia Eddahibi, je vous remercie cordialement pour avoir voulu me supporter pendant les dernières années et pour la merveilleuse possibilité de travailler avec vous à Paris.

Prof. dr. Richard Dekhuijzen, Prof. dr. Peter Sterk, Prof. dr. Walter Paulus en dr. Jolanda van der Velden dank jullie wel voor het deelnemen in de lees- en promotie commissie! Dr. Coen Ottenheijm, Prof. dr. Marc Humbert and Prof. dr. Robert Naeije, thank you for taking part in the defence committee.

Voor de klinische trainingsstudie hebben we met meerdere revalidatie centra samengewerkt. Ik wil alle fysiotherapeuten die de trainingen hebben begeleid heel erg bedanken. Ook de revalidatie- en longartsen (Janny Abbink, Hans Grotjohan en Ralph Koppers) dank jullie wel voor het vertrouwen in dit project! In het bijzonder wil ik Alex van 't Hul bedanken. Als student heb ik samen met jou een pilot studie gedaan waarbij we de effecten van training in 5 patiënten met PH hebben bestudeerd. Daarna heb je ook nog tijdens je nieuwe baan in Breda meegewerkt aan de uiteindelijke trainingsstudie. Dank je wel!

Beste Anco Boonstra, dank je wel voor je enthousiasme voor de trainingsstudie en de inclusie van een groot deel van de patiënten. En natuurlijk bedankt voor de leuke longziekten uitjes bij jullie thuis in Wateren.

Beste Harm-Jan, je hebt me heel veel geholpen bij de opzet van de klinische trainingsstudie. Samen hebben we gelukkig Anton weten overtuigen van het nut van quadriceps biopten wat het uiteindelijke stuk veel meer inzicht heeft gegeven. Daarna heb je in het lab van prof. dr. Voelkel onderzoek gedaan en zijn we elkaar een beetje uit het oog verloren. Ik hoop dat als ik weer terug kom uit Parijs, we leuke studies samen kunnen opzetten naar de precieze werking van bètablokkers in PH.

Beste Herman, Patrick, Jamshid en Gwenda, dank jullie wel voor jullie hulp bij de spirometrie en inspanningstesten. Ik weet dat onze planningen soms onmogelijk waren, maar toch is het altijd goed gegaan!

Beste Jos Twisk, dank je wel voor je hulp bij de statistische analyses en de enthousiaste colleges tijdens de opleiding epidemiologie.

Beste René, bedankt voor je hulp bij de immunofluorescentie voor de trainingsstudies!

De PH-verpleegkundigen, Frank Oosterveer, Martha Wagenaar en Iris van der Mark-Gobielje dank voor jullie praktische hulp tijdens de trainingsstudie! Frank, ik heb onze gesprekken over onderzoek, het werk en privé altijd heel erg gewaardeerd. Heb heel veel respect hoe je met de PH patiënten om gaat en altijd voor ze klaar staat. Je bent echt onmisbaar in het PH team!

Dear prof. Henk Granzier, thank you for your help with the asthma foundation proposal and the titin experiments you are currently working on for the exercise training, diaphragm and bisoprolol study. I hope we can continue our collaboration in the future.

Beste Jeroen van Hees, dank je wel voor de moleculaire analyses die je hebt uitgevoerd voor de diafragma studie.

Tijdens mijn promotie heb ik vele verschillende kamergenootjes gehad. Ik ben begonnen in 7C5 samen met Serge en Heleen. Serge, wat mis ik die fruithapjes die je altijd tussen de middag maakte voor Heleen en mij! Na een jaar zijn we verhuist naar 7B92, waar we met alle onderzoekers samen in een kamer zaten. Bas, Bart, Hes, Serge en Heleen dank voor de gezellige tijd! Denk nog vaak terug aan alle propjes die door de lucht vlogen! Joline, Marieke en Heleen dank jullie wel voor de meiden avondjes, als iedereen straks weer terug is in Nederland moeten we snel weer afspreken! Jullie heel veel succes met het afronden van jullie proefschrift. Nabil, we hadden heel vaak aan het einde van de dag hele leuke discussies over nieuwe studies en hopelijk kunnen we ooit nog samen het zuurstof en NO verhaal opschrijven! Heel veel succes met het afronden van je proefschrift en sterkte met je opleiding tot chirurg. Romane, dank je wel voor al je hulp met het Frans en heel veel succes met je promotie en co-schappen! Gert-Jan, Taco en (sinds kort) Mariëlle, de imaging groep, heel veel succes met promoveren! Bart en Erik, jullie brachten weer gezelligheid op de kamer met jullie vrijdagmiddag borrels. Succes met promoveren en de meidenjacht! En dan de collega's die niet in 7B92 zaten. Tji, bij jou ben ik begonnen als student en we zijn samen nog naar het Chest congres geweest in Montréal. Door Louis, heb ik jou en Mieke ook persoonlijk leren kennen. Heel veel succes met je opleiding en we moeten snel weer eens afspreken met zijn viertjes! Jan-Willem, jij was mijn voorganger als secretaris van de PH-werkgroep en ik heb veel van je geleerd. Ik kon altijd bij je terecht als ik technische problemen had of mijn filmpjes weer eens niet wilde werken in powerpoint. Jammer genoeg ben je niet verder gegaan met onderzoek in PH, maar ik wens je heel veel succes bij Involvation. De pre-klinische PH groep, Koen, Ingrid en Louis, we hebben lang met zijn viertjes hard gewerkt om het pre-klinische onderzoek op te zetten in het lab. Koen, dank je wel voor alle kopjes koffie als het even weer tegen zat. Ingrid, dank je wel voor al je hulp met de dieren en in het lab. Ik hoop dat we in de

toekomst nog veel samen kunnen werken. Door Louis en jij kunnen we nu zo goed de ratten hemodynamisch karakteriseren waarmee we zeker de komende jaren uit de voeten kunnen. Sylvia, dank je wel voor je hulp bij de immunofluorescentie en Dorien heel veel succes met het valideren van de myoglobine. Yeun Ying, jij kwam later bij onze pre-klinische groep en stortte je op de hypoxie theorie. Heb bewondering hoe je het PH PET onderzoek hebt weten op te zetten. Heel veel succes met schrijven!

De Leden van de PH-werkgroep van de afdelingen longziekten, cardiologie, fysica, fysiologie dank jullie wel voor jullie commentaar op de studies! In het bijzonder de afdeling pathologie: Katrien Grünberg, bedankt voor de hulp bij de quantificatie van de longremodeling, en Hans Niessen bedankt voor de hulp bij de inflammatie kleuringen en de diafragma studie!

De cardiomyocyt groep, Jolanda, Ger, Nicky, Nazha, Viola, Sabine, Paul en Ruud bedankt dat ik bij jullie werkbesprekingen mocht aansluiten! Ger dank je wel voor je suggesties voor het diafragma manuscript en je scherpe vragen tijdens de werkbespreking. Nicky bedankt voor al de cellen die je voor me hebt gemeten! Nazha en Viola bedankt dat ik altijd bij jullie terecht kon over ProQ en blot vragen! Paul bedankt voor je hulp bij het figuur, hij is mooi geworden hè? Ruud dank je wel voor de gels die je hebt gedraaid voor de diafragma studie.

De secretaresses van de afdeling Longziekten en Fysiologie: Anny, Aimee en later ook Anneke, dank jullie wel voor jullie hulp bij alle praktische zaken omtrent de promotie!!!

Kakkhee, Ronald, Cora, Melanie, Esther, Lonneke, Christien, Jurjan, Geerten, Wineke, Lynda, Jaqueline, Regis, Ed, Caro-Lynn, Everaldo, Duncan, Hans en alle andere collega's van de fysiologie dank jullie wel voor de gezelligheid en collegialiteit!

Alle stafartsen, arts-assistenten en verpleegkundigen van de afdeling Longziekten. Dank jullie wel voor de commentaren op mijn presentaties en de gezelligheid!

Al mijn studenten: Maaïke, Mujiba, Floor, Chris en Joris, dank jullie wel voor jullie hulp.

Mijn studie vrienden, Cindy, Natalee, Imke, Richard, Jolle Mijs, Femke en Jelle, sorry dat ik jullie de afgelopen jaren zo heb verwaarloosd! Ik beloof beterschap als ik weer terug ben uit Parijs.

Mijn paranimfen, Charissa van den Brom en Gerrina Ruiter. Lieve Charissa, je bent een bijzondere collega, maar ook goede vriendin van me. De afgelopen vier jaar heb je veel meegemaakt en het zat allemaal niet altijd mee. Toch bleef je altijd goede moed houden. Samen met Rob en Louis hebben we veel leuke avondjes gehad en hoop dat er in de toekomst nog heel veel avondjes gaan komen. Ben heel erg blij voor je dat je als post-doc kan beginnen bij de afdeling anesthesiologie. Heel veel succes met het afronden van je promotie en vind het een grote eer dat je mijn paranimf wilt zijn! Lieve Gerrina, jij bent als laatste het pre-klinische PH team komen versterken en bracht meteen weer gezelligheid en verbondenheid tussen de PH onderzoekers. Ik heb veel bewondering voor je hoe je bent omgegaan met de tegenslagen van de ijzerstudie, maar heb er alle vertrouwen in dat je klinische studie een groot succes gaat worden! Ik ben super trots dat je mijn paranimf wil zijn! Ik kijk uit naar het met zijn drietjes winkelen in Parijs en beloof dat jullie niet in het roze hoeven ☺.

Mijn schoonfamilie, Werry en Frans Handoko; Guy, Lydia, Jennifer en Ryan Handoko-Limanto; en Kim, Justijn, Iris en Koen Gombert-Handoko, dank voor al jullie steun en liefde de afgelopen jaren.

Mijn familie, Hannah en Pim sorry dat ik het altijd zo druk had! Floor dank voor al je steun en koffie pauzes! Papa en mama, dank jullie wel voor al het vertrouwen dat jullie al die jaren in mij hebben gehad. Mede dankzij jullie steun en liefde heb ik dit voor elkaar kunnen krijgen.

En tot slot, Louis. Je bent mijn alles, mijn beste vriend, beste collega maar vooral mijn geliefde. Ik heb zo genoten van onze tijd samen als onderzoekers. Sommige dagen zagen we elkaar echt 24 uur per dag, maar als we dan thuis waren samen met Kito & Ibaba waren we ook alle perikelen van het werk weer snel vergeten. Ik ben trots op onze mooie hoofdstukken samen en hoop dat we in de toekomst nog veel onderzoek samen zullen doen. Ik kijk enorm uit naar september, wanneer we gaan trouwen en onze toekomst samen echt gaat beginnen. Ik hou zielsveel van je!

FULL PAPERS

de Man FS*, Handoko ML*, van Ballegoij JJM, Schalij I, Postmus PE, van der Velden J, Westerhof N, Paulus WJ, Vonk-Noordegraaf A. Cardioselective beta-blocker therapy improves survival and cardiac function in experimental pulmonary hypertension. *Circulation* 2010: *Under revision*.

*Both authors contributed equally.

de Man FS, van Hees HWH, Handoko ML, Niessen HW, Schalij I, Postmus PE, Westerhof N, Stienen GJM, van der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A, Ottenheim CAC. Diaphragm muscle weakness in pulmonary arterial hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2010: *Under revision*.

de Man FS*, Handoko ML*, Happé CM, Schalij I, Musters RJ, Westerhof N, Postmus PE, Paulus WJ, van der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Opposite effects of training in stable and progressive pulmonary hypertension. *Circulation* 2009; 120: 42-9.

*Both authors contributed equally.

de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJ, Grotjohan HP, Twisk JW, Bogaard HJ, Boonstra A, Postmus PE, Westerhof N, van der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Training improves endurance and quadriceps structure in idiopathic pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2009; 34: 669-75.

Handoko ML, **de Man FS**, Allaart CP, Paulus WJ, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Perspectives of novel therapeutic strategies for right heart failure in pulmonary arterial hypertension: lessons from the left heart. *Eur Resp Rev* 2010; 19: 72-82.

Saouti N, **de Man FS**, Westerhof N, Boonstra A, Twisk J, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Predictors of mortality in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Resp Med* 2009; 103: 1013-9.

Handoko ML, Lamberts RR, Redout EM, **de Man FS**, Boer C, Simonides WS, Paulus WJ, Westerhof N, Allaart CP, Vonk-Noordegraaf A. Right ventricular pacing improves right heart function in experimental pulmonary arterial hypertension: a study in the isolated heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: H1752-9.

Wong YY, Handoko ML, Mouchaers KTB, **de Man FS**, Vonk-Noordegraaf A, van der Laarse WJ. Reduced mechanical efficiency of rat papillary muscle related to degree of hypertrophy of cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: H1190-7.

Schook RM*, Postmus BBM*, van den Berg RM, Sutedja TG, **de Man FS**, Smit EF, Postmus PE. The finding of pre-malignant lesions is not associated with smoking cessation in chemoprevention study volunteers. *J Thorac Oncol* 2010: *in press*

ABSTRACTS

De Man FS, Handoko ML, van Hees HWH, Schlij I, Postmus PE, Westerhof N, Niessen HW, Stienen GJ, van der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A, Ottenheijm CAC. Diaphragm dysfunction in experimental pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2010

De Man FS, Handoko ML, Boontje NM, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A, van der Velden J. Exercise training increases cardiomyocyte passive stiffness and phosphatase activity in progressive pulmonary hypertension. *Circulation* 2009; 120: S840.

De Man FS, Handoko ML, Hamdani N, van der Laarse WJ, Westerhof N, Paulus WJ, van der Velden J, Vonk-Noordegraaf A. Opposite effects of training in stable and progressive pulmonary hypertension. ISHR North American Section Meeting 2009 Baltimore.

De Man FS, Handoko ML, Hamdani N, Postmus PE, van der Laarse WJ, Westerhof N, Paulus WJ, van der Velden J, Vonk-Noordegraaf A. Exercise training in pulmonary hypertension improves beta-adrenergic signaling of the right ventricle. *Eur Resp J.* 2009; 34: P3933.

De Man FS, Groepenhoff H, Handoko ML, van 't Hul A, Abbink J, Grotjohan HP, Konter h, Koppers RJH, Boonstra A, Westerhof N, Postmus PE, van der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Exercise training in pulmonary hypertension improves muscle efficiency and exercise capacity. *Eur Resp J.* 2008; 32: 3180.

Handoko ML, **de Man FS**, Schlij I, Bogaard HJ, Paulus WJ, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A, van der Laarse WJ. The effect of exercise training in MCT-induced pulmonary hypertension depends on disease progression. *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 171: A916

De Man FS, Groepenhoff H, Bogaard HJ, Boonstra A, Postmus PE, van der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Exercise training improves quadriceps function, capillary density and succinate dehydrogenase activity in idiopathic pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 171: A914

De Man FS, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Bogaard HJ, Boonstra A, Postmus PE, van der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Rehabilitation improves aerobic capacity, exercise endurance and quality of life in idiopathic pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 171: A917

De Man FS, van Beek-Harmsen B, Groepenhoff H, Bogaard HJ, Boonstra A, Postmus PE, van der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Quadriceps dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J.* 2007; 30: 3293.

De Man FS, van 't Hul AJ, Straver RVM, van der Laarse WJ, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Exercise training in patients with pulmonary arterial hypertension – a pilot study. *Eur Resp J.* 2006; 28: P3742. *Awarded for ERS travel award.*

De Man FS, van Beek-Harmsen B, Vonk-Noordegraaf A, van der Laarse WJ. Functional changes of respiratory muscles in pulmonary hypertensive rats. *Chest* 2005; 128: 364S.

De Man FS, Gan CT, Oosterveer F, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. The effect of 100% oxygen on pulmonary vascular hemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126: 883S. *Awarded for second poster price.*

AWARDS

2009 *Best oral presentation* uitgereikt tijdens de 5th LVM & ICar-VU Joint Scientific Meeting, Amstelveen

2008 *Benelux Young Investigator Award* (Euro 1500,-), uitgereikt tijdens het 1e Pulmonary Vascular Disease Update Conference, Amsterdam

2006 *ERS Travel Award* (Euro 1000,-), ERS conference 2006, Munich

2004 *Best Poster Award* (USD 500,-), Chest International Conference 2004, Seattle, USA

GRANTS

De Man FS, van der Velden J, Vonk-Noordegraaf A. Diastolic Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension: Titin as a Therapeutic Target. *Asthma foundation* 2010: *Under revision.*

Ottenheim CAC, Vonk-Noordegraaf A, **De Man FS**. A Novel Treatment Strategy for Dyspnoea in Pulmonary Arterial Hypertension: Targeting the Diaphragm Muscle. *Asthma foundation* 2010: *Under revision.*

De Man FS. Cross-talk between endothelial dysfunction and smooth muscle cell hyperplasia in patients with idiopathic Pulmonary Hypertension: a novel approach by transcriptome profiling. *European Respiratory Society/Marie Curie joint research fellowship* 2009: MC09-1120.

About the Author





Frances Sarah de Man was born on 31 august 1982 in Utrecht, The Netherlands. She grew up in The Hague and completed secondary school (VWO) at the “Vrijzinnig Christelijk Lyceum” in The Hague in 2001. The same year, she started her studies in bio-medical science at the VU University in Amsterdam, The Netherlands. In 2004 she performed her first internship at the department of Pulmonology under supervision of Anton Vonk-Noordegraaf and Tji-Joong Gan, investigating the effects of oxygen on pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension. She performed her second internship at the department of

Physiology under supervision of Willem van der Laarse and Anton Vonk-Noordegraaf, investigating functional changes of respiratory muscles in pulmonary hypertensive rats. Her final internship was again performed at the department of Pulmonology, where she performed a pilot study to the effects of exercise training in patients with pulmonary hypertension under supervision of Anton Vonk-Noordegraaf and Alex van ‘t Hul. In 2006, she obtained her Master’s degree in Bio-Medical Science at the VU University.

In February 2006, she started her PhD-project at the department of Pulmonology of the VU University Medical Center in collaboration with the department of Physiology of the Institute for Cardiovascular Research (ICAR-VU). She was supervised by her promotor professor Piet Postmus and co-promotores dr. Willem van der Laarse and dr. Anton Vonk-Noordegraaf. During her PhD she received the Chest poster award (2nd place), an ERS travel award, the Benelux Young Investigator award and the ICAR/LVM best presentation award. In addition, during her PhD she obtained a Master of Science degree in Epidemiology at the EMGO institute of the VU University Medical Center in Amsterdam. In August 2009 she received a personal ERS Marie Curie grant for a 1 year post-doctoral fellowship at the laboratory of professor Marc Humbert and dr. Saadia Eddahibi at Université Paris-Sud in Paris.

After finishing her PhD in 4 years, Frances started to work as post-doctoral researcher in Paris since 1 march 2010.

Frances is engaged to Louis Handoko, with whom she will marry at 18 september 2010.