



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### The future of artificial hearts

*Hearts breakthroughs in becoming biomimetic*

Vis, A.

#### Publication date

2024

[Link to publication](#)

#### Citation for published version (APA):

Vis, A. (2024). *The future of artificial hearts: Hearts breakthroughs in becoming biomimetic*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

#### General rights

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), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

# 10



Nederlandse samenvatting

English summary

List of publications

Author contributions

Portfolio

Dankwoord

About the author

## Nederlandse Samenvatting

De toekomst van kunstharten: doorbraken in het nabootsen van de natuur

Het hart is een essentieel orgaan dat zorgt voor het rondpompen van bloed in het lichaam. Hierdoor worden voedingsstoffen en zuurstof naar alle organen en weefsels gebracht. We spreken van hartfalen wanneer de pompfunctie van het hart onvoldoende is, wat resulteert in een levensbedreigende situatie. Momenteel is een harttransplantatie de gouden standaardbehandeling voor eindstadium hartfalen. Echter, door het tekort aan donorharten kan niet iedereen die op een harttransplantatie wacht tijdig behandeld worden. Voor deze patiëntengroep is het van groot belang dat er nieuwe behandelingen ontwikkeld worden die de functie van het menselijk hart volledig overnemen.

In de afgelopen decennia is er veel onderzoek gedaan naar de ontwikkeling van een kunsthart. Hieruit is gebleken dat er enkele grote uitdagingen moeten worden overwonnen voordat er een kunsthart beschikbaar komt dat vergelijkbaar functioneert als een menselijk hart. De huidige kunstharten zijn gemaakt van harde materialen, waardoor ze groot en zwaar zijn en alleen geschikt zijn voor een kleine groep patiënten. Bovendien veroorzaken de harde materialen waar de kunstharten van zijn gemaakt schade aan bloedcellen, wat kan leiden tot gevaarlijke bloedstolsels. Om deze redenen worden kunstharten momenteel nog niet breed toegepast bij de behandeling van patiënten met eindstadium hartfalen.

Het doel van dit proefschrift was om een zacht robotisch kunsthart te ontwikkelen en te testen. Door uitsluitend gebruik te maken van zachte materialen streven wij ernaar om het menselijk hart op een natuurlijke manier na te bootsen, zodat er geen schade aan bloedcellen ontstaat en het kunsthart tot weinig complicaties leidt. Daarnaast proberen wij om cellen uit de bloedbaan te laten groeien op de binnenkant van de hartkamers en op de hartkleppen in het kunsthart. Op deze manier ontstaat er een laag van lichaamseigen weefsel op het kunstmatige materiaal, waardoor het niet nodig is om bloedverdunners te gebruiken. Om het risico op infectie te verminderen en de kwaliteit van leven van patiënten met een kunsthart te verbeteren, hebben we ook gewerkt aan de ontwikkeling van een draadloos energiesysteem dat het geïmplanteerde kunsthart van energie kan voorzien, zonder dat er stroomkabels nodig zijn die door de huid van de patiënt naar buiten steken.

In het eerste deel van dit proefschrift hebben we literatuurstudies uitgevoerd om de belangrijkste uitdagingen bij de ontwikkeling van kunstharten te identificeren. Hoofdstuk 2 biedt een uitgebreid overzicht van alle kunstharten die in de afgelopen 60 jaar zijn ontwikkeld. We benoemen de belangrijkste uitdagingen en beperkingen van de huidige kunstharten, waaronder de problematische interactie van de kunstmatige materialen met het lichaam (biocompatibiliteit), de beperkte levensduur en de moeilijkheden bij het

afstemmen van de pompkracht van het kunsthart op een veranderende hemodynamische omgeving. In hoofdstuk 3 richten we ons specifiek op het bereiken van een evenwichtige pompkracht van de linker- en rechterhartkamers. We bespreken verschillende methoden om tot dit evenwicht te komen, waarbij de individuele aansturing van beide ventrikels en een pneumatisch aandrijvingssysteem als de meest effectieve benaderingen worden beschouwd.

Hoofdstuk 4 beschrijft de ontwikkeling van een volledig zacht robotisch kunsthart (Hybrid Heart) dat gebruikmaakt van zachte, niet-rekbare materialen en een pneumatische aandrijving. Het gebruik van zachte materialen zorgt ervoor dat het kunsthart samentrekt op een manier die geïnspireerd is op de natuur, waardoor er hopelijk geen schade aan de bloedcellen ontstaat. We tonen in dit hoofdstuk aan dat het zachte kunsthart voldoende bloed kan rondpompen in een lab opstelling die de menselijke bloedsomloop nabootst. Daarnaast laten we zien dat het zachte kunsthart succesvol geïmplanteed kan worden in een geit en ook in het dier het bloed kan rondpompen.

In hoofdstuk 5 hebben we ons ingespannen om de biocompatibiliteit van het nylon-TPU materiaal dat wordt gebruikt voor het maken van het Hybrid Heart (hoofdstuk 4) te verbeteren. We hebben ontdekt dat het toevoegen van supramoleculaire coatings en het binden van heparine aan het nylon-TPU materiaal resulteert in minder vorming van bloedstolsels in vergelijking met het nylon-TPU materiaal zonder coatings. Hoofdstuk 6 beschrijft ons onderzoek naar biologisch afbreekbare hartklepprothesen waarin lichaamseigen cellen groeien en zo een levende hartklep vormen (in situ tissue engineering). De bevindingen tonen aan dat de hartkleppen in de aorta positie geen problemen met bloedstolsels veroorzaken en dat de meeste kleppen functioneel en intact blijven. Het blijkt echter moeilijk om cellen aan te trekken en te laten groeien op de aortakleppen. Het maken van een lichaamseigen en levende aortaklep blijkt dus verre van gemakkelijk. Hoofdstuk 7 benadrukt het belang van een goede bescherming van het hart tijdens een operatie waarin hartkleppen geïmplanteed worden in schapen (hoofdstuk 6). We benadrukken effectieve koeling van het hart en lichaam, evenals het adequaat toepassen van cardioplegie om het overlevingspercentage van deze technisch moeilijke operatie te verbeteren.

In hoofdstuk 8 beschrijven we de resultaten van het draadloze energiesysteem dat binnen onze onderzoeksgroep is ontwikkeld en getest in een geitenstudie. We tonen aan dat het technisch haalbaar is om voldoende energie over de huid heen te sturen om een kunsthart te laten functioneren, maar we zien uitdagingen bij de warmteafvoer naar het omringende weefsel.

Deze hoofdstukken behandelen afzonderlijk verschillende aspecten van de ontwikkeling van een zacht robotisch kunsthart, waaronder het verbeteren van de biocompatibiliteit, het balanceren van de pompkracht van beide hartkamers, het kweken van weefsel op de

bloedcontactoppervlakken en het gebruik van een draadloos energiesysteem. Samen biedt het proefschrift een breed perspectief op nieuwe ontwikkelingen en actuele uitdagingen binnen de kunstharttechnologie, met het potentieel om een nieuwe behandeling te bieden aan patiënten met eindstadium hartfalen.



## English Summary

The future of artificial hearts: breakthroughs in becoming biomimetic

The heart is a vital organ that pumps blood through the body, delivering nutrients and oxygen to all organs and tissues. Heart failure occurs when the heart does not pump sufficient amounts of blood, causing a life-threatening situation. Currently, a heart transplant is the gold standard treatment for end-stage heart failure. However, due to the shortage of donor hearts, not everyone waiting for a heart transplant can be treated in time. Therefore, it is crucial to develop novel therapies that can fully replace the function of the diseased heart, to offer treatment for patients suffering from end-stage heart failure.

In recent decades, significant research has been conducted on the development of total artificial hearts. Several major challenges have been identified that need to be overcome before an artificial heart becomes available that functions comparably to a human heart. The current artificial hearts are made of rigid materials, making them bulky and heavy, and suitable only for a small group of patients. Moreover, the rigid materials used in artificial hearts cause damage to blood cells, which can lead to dangerous blood clots. For these reasons, artificial hearts are currently not widely used in the treatment of patients with end-stage heart failure.

The aim of this dissertation was to develop and test a novel soft robotic total artificial heart (Hybrid Heart). By using only soft materials, we strive to mimic the contraction of the human heart, thereby preventing damage to blood cells and minimizing complications. Additionally, we attempt to grow the patient's own cells on the blood contacting surfaces of the artificial heart chambers and on the heart valves. The creation of a layer of the patient's own tissue on the artificial materials eliminates the need for blood thinners. To reduce the risk of infection and improve the quality of life for patients with a total artificial heart, we have also worked on the development of a wireless energy system that can power the implanted artificial heart without the need for power cables that penetrate the skin.

In the first part of this dissertation, we conducted literature studies to identify the key challenges in the development of a total artificial heart. Chapter 2 provides a comprehensive overview of all total artificial hearts developed in the past six decades. We identified the main challenges and limitations of current devices, particularly the problematic interaction of artificial materials with the body (biocompatibility), limited durability, and the difficulties in adjusting the pumping force of the artificial heart to a changing hemodynamic environment. In Chapter 3, we specifically focus on achieving a balanced pumping force between the left and right heart chambers. We discuss various

methods to achieve this balance, with individual control of both ventricles and a pneumatic drive system being considered the most effective approach.

Chapter 4 describes the development of a fully soft robotic total artificial heart (Hybrid Heart) using soft, non-stretchable materials and a pneumatic actuation system. The use of soft materials allows for a contraction mechanism inspired by nature, with the aim of preventing damage to blood cells. In this chapter, we demonstrate that the soft artificial heart can sufficiently pump blood in a laboratory setup that mimics the human circulatory system. Additionally, we show that the soft artificial heart can be successfully implanted in a goat and effectively pumps the blood of the animal around.

In Chapter 5, we made efforts to improve the biocompatibility of the nylon-TPU material used for the fabrication of the Hybrid Heart (Chapter 4). We found that adding supramolecular coatings, bio-functionalised with heparin, resulted in less blood clot formation compared to non-coated nylon-TPU. Chapter 6 presents a study on biodegradable heart valve prostheses on which the patient's own cells grow, forming a living heart valve inside the body. The findings demonstrate that the valves in the aortic position do not cause any blood clot issues and that most valves remained functional and intact. However, it proved to be difficult to attract cells and to grow living aortic valves. Chapter 7 emphasizes the importance of proper protection of the heart during heart valve implantation surgery in sheep (Chapter 6). We highlight the significance of adequate cooling of the cardiac tissue and body, as well as the appropriate application of cardioplegia, to improve the survival rate of this technically challenging surgery.

Chapter 8 presents the results of the wireless energy transfer system developed by our research group that was tested in a goat study. We demonstrate the technical feasibility of transmitting sufficient energy across the skin to power an artificial heart, yet we encounter challenges in heat dissipation to the surrounding tissue.

These chapters individually address different aspects of the development of a soft robotic total artificial heart, including improving its biocompatibility, balancing the pumping force of both heart chambers, growing tissue on blood-contacting surfaces, and utilizing a wireless energy system. Together, this dissertation provides a broad perspective on new developments and challenges in total artificial heart technology, with the potential to offer novel treatment options for patients with end-stage heart failure.

## List of publications

### Publications included in this thesis

**Vis, A.\***, de Kort, B. J.\*<sup>†</sup>, Szymczyk, W., van Rijswijk, J. W., Dekker, S., Driessen, R., Wijkstra, N., Gründeman, P. F., Niessen, H. W. M., Janssen, H. M., Söntjens, S. H. M., Dankers, P. Y. W., Smits, A. I. P. M., Bouten, C. V. C.<sup>†</sup>, & Kluin, J.<sup>†</sup> (2023). Evaluation of pliable bioresorbable, elastomeric aortic valve prostheses in sheep during 12 months post implantation. *Communications biology*, 6(1), 1166.

Gülcher, O. J.\*<sup>†</sup>, **Vis, A.\***, Peirlinck, M., & Kluin, J. (2023). Balancing the ventricular outputs of pulsatile total artificial hearts. *Artificial organs*, 10.1111/aor.14641. Advance online publication.

**Vis, A.**, Arfaee, M., Khambati, H., Slaughter, M. S., Gummert, J. F., Overvelde, J. T. B., & Kluin, J. (2022). The ongoing quest for the first total artificial heart as destination therapy. *Nature Reviews Cardiology*, 19(12), 813–828.

**Vis, A.**, Lammers, J. C., de Vroege, R., van Nieuwburg, M. M., Jansen, M. S., Visser, J. M., Meuris, B., Gründeman, P. F., & Kluin, J. (2021). Strategies to Improve Survival from Surgery for Heart Valve Implantation in Sheep. *Comparative medicine*, 71(3), 235–239.

### Publications not included in this thesis

Yacoub, M. H., Tseng, Y. T., Kluin, J., **Vis, A.**, Stock, U., Smail, H., Sarathchandra, P., Aikawa, E., El-Nashar, H., Chester, A. H., Shehata, N., Nagy, M., El-Sawy, A., Li, W., Burriesci, G., Salmons-Smith, J., Romeih, S., & Latif, N. (2023). Valvulogenesis of a living, innervated pulmonary root induced by an acellular scaffold. *Communications biology*, 6(1), 1017.

Arfaee, M., **Vis, A.**, & Kluin, J. (2022). Future technologies in total artificial heart development: can a robot become as good as a donor heart? *European heart journal*, 43(48), 4970–4972.

Uiterwijk, M.\*<sup>†</sup>, **Vis, A.\***, de Brouwer, I., van Urk, D., & Kluin, J. (2020). A systematic evaluation on reporting quality of modern studies on pulmonary heart valve implantation in large animals. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 31(4), 437–445.

Engels, E. B., **Vis, A.**, van Rees, B. D., Marcantoni, L., Zanon, F., Vernoooy, K., & Prinzen, F. W. (2018). Improved acute haemodynamic response to cardiac resynchronization therapy using multipoint pacing cannot solely be explained by better resynchronization. *Journal of electrocardiology*, 51(6S), S61–S66.

\* these authors contributed equally

† these authors jointly supervised

Patents

AN IMPLANTABLE ARTIFICIAL HEART, patent number EP22187505.7

## Author contributions

Chapter 2 The ongoing quest for the first total artificial heart as destination therapy

Annemijn Vis, Maziar Arfaee, Husain Khambati, Mark S. Slaughter, Jan F. Gummert, Johannes T. B. Overvelde, Jolanda Kluin.

AV and MA did the major literature search and wrote the first draft. HK, MSS, JFG, JTBO, JK contributed to the discussion of content and reviewed and edited the manuscript before submission.

Chapter 3 Balancing the ventricular outputs of pulsatile total artificial hearts

Oskar J. Gülcher\*, Annemijn Vis\*, Mathias Peirlinck, Jolanda Kluin.

OG did the major literature search. OG and AV wrote the first draft. OG, AV, MP, JK contributed to the discussion of content and reviewed and edited the manuscript before submission.

Chapter 4 A soft robotic total artificial Hybrid Heart

Maziar Arfaee\*, Annemijn Vis\*, Paul A. A. Bartels, Lucas C. van Laake, Lucrezia Lorenzon, Dina M. A. S. A. Ibrahim, Debora Zrinscak, Anthal I. P. M. Smits, Andreas Henseler, Matteo Cianchetti, Patricia Y. W. Dankers, Carlijn V. C. Bouten, Johannes T. B. Overvelde, Jolanda Kluin.

Methodology and investigation: MA, AV, PAAB, LCL, LL, DMASAI. Funding acquisition: JK, CVCB, PYWD, JTBO, MC. Supervision: JK, CVCB, PYWD, JTBO, MC, AIPMS. Writing – original draft: MA, AV. Writing – review & editing: MA, AV, PAAB, LCL, LL, DMASAI, DZ, AIPMS, AH, MC, PYWD, CVCB, JTBO, JK.

Chapter 5 Hemocompatibility assessment of Nylon-TPU vascular grafts with heparin-functionalized supramolecular coatings in a rat aorta model

Paul A. A. Bartels\*, Annemijn Vis\*, Dina M. A. S. A. Ibrahim, Bram F. Coolen, Hans W. M. Niessen, Carlijn V. C. Bouten, Anthal I. P. M. Smits, Jolanda Kluin<sup>†</sup>, Patricia Y. W. Dankers<sup>†</sup>.

Methodology and investigation: PAAB, AV. Funding acquisition: JK, CVCB, PYWD. Supervision: BFC, HWMN, AIPMS, CVCB, JK, PYWD. Writing – original draft: PAAB, AV. Writing – review & editing: PAAB, AV, DMASAI, BFC, HWMN, AIPMS, CVCB, JK, PYWD.

Chapter 6 Evaluation of pliable bioresorbable, elastomeric aortic valve prostheses in sheep during 12 months post implantation

Annemijn Vis\*, Bente J. de Kort\*, Wojciech Szymczyk, Jan Willem van Rijswijk, Sylvia Dekker, Rob Driessen, Niels Wijkstra, Paul F. Gründeman, Hans W.M. Niessen, Henk M. Janssen, Serge H.M. Söntjens, Patricia Y. W. Dankers, Anthal I.P.M. Smits, Carlijn V.C. Bouten<sup>†</sup>, Jolanda Kluin<sup>†</sup>.

Conceptualization: JK, CVCB. Methodology: AV, BJK, WS, JWR, SD, RD, NW, PFG. Investigation: AV, BJK, JK. Visualization: AV, BJK. Funding acquisition: CVCB, JK. Project administration: CVCB, JK. Supervision: JK, CVCB, AIPMS, PYWD, HWMN. Writing – original draft: AV, BJK. Writing – review & editing: AV, BJK, WS, JWR, SD, RD, NW, PFG, HWMN, HMJ, SHMS, PYWD, AIPMS, CVCB, JK.

Chapter 7 Strategies to improve survival from surgery for heart valve implantation in sheep  
Annemijn Vis, Jan C. A. M. Lammers, Roel de Vroege, Martijn M. J. van Nieuwburg, Marlijn S. Jansen, Joyce M. J. Visser, Bart Meuris, Paul F. Gründeman, Jolanda Kluin.

Methodology: AV, JCAML, RV, MMJN, MSJ, JMJV, BM, PFG, JK. Writing – original draft: AV. Writing – review & editing: AV, JCAML, RV, MMJN, MSJ, JMJV, BM, PFG, JK.

Chapter 8 Transcutaneous energy transfer to power total artificial hearts and cardiac assist devices: a chronic animal trial

Annemijn Vis, Andreas Henseler, Daniel Sürken, Hans W.M. Niessen, Jolanda Kluin.

Methodology: AV, AH, DS, JK. Supervision: JK, HWMN. Writing – original draft: AV. Writing – review & editing: AV, AH, DS, HWMN, JK

\* these authors contributed equally

† these authors jointly supervised

## Portfolio

Name PhD student: Annemijn Vis		
PhD period: December 2018 - October 2023		
Name PhD supervisors: prof. dr. Jolanda Kluin and prof. dr. Carlijn Bouten		
<b>1. PhD training</b>	Year	Workload (ECTS)
<b>General courses</b>		
Career Development	2023	0.8
Talents in PhD	2022	0.2
Presenting and Pitching in English	2022	2
From Pixel to Publication (Acrobat Pro, Illustrator, Photoshop)	2022	0.8
Scientific Writing in English for Publication	2020	1.5
Data Analysis in MATLAB	2020	0.7
The AMC World of Science	2019	0.7
Embase/Medline via Ovid	2019	0.1
Endnote	2019	0.1
Citation Analysis and Impact Factors	2019	0.1
Clinical Epidemiology: Systematic Reviews	2019	0.7
Computing in R	2019	0.4
MRI: basic understanding for (bio)medical research	2019	1
<b>Specific courses</b>		
Microsurgery private training (16 hours)	2021	0.6
Introduction to Laboratory Animal Science	2019	3
Species-specific course Rodents and Rabbits	2019	0.7
Species-specific course Ruminants	2019	1.4
Microsurgery (5-day course)	2019	1.5
<b>Workshops</b>		
Data visualisation workshop (APPROVE)	2021	0.1
<b>Invited lectures</b>		
In situ tissue engineering van hartkleppen, tour d'Horizon congres, Noordwijk	2023	0.5
De ontwikkeling van het kunsthart, Cathlab Symposium, Nijkerk	2021	0.5
Het zachte kunsthart, Noordwest Ziekenhuis, Alkmaar	2019	0.5
Het Hybrid Heart project, Hartstichting, Den Haag	2019	0.5
<b>(Inter)national conferences</b>		
7th Translational Cardiovascular Research Meeting of the DCVA/NLHI, Utrecht (abstract presentation)	2023	0.5
Heart Valve Society, Malaga, Spain (abstract presentation)	2023	1

European Society of Cardiology (moderated poster presentation), Barcelona, Spain	2022	1
Heart Valve Society, Sitges, Spain (visiting)	2019	0.5
<b>Other</b>		
Hybrid Heart consortium meetings	2018-2023	1
Lab visit ETH Zürich, Switzerland	2023	0.5
Techtextil Frankfurt, Germany (visiting)	2022	0.5
Patient panel Hybrid Heart, Hartstichting	2020	0.1
Patient panel Hybrid Heart, Hartstichting	2019	0.1
Member Green team Hartcentrum	2022-2023	
<b>2. Teaching</b>		
	Year	Workload (ECTS)
<b>Supervising</b>		
Oskar Gülcher, bachelor and master (UvA, TU Delft)	2020-2023	2
Astrid Schut, master (Twente Universiteit)	2023	1
Ilhaam Awees, master (UvA)	2022	1
Eva Landman, bachelor (Universiteit Leiden)	2021	1
Neeltje van der Veen, bachelor (Universiteit Leiden)	2021	1
Merel Goossens, bachelor (UvA)	2020	1
Caitlyn van de Beek, bachelor (UvA)	2019	1
Tabesh Azami, bachelor (UvA)	2019	1
Debora van Urk, master (Erasmus Universiteit)	2019	1

## Dankwoord

Dit proefschrift is natuurlijk niet tot stand gekomen zonder de sturing, hulp en bijdragen van iedereen waar ik de afgelopen jaren mee heb samengewerkt. Ik ben dankbaar dat ik de kans heb gekregen het hele land (en half Europa) te doorkruisen om op zoveel interessante plekken te komen en van zoveel intelligente mensen te kunnen leren. Zonder jullie was dit allemaal niet gelukt. Hoewel ik mij realiseer dat enkele woorden op papier wellicht niet volledig recht doen aan deze berg ervaringen, bij deze wil ik toch een bescheiden poging wagen.

**Prof. dr. J. Kluin.** Beste **Jolanda**, ik herinner mij als de dag van gisteren mijn sollicitatiegesprek bij jou. Het was een chaotische reis vanuit Maastricht naar Amsterdam waardoor ik nipt op tijd bij jou aankwam. Doordat jij tijdens het gesprek mijn (jonge) leeftijd op mijn cv maar bleef omcirkelen, had ik de hoop al opgegeven. Het telefoontje waarmee je mij hierna om 8:00u 's ochtends wakker belde en mij de baan aanbood, kwam dan ook als een aangename verrassing. Ik ben je zeer dankbaar dat ik afgelopen vijf jaar mocht meereizen op jouw sneltrein. Ik heb erg genoten van het hele traject en vooral van onze samenwerking. Ik bewonder jouw enthousiasme, onbegrensd optimisme en jouw doorzettingsvermogen, stuk voor stuk kwaliteiten waar ik zelf nog veel van kan leren. Hoe jij jouw aandacht over zoveel verschillende zaken kan verdelen is werkelijk indrukwekkend. Je bent groot op wetenschappelijk gebied, subliem aan de operatietafel, afdelingshoofd, een boegbeeld in talloze besturen, commissies, politiek en je weet ook nog een groot gezin te runnen. Een waar voorbeeld van *female leadership*.

Ik kan jou niet genoeg bedanken voor het vertrouwen en alle ruimte die je mij tijdens dit traject hebt gegeven. Je gaf mij heel veel vrijheid, maar daarnaast heb je mij altijd geholpen op momenten waarop ik dat nodig had. Ik mij geen betere promotor kunnen wensen. Ik wens jou alle succes van de wereld met het voortzetten van het Holland Hybrid Heart project, je missie in het ErasmusMC en met alles wat er nog op jouw pad komt.

**Prof. dr. C.V.C. Bouten.** Beste **Carlijn**, dank je wel dat ik ook een stukje op jouw wetenschapstrein mocht meerijden, en wel het eindstation van het grote 1Valve project. Ik heb met veel plezier gewerkt aan dit tissue engineered aortaklep project en ik wil je bedanken voor alle hulp, sturing en feedback die je mij gaandeweg gegeven hebt. Zeker in de eerste jaren was ik regelmatig op jouw lab op de TU/e te vinden waar ik mij altijd erg welkom en thuis heb gevoeld. Ik bewonder jouw bodemloze put aan kennis; werkelijk over elk onderwerp lijkt jij alles te weten.

Ik voel mij vereerd dat jullie mijn promotoren zijn.

I would like to express my gratitude towards **prof. dr. R.J.M. Klautz, prof. dr. E.T. van Bavel, prof. dr. S.A.J. Chamuleau, prof. dr. M.M. Rovers, prof. dr. R.A. de Boer** and **prof. dr. J.F. Gummert** for your critical assessment of my thesis and for your willingness to participate in the doctorate committee. I hope that you enjoyed reading my thesis and I am looking forward to our discussion.

Ik wil alle stafleden en collega's bij de **Cardiothoracale Chirurgie** bedanken voor jullie interesse in mijn onderzoek en jullie hulp bij het begeleiden van studenten. **Luisa Agosti** en **Greet Plaatzter**, van harte bedankt bij het ondersteunen bij alle formaliteiten die horen bij een baan als onderzoeker.

Bij proefdieronderzoek komt veel kijken, waardoor je als nieuwkomer snel de draad kunt kwijtraken. Ik wil dan ook mijn oprechte dank betuigen aan **Leonie van Rijt**, die mij door het web van werkprotocollen, wijzigingen, ontheffingsaanvragen, bezwaarprocedures, afstemmingsformulieren et cetera heeft geleid. Bij dit hoog experimentele onderzoek hoorden complexe onderzoeksprotocollen, waarbij jij altijd met mij meedacht in mogelijkheden en oplossingen in plaats van in hindernissen. Zonder jouw hulp zouden de proeven die ten grondslag liggen aan dit proefschrift zeker niet uitgevoerd hebben kunnen worden. Ik wil ook alle collega's van **IVD Amsterdam** en **IVD Utrecht** bedanken voor alle hulp en het meedenken bij allerhande vraagstukken die opkwamen voor en tijdens de studies. Ik waardeer jullie belangrijke en onmisbare werk enorm.

Alle collega's in het **GDL Utrecht** bedankt voor al het werk dat jullie verzet hebben en de passie die jullie daarbij hebben getoond. Jullie betrokkenheid bij de dieren en toewijding aan het werk zijn bijzonder mooi en inspirerend. Beste **Evelyn, Martijn, Joyce en Marlijn**, duizendmaal dank voor al jullie inzet. Jullie waren absoluut onmisbaar. Dankzij jullie liepen alle operaties vlekkeloos, en jullie dachten altijd wél aan de tientallen zaken die ik vergeten was. Beste **Jan Lammers** en **Roel de Vroege**, dank voor jullie onmisbare expertise tijdens de schapen operaties. Beste **Koen Vaessen**, dank je wel dat ik altijd laagdrempelig met jou kon overleggen en dat je altijd meedacht in termen van mogelijkheden. Beste **Helma, Jeroen** en **Tamara**, enorm bedankt voor al jullie goede zorgen waarbij jullie de dieren altijd op de eerste plaats zetten. Het is heel prettig om met jullie samen te werken. Aan iedereen in het GDL, dank voor alle gezelligheid en de immer goede sfeer. Ik heb altijd met heel veel plezier met jullie gewerkt. Ik hoop dat jullie ook tijdens de huidige periode van veranderingen plezier in jullie werk blijven houden.

**Niels Wijkstra, Linda Grutterink** en **Mariella Volkens**, dank jullie wel voor jullie toewijding en enthousiasme bij het maken van de echo's bij de schapen. Vaak ging dit gepaard met behoorlijke (fysieke) uitdaging, waar de arbodienst waarschijnlijk niet blij van zou worden. Wat fijn dat jullie dit wilden doen!

I am grateful to the team of **prof. Sir. Magdi Yacoub, dr. Yuan-Tsan Tseng and dr. Najma Latif**, for entrusting us with the animal studies concerning your tissue engineered heart valves. Despite our shared project not being included in my PhD thesis, I have learned a lot from your highly skilled team. It was a true honour collaborating with you. **Anke Wassink, Raschel van Luijk en Nikki de Wit**, bedankt voor jullie expertise bij het maken van de MRI-scans van de schapen. Het was altijd een behoorlijke uitdaging en logistieke operatie om mooie beelden van de schapjes te maken, maar het succes hierin is volledig te danken aan jullie (en niet aan mij). Wat een luxe om jullie erbij te hebben!

Ik wil ook de collega's in het **ARIA** bedanken, **Sanne, Audrey, Chantal en Nicole**. Met jullie hulp is het moeilijk lopende ratten project uiteindelijk toch een succes geworden.

**Bram Coolen en prof. dr. Gustav Strijkers**, hartelijk dank voor jullie hulp bij de preklinische MRI. Ik had van te voren nooit gedacht dat het mij zou lukken zelfstandig MRI scans te maken. Het meest memorabel was de ochtend waarop ik belde met de vraag, *of het normaal is dat er een plas water onder de MRI scanner staat*, waarna jullie meteen ter plaatse waren om te helpen.

**Wojtek Szymczyk** thank you for your help and your excellent electrospinning skills during the initial phase of the 1Valve aortic valve study. Heel veel dank aan **Bente de Kort** voor jouw hulp in de laatste fase van de aortaklepstudie. Ik ben heel blij dat jij halverwege deze studie het team kwam aanvullen. Samenwerken met jou liep zeer gesmeerd. Voor mijn gevoel hebben we b2b in Google Docs in een week of twee dat hele paper uitgetypt. Zonder jou was ik zeker weten nog steeds ergens in de brei van resultaten aan het spartelen geweest. Bedankt aan alle coauteurs, **Sylvia Dekker, Rob Driessen, Paul Gründeman, Henk Janssen en Serge Söntjens**, voor jullie werk aan dit mooie project.

**Beste prof. dr. J.W.M. Niessen**. Beste **Hans**, bedankt dat jij mij hebt ingewijd in de wonderlijke wereld van de pathologie. Dikwijls had ik geen idee waar ik naar aan het kijken was, en gingen mijn vragen niet dieper dan *“wat zijn die spikkels”*? Gelukkig bleef je enthousiast, en nam je altijd de tijd om mij door alle structuren heen te loodsen met gedetailleerde uitleg. Door jou ben ik iets wat voor mij onmogelijk leek om te begrijpen, toch steeds beter gaan overzien. Bedankt voor je tijd, geduld en enthousiasme.

Beste **collega's van de pathologie** in het Amsterdam UMC, waaronder **Terry Topsvoort, Wim van Est, Bram Nagel, Onno de Boer en Petra Scholten**, dank voor jullie hulp bij het inbedden, snijden, kleuren, scannen en analyseren van de vele histologische coupes. Jullie hebben mij altijd op weg geholpen, zelfs die keer dat ik met reeds gekleurde coupes aanklopte met de vraag *of jullie die voor mij wilden kleuren..*

Dear colleagues from the **Hybrid Heart consortium**, **prof. dr. Patricia Dankers**, **Bas Overvelde**, **Matteo Cianchetti**, **Anthal Smits**, **Andreas Henseler**, **Martijn Cox**, **Dina Ibrahim**, **Debora Zrinscak**, **Daniel Sürken** and **Luuk van Laake**, it was truly inspiring to collaborate with all of you in such a big international project. I am very grateful that I could be part of this amazing team. Despite the challenges posed by COVID, which limited our in-person interactions, I cherish the good memories of our group meetings abroad. Dear **Paul Bartels**, I want to thank you specifically for all the efforts that you put in the rat project. This project really was quite something else, as we had to endure countless setbacks that often made it seem like nothing worked. I am happy that we could motivate each other to continue, and I am particularly proud of our project, considering the obstacles we have overcome. Dear **Lucrezia**, I thoroughly enjoyed the time that we spent during and beyond working hours. It is a real pity that Italy is so far away.

Dear **Maziar** and **Husain**, thank you for sharing all the sweet and sometimes bitter memories in the lab. We have navigated through tons of frustrations regarding failed, unrepeatable or misunderstood experiments, which would have been a lot harder to take if you guys were not there. The absolute highlight was the trip to Pisa (including missing our flight). Maziar, best of luck with finishing your PhD, and your role in the new project. Husain, your humor has brought an abundance of light into the lab, which was very welcome for what was literally the darkest room in the hospital. I have been craving gulab jamuns every day since you left.

Bedankt **Marcelle Uiterwijk**, **Andras Durko**, **Frederiek de Heer** en **Jan Willem van Rijswijk**, dat ik als kersverse onderzoeker bij jullie in zo'n warm bad van wetenschappelijke kennis en kunde terecht kwam. Dank dat jullie mij toen zo fijn hebben helpen opstarten.

Aan mijn lieve collega-onderzoekers van de kamer, **Juliette van Hattum**, **Joelle Daems**, **Maarten van Diepen**, **Emilie Gaillard**, **Inarota Laily** en **Cato ter Haar**, door jullie aanwezigheid werd het kantoor een leuke plek om elke dag weer naar toe te fietsen. Dank voor jullie gezelligheid. Daarnaast dank aan alle **onderzoekers cardiologie** op de rode luifel voor de gezelligheid tijdens borrels, kerstvieringen en congressen.

Lieve **Sjoerd**, bedankt voor alle mooie herinneringen en voor de vriendschap die tussen ons is ontstaan. Wat begon als gezelligheid op kantoor, mondde uit in een serie van feestjes, festivals, clubnachten, spelletjesavonden en kerstdiners. Dank dat de deur bij jullie thuis altijd open stond, waarvan ik zeker tijdens de coronamaanden nogal vaak gebruikmaakte. Ook bedankt aan Lin, Ruud, Rex, Tyger en Buddha die een cruciale rol speelden in al deze gezelligheid. Op nog veel biertjes en avonturen samen.

Lieve **Sulayman**, aan de vrijdagmiddaggesprekken die altijd een warme mix vormden van filosofie, levensvisies en een flinke dosis geklaag koester ik warme herinneringen. Wat fijn om met zo'n fijne collega samen in het CTC-onderzoeks-schuitje te zitten.

Aan alle wetenschapsstudenten, **Astrid Schut**, **Eva Landman**, **Neeltje van der Veen**, **Merel Goossens**, **Caitlyn van de Beek** en **Tabesh Azami**, dank voor jullie bijdrage en wat leuk dat jullie bij mij stage wilden lopen. **Debora van Urk**, de dag dat wij het eerste prototype van een kinderpyjama maakten, zal ik nooit vergeten. Dank voor jouw inzet en enthousiasme in de eerste fase van het project. **Ilhaam Awees**, wat leuk om jou te leren kennen en wat ben jij een bron van inspiratie! Ik verheug me op de volgende Jemenitische maaltijd. **Oskar Gülcher**, na 1 week stage begreep jij meer dan ik, en hielp jij mij in plaats van ik jou. Wat leuk dat jij het stokje overneemt. Ik wens je heel veel succes met het voortzetten van het Hybrid Heart project.

Natuurlijk wil ik ook mijn lieve vrienden, **Zoë**, **Thanh Mai**, **Klara**, **Bibi** en **Elcke**, bedanken voor alle leuke avonturen, pyjamafeestjes, festivals, skireizen, kaasfondue en limoncello. Jullie vormen een onmisbare afwisseling van het hele werkgebeuren. Speciale dank aan Klara dat ik met de start van mijn PhD samen met de stukadoors in jouw huis mocht wonen.

Mijn lieve **familie**, bedankt voor alle rust en warmte die jullie te geven hebben op het Brabantse platteland. Heel fijn om te weten dat de deur daar altijd open staat.

Lieve **Tom**, in januari 2018 heb ik bij jou kunnen zien hoe een verdediging tot in perfectie werd uitgevoerd. Nu, precies 6 jaar later, is het mijn beurt om dit aan jou te laten zien. Het betekent veel voor mij dat jij jouw huis en haard in het zonnige Maastricht hebt voor mij hebt ingeruild voor een gehorige bovenwoning in guur en regenachtig Amsterdam. Fijn dat je desondanks toch jouw draai hebt kunnen vinden en wil ik je bedanken voor alles wat we samen hebben opgebouwd. Ik wil nog heel veel tijd met jou doorbrengen!

Tot slot, maar niet in de laatste plaats, wil ik mijn dank betuigen aan alle **dieren** die zijn ingezet voor de beschreven onderzoeken. We hebben ons ingezet opdat jullie offers niet zinloos zijn geweest. Speciale dank gaat hierbij uit naar de **familie van Rijswijk** die onze laatste geit een warm mandje heeft gegeven.



## About the author



Annemijn Vis was born April 15th, 1994 in Tilburg, the Netherlands. She graduated cum laude from secondary school in 2012 (Gymnasium, Theresialyceum, Tilburg), after which she enrolled in medical school at Maastricht University. She joined the bachelors honours programme at the Faculty of Health, Medicine and Life Sciences at Maastricht from 2013 to 2015. During her masters, she participated in several internships abroad: Otorhinolaryngology rotation in India in 2016, Psychiatry rotation in Scotland in 2017, and a Global Health research internship in India in 2018. Next to her masters, she participated as a research assistant for the Health Study in the Dutch Caribbean in 2017, conducted by the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). After graduation from Maastricht University in 2018, she started as a PhD candidate at the Amsterdam University Medical Centres (University of Amsterdam) as member of the Hybrid Heart consortium. Under the guidance of prof. dr. Jolanda Kluin, she conducted her PhD research with the ambitious goal of co-developing a soft biocompatible artificial heart. The findings of her research are described in this thesis.