



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Enhancement of liver regeneration and liver surgery

Olthof, P.B.

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Olthof, P. B. (2017). Enhancement of liver regeneration and liver surgery

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: <http://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

APPENDICES

List of publications



LIST OF PUBLICATIONS

IN THESIS

Warm ischemia time-dependent variation in liver damage, inflammation, and function in hepatic ischemia/reperfusion injury

PB Olthof, RF van Golen, B Meijer, AA van Beek, RJ Bennink, J Verheij, TM van Gulik, M Heger

Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease 2016 [Article in press]

IL-23 and IL-17 are not involved in hepatic ischemia reperfusion injury in mouse and man

PB Olthof*, RF van Golen*, MJ Reiniers, M Kos, LK Alles, MA Maas, J Verheij, TM van Gulik, Michal Heger

J Clin Transl Res, 2015; 1(3): 180-189

Protective mechanisms of hypothermia in liver surgery and transplantation.

PB Olthof, MJ Reiniers, MC Dirkes, TM van Gulik, M Heger*, RF van Golen*

Mol Med. 2015 Nov 3. [Epub ahead of print]

Hypothermic perfusion with retrograde outflow improves early liver regeneration following (extended) right hemihepatectomy; results of a randomized controlled trial

PB Olthof*, MJ Reiniers*, RF van Golen, M Heger, AA van Beek, B Meijer, R Leen, AB van Kuilenburg, B Mearadji, RJ Bennink, J Verheij, TM van Gulik

Submitted

Postoperative peak transaminases correlate with morbidity and mortality after liver resection.

PB Olthof, J Huiskens, NR Schulte, DA Wicherts, MG Besselink, OR Busch, M Heger, TM van Gulik

HPB (Oxford). 2016 [Epub ahead of print]

Use of an absorbable embolization material for reversible portal vein embolization in an experimental model

PB Olthof*, F Huisman*, RF van Golen, KP Cieslak, KP van Lienden, T Plug, JC Meijers, M Heger, J Verheij, TM van Gulik

Br J Surg. 2016 Sep;103(10):1306-15.

Comparable liver function and volume increase following portal vein embolization in rabbits and humans

PB Olthof, M Heger, KP van Lienden, K de Bruin, RJ Bennink, TM van Gulik
Surgery 2016 Oct 18. [Epub ahead of print]

Risk score for postoperative liver failure to identify patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma who may benefit from portal vein embolization

PB Olthof, E Roos, JK Wiggers, B Groot Koerkamp, RJ Coelen, PJ Allen, MG Besselink, OR Busch, MI D'Angelica, RP DeMatteo, TP Kingham, KP van Lienden, WR Jarnagin, TM van Gulik
Submitted

^{99m}Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy predicts liver failure following major liver resection for perihilar cholangiocarcinoma.

PB Olthof, RJ Coelen, RJ Bennink, M Heger, MF Lam, MG Besselink, OR Busch, KP van Lienden, TM van Gulik
Submitted

External Validation of the Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress (E-PASS) Risk Model to Predict Operative Risk in Perihilar Cholangiocarcinoma

PB Olthof*, RJ Coelen*, S van Dieren, MG Besselink, OR Busch, TM van Gulik
JAMA Surg. 2016 Aug 31. [Epub ahead of print]

External biliary drainage following major liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: impact on development of liver failure and biliary leakage

PB Olthof*, RJ Coelen*, JK Wiggers, MG Besselink, OR Busch, TM van Gulik
HPB (Oxford). 2016 Apr;18(4):348-53.

Obeticholic acid accelerates liver regeneration following portal vein embolization in a rabbit model

PB Olthof, F Huisman, FG Schaap, KP van Lienden, RJ Bennink, RF van Golen, M Heger, J Verheij, PL Jansen, SW Olde Damink, TM van Gulik
Br J Surg. 2016 [Article in press]

The FXR agonist obeticholic acid induces liver growth but exacerbates biliary injury in rats with obstructive cholestasis

PB Olthof*, RF van Golen*, DA Lionarons*, MJ Reiniers, LK Alles, MA Maas, J Verheij, PL Jansen, SW Olde Damink, FG Schaap, TM van Gulik, M Heger



Submitted

The pathophysiology of human obstructive cholestasis is mimicked in cholestatic Gold Syrian hamsters

RF van Golen, PB Olthof, RJ Coelen, R Weijer, DR de Waart, AB van Kuilenburg, J Roelofsen, PW Gilijamse, MA Maas, J Verheij, Michal Heger

Submitted

The rush to novelty and high expectations in surgery: the case of ALPPS

PB Olthof, E Schadde

J Clin Transl Res 2016; 2(3): 79-83

Hepatic parenchymal transection increases liver volume but not function after portal vein embolization in rabbits

PB Olthof, E Schadde, KP van Lienden, M Heger, K de Bruin, J Verheij, R J Bennink, TM van Gulik

Surgery 2016 [Article in press]

Hepatobiliary scintigraphy to evaluate liver function in ALPPS - liver volume overestimates liver function

PB Olthof, PE Huespe, S Truant, FR Pruvot, E Schadde, R Axelsson, E Sparrelid, RJ Bennink, TM van Gulik, E de Santibanes

Submitted

Survival after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) for advanced colorectal liver metastases: a case-matched comparison with palliative systemic therapy

PB Olthof, J Huiskens, DA Wicherts, PE Huespe, V Ardiles, R Robles-Campos, R Adam, M Linecker, PA Clavien, M Koopman, C Verhoef, CJ Punt, TM van Gulik, E de Santibanes

Surgery 2016 [Article in press]

High mortality after ALPPS for perihilar cholangiocarcinoma: case-control analysis including the first series from the international ALPPS registry

PB Olthof, RJ Coelen, JK Wiggers, B Groot Koerkamp, M Malago, R Hernandez-Alejandro, SA Topp, M Vivarelli, LA Aldrighetti, R Robles Campos, KJ Oldhafer, WR Jarnagin, TM van Gulik

HPB (Oxford). 2016 [Article in press]

OTHER

Hepatic vascular inflow occlusion is associated with reduced disease free survival following resection of colorectal liver metastases.

PB Olthof, J Huiskens, NR Schulte, DA Wicherts, MG Besselink, OR Busch, PJ Tanis, TM van Gulik

Eur J Surg Oncol. 2016 Sep 17. [Epub ahead of print]

Compliance to evidence-based multidisciplinary guidelines on perihilar cholangiocarcinoma

RJ Coelen, J Huiskens, PB Olthof, E Roos, JK Wiggers, A Schoorlemmer, OM van Delden, HJ Klumpen, EA Rauws, TM van Gulik

United European Gastroenterol J. 2016 Aug 4.[Epub ahead of print]

Sterile inflammation in hepatic ischemia/reperfusion injury: present concepts and potential therapeutics.

RF van Golen, MJ Reiniers, PB Olthof, TM van Gulik, M Heger

J Gastroenterol Hepatol. 2013 Mar;28(3):394-400.

The mechanisms and physiological relevance of glycocalyx degradation in hepatic ischemia/reperfusion injury.

RF van Golen, MJ Reiniers, N Vrisekoop, CJ Zuurbier, PB Olthof, J van Rheenen, TM van Gulik, BJ Parsons, M Heger

Antioxid Redox Signal. 2014 Sep 1;21(7):1098-118.

Mesh-repaired complete sternal cleft complicated by multi-resistant bacterial infection.

PB Olthof, DA Colenbrander, M van Der Kuip, HA Heij

APSP J Case Rep. 2014 Sep 1;5(3):30.

Functional hepatocellular regeneration measured by hepatobiliary scintigraphy, functional regeneration or functional hepatocytes?

Olthof PB, Cieslak KP, Bennink RJ, van Gulik TM.

Liver Int. 2016 Mar;36(3):463. [Letter to the editor]

Assessment of Liver Function Using (99m)Tc-Mebrofenin Hepatobiliary Scintigraphy in ALPPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy).

PB Olthof*, KP Cieslak*, KP van Lienden, MG Besselink, OR Busch, TM van Gulik, RJ Bennink

Case Rep Gastroenterol. 2015 Nov 12;9(3):353-60.



East or West, Who Grades Liver Failure After Liver Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma Best?

PB Olthof, RJ Coelen, TM van Gulik

World J Surg. 2016 Jul 12. [Letter to the editor]

Importance of Preoperative Optimization in Resection of Perihilar Cholangiocarcinoma.

RJ Coelen, PB Olthof, TM van Gulik

J Am Coll Surg. 2016 Jul;223(1):208-9. [Letter to the editor]

Optimal use of hepatobiliary scintigraphy before liver resection.

PB Olthof PB, TM van Gulik TM, Bennink RJ.

HPB (Oxford). 2016 Oct;18(10):870. [Letter to the editor]

'Two-stage' leverresectie met gelijktijdig vena portae ligatie en klieven van het leverparenchym (ALPPS procedure); een nieuwe methode om initiëel niet-resectabele levertumoren te reseceren.

PB Olthof, KP Cieslak, HC van Santvoort, RJ Bennink, MG Besselink, OR Busch, TM van Gulik.

Nederlands Tijdschrift voor Heelkunde. 2015 Nov 24(5):23-5.

Emerging local ablative therapies for unresectable perihilar cholangiocarcinoma: time for re-appraisal.

PB Olthof, RJ Coelen, M Heger, HJ Klumpen, E. Rauws, TM van Gulik

United European Gastroenterol J. 2016 [Article in press] [Letter to the editor]

*equal author contribution

APPENDICES

List of contributing authors



LIST OF CONTRIBUTING AUTHORS

RF van Golen, RJ Coelen, J Huiskens, E Roos, JK Wiggers, R Weijer, KP Cieslak, MJ Reiniers, DA Lionarons, PW Gilijamse, M Kos, F Huisman, NR Schulte, S van Dieren, DA Wicherts, LK Alles, MC Dirkes, MA Maas, M Heger, MG Besselink, OR Busch, TM van Gulik
Department of Surgery, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

J Verheij
Department of Pathology, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

B Mearadj, KP van Lienden
Department of Radiology, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

K de Bruin, MF Lam, RJ Bennink
Department of Nuclear Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

J Huiskens, CJ Punt
Department of Medical Oncology, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

R Leen, J Roelofsen, AB van Kuilenburg,
Laboratory Genetic Metabolic Diseases, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

AA van Beek, B Meijer
Department of Cell Biology and Immunology, Wageningen University, Wageningen, the Netherlands

T Plug, JC Meijers
Department of Experimental Vascular Medicine, Academic Medical Center, the Netherlands

JC Meijers
Department of Plasma Proteins, Sanquin Research, The Netherlands

B Groot Koerkamp
Department of Surgery, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

C Verhoef
Department of Surgical Oncology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

PJ Allen, MI D'Angelica, RP DeMatteo, TP Kingham, WR Jarnagin

Department of Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York, USA

FG Schaap, PL Jansen, SW Olde Damink

Department of Surgery, NUTRIM School of Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands

DA Lionarons, DR de Waart

Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

DA Lionarons

Oncogene Biology Laboratory, The Francis Crick Institute and University College London, London, United Kingdom

E Schadde

Department of Surgery, Division of Transplantation, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, United States

Cantonal Hospital Winterthur, Kanton Zurich, Switzerland

Institute of Physiology, Center for Integrative Human Physiology, University of Zurich, Zurich, Switzerland

PE Huespe, V Ardiles, E de Santibanes

Department of Surgery, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

S Truant, FR Pruvot

Department of Digestive Surgery and Transplantation, University of Lille Nord de France, Lille, France

R Axelsson

Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Division of Radiology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

E Sparrelid

Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Division of Surgery, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.



R Robles-Campos

Department of Surgery, Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain

R Adam

Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France

M Linecker, PA Clavien

Swiss HPB and Transplant Center, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

M Koopman

Department of Medical Oncology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

M Malago

Department of HPB and Liver Transplant Surgery, Royal Free Hospital, University College London, London, United Kingdom

R Hernandez-Alejandro

*Department of Surgery, Western University Medical Center, London, Ontario, Canada
Division of Transplantation, University of Rochester, New York, United States of America*

SA Topp

Department of Surgery, University Hospital Düsseldorf, Germany

M Vivarelli

Department of Surgery, Azienda Ospedaliero Universitaria - Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona, Italy

LA Aldrighetti

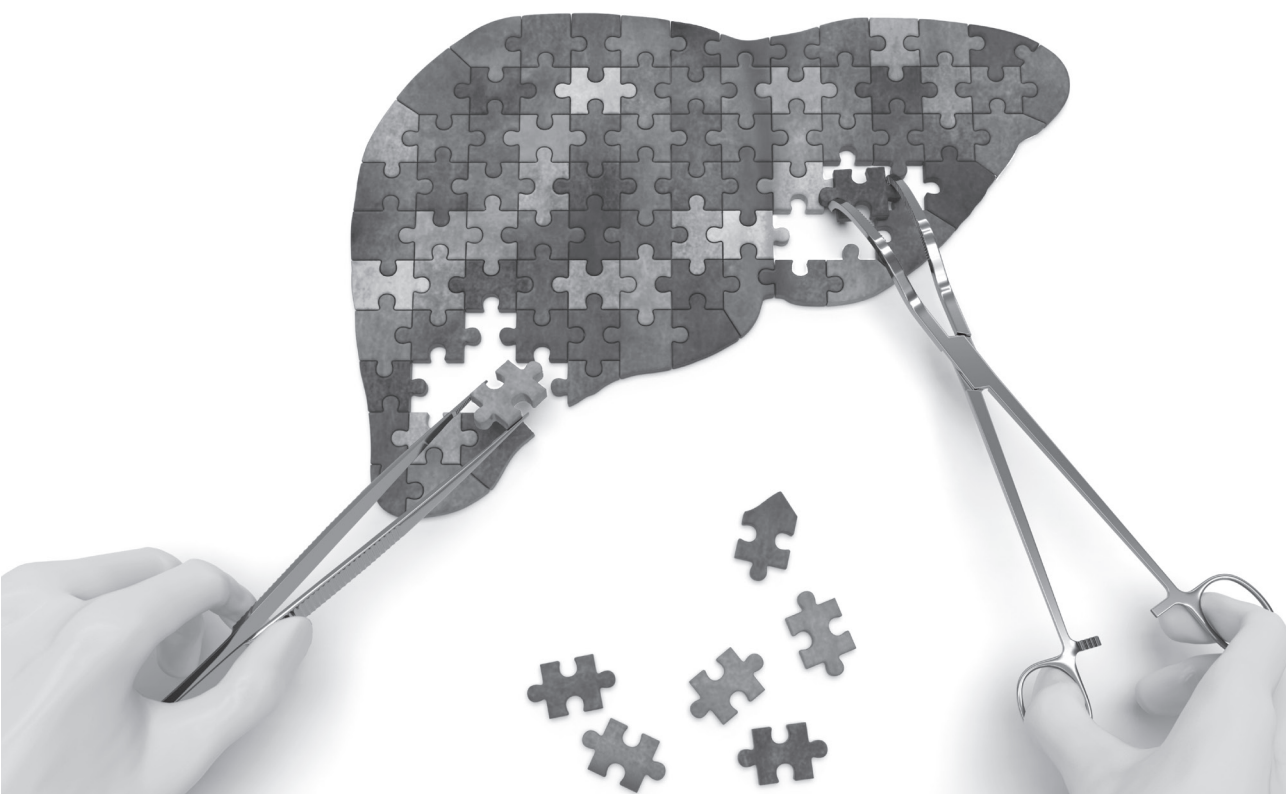
Department of Surgery, San Raffaele Hospital, Milano, Italy

KJ Oldhafer

Department of General and Abdominal Surgery, Asklepios Hospital Barmbek, Faculty of Medicine, Semmelweis University Campus Hamburg, Germany

APPENDICES

PhD portfolio



PHD PORTFOLIO

Name PhD Student: Pim Olthof
 PhD Period: September 2014 – July 2016
 PhD supervisor: Prof. dr. T.M. van Gulik

PhD training	Year	Workload (ECTS)
Courses		
Basic course legislation and organization for clinical researchers	2014	0.9
Practical Biostatistics	2014	1.1
Proefdierkunde (artikel 9)	2014	3.9
R2 Introduction workshop	2014	0.3
Mouse Morphology and Genetics	2015	1.3
Teaching		
Mentoring master thesis medicine student	2015	1.3
Mentoring master thesis biomedical sciences student	2015-2016	1.3
Mentoring elective course Experimental Surgery	2014-2015	2.4
Seminars		
Weekly department seminars	2014-2016	3
Awards		
Walter Brendal Award, European Society of Surgical Research (ESSR), Prague (Best basic science abstract)	2016	
Poster Presentations		
<i>Hypothermic perfusion with retrograde outflow improves early liver regeneration following (extended) right hemihepatectomy; results of a randomized controlled trial</i>		
United European Gastroenterology Week (UEGW), Barcelona, Spain	2015	0.5
<i>Obeticholic acid accelerates liver regeneration following portal vein embolization in a rabbit model</i>		
International Hepato Pancreato Biliary Association (IHPBA), Sao Paulo, Brazil	2016	0.5

Oral Presentations		
<i>Use of an absorbable embolization material for reversible portal vein embolization in an experimental model</i>		
European Society of Surgical Research (ESSR), Liverpool, UK. (Walter Brendal Award session)	2015	0.5
<i>Obeticholic acid accelerates liver regeneration following portal vein embolization in a rabbit model</i>		
Symposium Experimenteel Onderzoek Heelkundige Specialisten (SEOHS), Leiden (Best abstract session)	2015	0.5
European Society of Surgical Research (ESSR), Prague, Czech Republic (Walter Brendal Award session)	2016	0.5
Society of Academic & Research Surgery, Dublin, Ireland	2017	0.5
Academic Surgical Congress, Las Vegas, USA	2017	0.5
<i>Hypothermic perfusion with retrograde outflow improves early liver regeneration following (extended) right hemihepatectomy; results of a randomized controlled trial</i>		
International Hepato Pancreato Biliary Association (IHPBA), Sao Paulo, Brazil	2016	0.5
Chirurgendagen, NvvH, Veldhoven	2016	0.5
<i>External biliary drainage following major liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: impact on development of liver failure and biliary leakage</i>		
International Hepato Pancreato Biliary Association (IHPBA), Sao Paulo, Brazil	2016	0.5
NVGE Najaarsdagen, Veldhoven	2015	0.5
Dutch Highlights at IHPBA, Zeist	2016	0.5
<i>The FXR agonist obeticholic acid induces liver growth but exacerbates biliary injury in rats with obstructive cholestasis</i>		
European Society of Surgical Research (ESSR), Prague, Czech Republic	2016	0.5
<i>Survival after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) for advanced colorectal liver metastases: a case-matched comparison with palliative systemic therapy</i>		
International Hepato Pancreato Biliary Association (IHPBA), Sao Paulo, Brazil	2016	0.5
Chirurgendagen, NvvH, Veldhoven	2016	0.5
Invited Presentation		
<i>FXR agonists to enhance liver regeneration</i>		
One day on liver regeneration, from bedside to bench, Amsterdam	2016	0.5



APPENDICES

Dankwoord



DANKWOORD

Mijn onderzoektijd in het AMC is snel voorbij gegaan, maar er zijn mooie dingen uit voortgekomen en daar ben ik veel collega's, vrienden en familie dankbaar voor.

Allereerst mijn promotor, prof. Thomas van Gulik. Thomas, bedankt voor de kans die u mij heeft gegeven. Door u heb ik een grote hoeveelheid ideeën kunnen uitwerken. U heeft letterlijk en figuurlijk alle deuren van de HPB overal op de wereld geopend. Een mooi voorbeeld hiervan vind ik de groep gerenommeerde professoren die u had verzameld om mijn presentatie de kleinste zaal in Sao Paulo te komen bekijken. Ook ben ik u dankbaar voor het vervolg wat we voor na mijn promotie hebben opgezet.

Michal, toen ik in 2010 bij jou begon met onderzoek had ik niet gedacht dat dit het resultaat zou worden. Je altijd kritische blik heeft een groot aandeel gehad in vele studies en heeft al het onderzoek naar een hoger niveau getild. Dank voor alle hoogte en dieptepunten, waaronder alle discussies en vooral ook de ruim 24 keer dat we een uur lang in het donker om de minuut op een knopje van je microscoop hebben gedrukt, ik zal het niet snel vergeten en jij ook niet, dat weet ik wel zeker.

Roel, dank dat jij mijn co-promotor wilde zijn, het is mooi om te zien dat jouw werk steeds verder internationaal wordt opgepikt. Ik hoop dat we in de toekomst de hepatobiliaire scintigrafie verder kunnen verbeteren en valideren. Aan jou zal het niet liggen.

Prof. dr. U.H.W. Beuers, prof. dr. T. van der Poll, prof. dr. J.N.M. IJzermans, prof. dr. C. Verhoef, prof. dr. S.W.M. Olde Damink en dr. P.J. Tanis: Bedankt dat u zitting hebt willen nemen in de promotiecommissie.

Rowan, ook jij hebt een groot aandeel gehad in het begin van mijn onderzoeksperiode. Van de 'vlekkeloze' kleuringen van onze gelletjes tot het eindeloos 'Smooth Operator' in de referiekamer. Dank voor jouw bijdrage, ik kijk uit naar jouw promotie. Joost, dank voor de lol, discussie en samenwerking, ik ben benieuwd hoeveel koffiezetapparaten en iPhones er nog moeten sneuvelen voordat jouw boekje af is. Ik hoop dat de alle grootse plannen waaronder Trialapp een groot succes worden! Robert-Jan, we hebben snel een aantal leuke ideeën uit kunnen werken, dank daarvoor. Ik hoop dat de volgende projecten net zo'n succes worden. Ruud, je bent veel te normaal voor onze afdeling geweest, jouw harde werk heeft een prachtig boekje opgeleverd, je was de ideale kamergenoot. Jimme, Kasia, Megan, Martien, Vincent, Ruurdje, Zehra, Julia, Eva, Floor, ook jullie bedankt voor de gezelligheid en samenwerking. Fadi, ik hoop dat je niet verdrinkt in de vele ideeën en dat het een succesvolle tijd wordt.

Ook de vaste medewerkers, Goos, Esther, bedankt. Albert, dank voor jouw inzet, zonder jou was ik denk ik nog steeds bezig met het roeren in de OCA oplossing. Andrea, dank voor je hulp, vooral met alle laatste logistieke zaken. Lindy, ik ben blij dat je de mooie nieuwe stap hebt genomen! Dank voor het vele, vele werk dat je voor mij en anderen hebt verzet. Adrie, ook jij hebt vele uren aan dit proefschrift besteed, je ben echt een voorbeeld, als ik ooit half zo handig wordt als jij kan ik zeer tevreden zijn. Als jij het lab binnenkort verlaat is dat een groot gemis.

Dank ook aan alle collega's van G4 voor alle leuke borrels en congressen, met het Braziliaanse avontuur toch wel als hoogtepunt.

Alle studenten die hebben meegewerkt aan het verzamelen van zoveel data bedankt. Niek, je hebt in korte tijd echt gigantisch veel werk verzet.

Alle medeauteurs bedankt voor jullie bijdrage aan de artikelen in dit proefschrift. Joanne, bedankt voor de grote hoeveelheid coupes die we altijd in sneltreinvaart konden scoren. Krijn, jou een dag vrij plannen van de afdeling was altijd een uitdaging. Bedankt voor je tijd en inzet, je enthousiasme is een voorbeeld.

I would like to thank all international contributors to the manuscripts included in this thesis. Eduardo, thank you for your confidence and your help to initiate the projects. Erik, thank you for your input in the last months, I hope we can continue with the projects we would like to initiate.

Alle collega's in het Reinier de Graaf, dank voor de leuke tijd in de kliniek, door jullie waren de laatste loodjes voor mijn proefschrift een stuk makkelijker.

Mijn vrienden bedankt voor de gezelligheid, bedankt voor de interesse in mijn onderzoek, maar vooral ook bedankt voor de desinteresse, dat was altijd een welkome afleiding. Dominique en Jasper, bedankt dat jullie op de dag naast me willen staan.

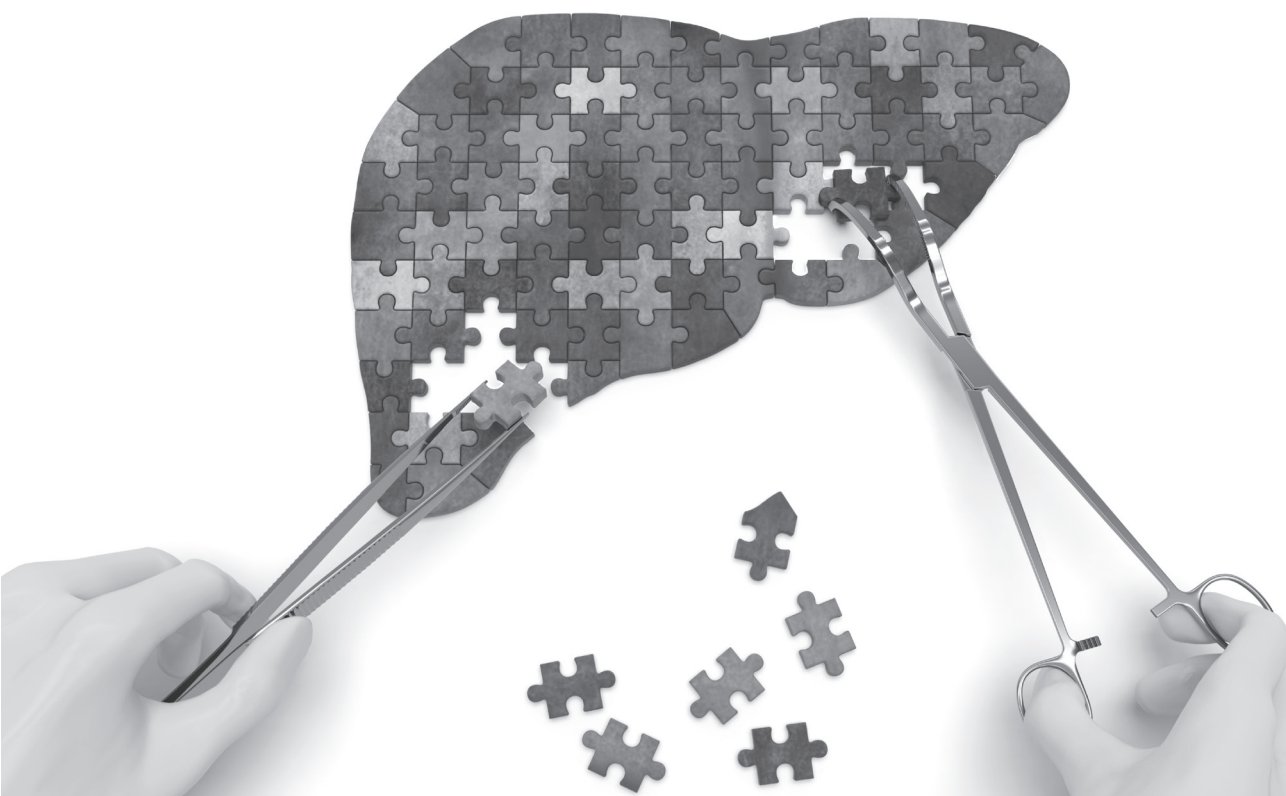
Tot slot, mijn ouders en Nikki, dank voor jullie steun en interesse. Jullie hebben een groot aandeel in wat ik heb kunnen bereiken.

Lindsay, jouw vrolijkheid en onuitputtelijke interesse hebben niet alleen dit proefschrift, maar alles een stuk makkelijker gemaakt, ik hoop dat ik hetzelfde voor jou kan betekenen. Ik ben blij met ons.



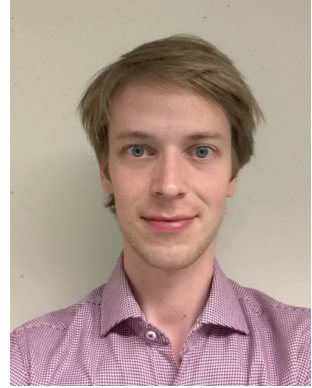
APPENDICES

Curriculum vitae



CURRICULUM VITAE

Pim Bastiaan Olthof was born on May 28th 1989 in Schiedam, the Netherlands. In 2007 he graduated high-school at Stedelijk Gymnasium in Schiedam. In 2008 he started medical school at the University of Amsterdam and finished his first year with honors. In 2010 he started participating in research activities at the department of Experimental Surgery under supervision of dr. M. Heger and prof. dr. T.M. van Gulik, which founded his enthusiasm for research. He finished his 'doctoraal' with honors in 2012 and medical school in 2014, also with honors.



In 2014, Pim started working as a PhD student under supervision of prof. dr. T.M. van Gulik at the department of Experimental Surgery. He combined various studies in experimental models with clinical research and initiated several international collaborations. The work performed is described in this thesis and was presented at several international conferences. In 2016 he was awarded the Walter Brendal award by the European Society of Surgical Research.

August 2016, Pim started working for the department of Surgery at the Reinier de Graaf Hospital in Delft in pursuit of a surgical career. Pim lives in Rotterdam.