

NATUURKUNDIGE VOORDRACHTEN 2013 - 2014

NATUURKUNDIGE VOORDRACHTEN

2013 - 2014



KONINKLIJKE MAATSCHAPPIJ VOOR NATUURKUNDE

onder de zinspreuk Diligentia

OPGERICHT 1793

NIEUWE REEKS NO.92

KONINKLIJKE MAATSCHAPPIJ VOOR NATUURKUNDE

onder de zinspreuk Diligentia

Beschermvrouwe

**Hare Koninklijke Hoogheid
Prinses Beatrix der Nederlanden**

Erelid

Prof. dr. R. van Furth

Bestuurders

Prof. dr. P.J. Sterk, voorzitter

Mw. dr. M.J. Blankwater, secretaris
ledenbestand en convocaties

Drs. A.E.R. Kalf, secretaris bestuurszaken

Dr. ir. J.G. Vogtländer, penningmeester

Dr. H. Weijma, redactie jaarboek

Prof. ir. P. Hoogeboom

Mr. J.W. Andringa

Prof. dr. K.H. Kuijken

Inhoud

Verslag over het seizoen 2013-2014	9
Diligentiaprijs voor Scholieren	10
Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia'	12
Naamlijst van bestuursleden van 1793 tot heden	13
Alfabetisch register van de voordrachten 1988-2014	16
Lustrum Diligentia 2013	
Samenvatting programma	25
Welkomstwoord Voorzitter	27
Prof.dr.ir. L.P. Kouwenhoven , Quantummechanica en Majoranadeeltjes	29
Dr. J.C. Terlouw , De politieke verantwoordelijkheid van wetenschappers	35
KENNISMAKINGSLEZING	
Prof.dr. S.Repping , Het gevecht van de voortplantingsgeneeskunde tegen de evolutie	41
JONG DILIGENTIA LEZING	
Prof.dr.ir. W.G. van der Wiel , Tussen nanotechnologie en natuur: de elektronica van de toekomst	51
Prof.dr. F.M. Bickelhaupt , Moleculaire architectuur, wetsovertreding en theoretische chemie	63
Prof.dr. J.F.J van den Brand , Gravitatiegolven, de dynamica van ruimtetijd	69
Prof.dr. F.J. van Kuppeveld , Ontwikkeling van nieuwe antivirale middelen tegen enterovirussen	75
Prof.dr. W.M.G. Ubachs , Zijn natuurconstanten constant?	81
Prof.dr. W. van Westrenen , Reis naar het middelpunt der aarde	87
Prof.dr. G.J.R. Maat , Scheurbuik. Sterven in de koude wereld van Spitsbergen	95
Prof.dr.ir. H. van der Kooij , Mens en robot in beweging	103
Mw.prof.dr. B.I. Tieleman , Vogels en hun omgeving: gezond en fit in een wereld van verandering	121
Prof.dr. C.C. Hoogenraad , Geheugen en synaptische plasticiteit	127
Mw.prof.dr.ir. M.C. Kroon , Moderne scheidingstechnologie voor een duurzame toekomst	135
Prof.dr. F.W. Jansen , Minimaal invasieve chirurgie	145
Prof.dr.ing. D.H.A. Blank , Nanotechnologie: van idee naar product	151
DE NOBELPRIJS VOOR SCHEIKUNDE 2013 VERKLAARD	
Prof.dr. G.J. Kroes , Moleculaire dynamica op basis van quantumchemie	159

Verslag van de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia'

Over het seizoen 2013-2014

Het afgelopen verenigingsjaar was een lustrumjaar, gevuld met reguliere en feestelijke activiteiten. Het 220-jarig bestaan van de Maatschappij werd op 21 september 2013 feestelijk gevierd met extra lezingen van prof. dr. ir. L.P. Kouwenhoven, over 'Quantummechanica en Majoranadeeltjes', en van dr. J.C. Terlouw, over 'De politieke verantwoordelijkheid van wetenschappers'. Tevens werden twee oude gebruiken binnen de Maatschappij voor de gelegenheid in ere hersteld, door een miniconcert van de jonge pianist Nikola Meeuwse en met natuurkundige demonstraties op het podium door de Stichting Rino van de Universiteit Leiden. Een verslag van dit 44e lustrum vindt u vanaf bladzijde 25 van dit jaarboek.

Tijdens het seizoen werden vijftien lezingen gegeven, 12 reguliere en 3 bijzondere. De belangstelling was groot, met steeds een zeer goed gevulde zaal en een toenemend aantal scholieren onder de toehoorders. Prof. dr. S. Repping hield de Kennismakingslezing, waarin hij de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van de voortplantingsgeneeskunde behandelde. De Jong Diligentia Lezing betrof de raakvlakken tussen nanotechnologie en natuur en werd gegeven door prof. dr. ir. W.G. van der Wiel. Tijdens de jaarlijkse excursie bezochten de leden het micro-elektronica bedrijf NXP Semiconductors in Nijmegen. Het seizoen werd afgesloten door prof. dr. G. J. Kroes met de lezing 'De Nobelprijs scheikunde 2013 verklaard', over de moleculaire dynamica op basis van quantumchemie. Het verheugt het bestuur dat Hare Koninklijke Hoogheid Prinses Beatrix der Nederlanden haar beschermvrouwschap van de Maatschappij heeft gecontinueerd.

De algemene ledenvergadering van 18 november 2013 liet zien dat de Maatschappij financieel

gezond is. Het ledenaantal is gestegen naar 474; inmiddels hebben 7 middelbare scholen een collectief lidmaatschap. De leden stemden in met de herbenoeming van de bestuursleden mw. dr. M.J. Blankwater, prof. ir. P. Hoogeboom en mr. J.W. Andringa.

Tijdens de algemene ledenvergadering droeg prof. dr. R. van Furth het voorzitterschap van het bestuur over aan prof. dr. P.J. Sterk. Hierna werd stilgestaan bij het voorzitterschap van prof. van Furth, dat 18 jaar heeft bestreken (hij was in totaal 26 jaar bestuurslid). Namens het bestuur benadrukte Sterk dat dit een bijzonder bloeiende periode van de Maatschappij is geweest, zowel wat betreft wetenschappelijke standaard als slagvaardigheid van beleid. Van Furth streefde onvermoeibaar naar topkwaliteit en het hoogst haalbare. De overdracht van het gebouw, het predicaat Koninklijk, het beschermvrouwschap, verjonging richting scholieren, modernisering via de website en het laatste lustrum zijn hier enkele voorbeelden van. Daarbij had Van Furth zicht op alles, oog voor detail en een goede blik op de lange termijn. Vanwege deze uitzonderlijke verdiensten besloot het bestuur prof. Van Furth te benoemen tot erelid van de Maatschappij. Burgemeester mw. E.M. Timmers-van Klink van Oegstgeest was naar Diligentia gekomen en reikte, na een lovende toespraak en met instemming van de burgemeester van Den Haag, aan prof. Van Furth de versierselen uit behorend bij zijn benoeming tot Ridder in de Orde van Oranje Nassau. Dit betekende de tweede Koninklijke onderscheiding voor prof. Van Furth, die eerder al tot Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw was benoemd.

Het bestuur
september 2014

Diligentiaprijs voor scholieren

Uitgereikt aan eindexamenkandidaten voor een uitzonderlijke prestatie in de exacte vakken

2005	Vrijzinnig-Christelijk Lyceum	Britt van Pelt
	Gymnasium Sorghvliet	Michiel Kusters en Hok San Yip
2006	Vrijzinnig-Christelijk Lyceum	Mink Verbaan
	Gymnasium Sorghvliet	Bryan Tong Minh
2007	Vrijzinnig-Christelijk Lyceum	Bram Doedijns
	Gymnasium sorghvliet	Joen Hermans
	Maerlant Lyceum	Lisette van Niekerk
2008	Vrijzinnig-Christelijk Lyceum	Maarten Kieft
	Gymnasium Sorghvliet	Just Ruitenbergh
	Maerlant Lyceum	Drian van der Woude
2009	Vrijzinnig-Christelijk Lyceum	Irfan Dogan en Eric Schols
	Gymnasium Sorghvliet	Wiet van Lanschot
	Maerlant Lyceum	Saskia Camps
	Segbroek College	Nadia Petkova
	Gymnasium Haganum	Annelotte Mudde
2010	Vrijzinnig-Christelijk Lyceum	Boris de Graaff
	Gymnasium Sorghvliet	Pieter van Loenen
	Maerlant Lyceum	Rosa Sterkenburg
	Segbroek College	Paul van de Vijver
	Gymnasium Haganum	Leon Loopik
2011	Vrijzinnig-Christelijk Lyceum	Viktor van der Valk en Niels Hunck
	Gymnasium Sorghvliet	Pieter Potuijt
	Maerlant Lyceum	Vyaas Baldew
	Segbroek College	Ahlem Halim
	Gymnasium Haganum	Folkert Kuipers
2012	Vrijzinnig-Christelijk Lyceum	Matthijs Hermans
	Gymnasium Sorghvliet	Salomon Voorhoeve
	Maerlant Lyceum	Floris Swets
	Segbroek College	Carlo Hoogduin
	Gymnasium Haganum	Chiara Kessler
	Sint-Maartenscollege	Roos de Blécourt
2013	Vrijzinnig-Christelijk Lyceum	Toon Jacobson
	Gymnasium Sorghvliet	Tammo Zijlker
	Maerlant Lyceum	Lisanne Nijdam
	Segbroek College	Huib Versteeg
	Gymnasium Haganum	Eva Janssens
	Sint-Maartenscollege	Harm Brouwer
	Haags Montessori Lyceum	Mike Radersma

2014	Vrijzinnig-Christelijk Lyceum	Sjoerd Berning
	Gymnasium Sorghvliet	Daan Touw
	Maerlant Lyceum	Jessica Aduana
	Segbroek College	Bryan van Wijk
	Gymnasium Haganum	Naori Scheinowitz
	Sint-Maartenscollege	Bas Dorsman
	Haags Montessori Lyceum	Eline Bakker

Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde Diligentia

Oprichting in 1793

Het Gezelschap ter beoefening der proefondervindelijke wijsbegeerte werd in 1793 in Den Haag opgericht. Dit gezelschap had tot doel de leden door voordrachten en demonstraties met instrumenten op de hoogte te brengen van de vorderingen van de natuurwetenschappen. De Maatschappij beschikte over een verzameling natuurwetenschappelijke instrumenten, die nu zijn ondergebracht in het Museon. Een selectie van deze instrumenten wordt tegenwoordig tentoongesteld in Diligentia.

Naamgeving

De oorspronkelijke naam, 'Gezelschap ter beoefening der proefondervindelijke wijsbegeerte', werd in 1805 veranderd in 'Maatschappij voor Natuur- en Letterkunde' en in 1859 gewijzigd in 'Maatschappij voor Natuurkunde'. Zij kreeg in 1953 het predikaat Koninklijk.

Huisvesting

Aanvankelijk vergaderde het gezelschap ten huize van de voorzitter, daarna enige tijd in de zalen van de Nieuwe Doelen, waar thans het Haags Historisch Museum is gevestigd. In 1804 werd besloten 'een huis in het Lange Voorhout Wijk I no. 269, met er benevens nog een huis en ene stallinge en koets-huis, in de Hooge Nieuwstraat', uit 1561 te kopen. In de loop der jaren vonden er vele verbouwingen plaats, waarbij in 1853 de huidige grote zaal ontstond. In 1985 werd de exploitatie van het gebouw, wat betreft de organisatie van muziek, kleinkunst en andere uitvoeringen, door de Maatschappij overgedragen aan de Stichting Kunstkring Diligentia. In 2002 werden het gebouw Diligentia en de grond aan de gemeente 's-Gravenhage overgedragen en

werd begonnen met een totale renovatie (gereed in 2004), waarbij een toneeltoren werd toegevoegd. Het oorspronkelijke embleem 'Diligentia' van de Maatschappij, omgeven door een krans van klimop- en laurierbladeren, is nog steeds aanwezig op de voor- en achtergevel van het gebouw.

Doelstelling en huidige activiteiten

De huidige doelstelling is bekendheid te geven aan recente ontwikkelingen van de natuurwetenschappen in brede zin, zoals de disciplines natuurkunde, scheikunde, sterrenkunde, wiskunde, geologie, biologie en geneeskunde. De Maatschappij verwezenlijkt dit door in de periode september tot april minstens 12 lezingen en een excursie te organiseren, waarbij de bovengenoemde disciplines aan bod komen. Scholieren van middelbare scholen worden gestimuleerd om de lezingen bij te wonen. Het niveau van de lezingen is hoog, maar goed te volgen voor toehoorders buiten het vakgebied. Leden krijgen het jaarboek 'Natuurkundige Voordrachten', Nieuwe Reeks, waarin de lezingen uit het voorafgaande seizoen zijn opgenomen.

Het jaarprogramma met de samenvattingen van de lezingen wordt voor het begin van het seizoen (september tot april) aan de leden gestuurd en staat op de website:

www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Lidmaatschap

Het lidmaatschap bedraagt €35,- per jaar en geeft 2 personen recht op gratis toegang tot de lezingen; het bijwonen van een lezing door niet-leden kost €5,- per avond. Scholieren en studenten kunnen voor €7,50 per jaar lid worden.

Naamlijst van bestuursleden

Sedert de oprichting op 17 september 1793

Oprichters:

Mr. F.G. Alsche,
Mr. P. van Buren,
A. van der Laar,
A. Laurillard dit Fallot,
Dr. J. Covyn Terbruggen

Voorzitter	Bestuursleden	Secretaris	Penningmeester
Van 1793-1859 wisselt het voorzitterschap maandelijks	P.K. van der Goes, J. van Cleef, Mr. F.G. Alsche, L.A. van Meerten, Dr. J. Covyn Terbruggen, R. Wilding, Mr. P. van Buren, Dr. P. de Riemer, J. Meerman, A. van Linden van den Heuvell, J. Scheltema, Mr. J.C. van de Kastelee, Ds. R.P. van de Kastelee, H. van Roijen, S.P. van Swinden, E. Canneman, Dr. E.J. van Maanen, Mr. D.J. Heeneman, Mr. G.W. Verwey Mejan, L.C.R. Copes van Cattenburch, J.G.P. Certon, Dr. G. Simons, Mr. A.G.C. Alsche, Jhr. L. de Witte van Citters, B.F. Baron van Verschuier, Jhr. mr. A.J. van der Helm, Jhr. mr. H.J. Caan, Jhr. F. de Stuurs, F.C. List, Jhr. mr. M.W. de Jonge van Campens Nieuwland, D.J.H. Boellaard, J.C. Rijk, Dr. A. Vrolijk, Mr. A.J.F. de Bordes.	Mr. P.A.R. van Ouwenaller, J.F. Eefferts, Mr. J.C. van de Kastelee, Mr. B. van der Haer, G.J. van der Boon Mesch, Mr. G.W. Verwey Mejan, Mr. A.G.C. Alsche, Jhr. mr. A.J. v.d. Helm, Dr. A. Vrolijk	Mr. P.A.R. van Ouwenaller Mr. B. van der Haar
Dr. A. Vrolijk 1859-1882	E. Canneman, Dr. F.J. van Maanen, Mr. A.G.C. Alsche, Jhr. L. de Witte van Citters, Jhr. mr. H.J. Caan, D.J.H. Boellaard, Mr. A.J.F. de Bordes, W.C.A. Staring, Mr. P. Elias, F.A.T. Delprat, C.T. van Meurs, Jhr. J. Westpalm van Hoorn van Burgh, J.M. Obreen, Dr. J. Bosscha, Dr. H.C. Kips, R.A.W. Sluiter, Dr. H. van Capelle, Dr. M. Salverda	Dr. G.H. Muller 1840-1885	Dr. G.H. Muller 1840-1885
R.A.W. Sluiter 1882-1885	W.C.A. Staring, C.T. van Meurs, Dr. J. Bosscha, Dr. H. van Cappelle, Dr. E.H. Groenman, Jhr. dr. E.J.G. Everts, Dr. L.J. Egeling, F. de Bas, J. van Rijn van Alkemade		
Dr. L.J. Egeling 1885-1888	W.C.A. Staring, R.A.W. Sluiter, Dr. E.H. Groenman, Jhr. dr. E.J.G. Everts, J. van Rijn van Alkemade, F. de Bas, Mr. R.Th. Bijleveld, Dr. C.J.J. Ninck Blok	Dr. G.J.M. Coolhaas 1885-1919	Dr. G.J.M. Coolhaas 1885-1919
W.C.A. Staring 1888-1893	R.A.W. Sluiter, Dr. E.H. Groenman, Jhr. dr. E.J.G. Everts, Dr. L.J. Egeling, J. van Rijn van Alkemade, Mr. R. Th. Bijleveld, Dr. C.J.J. Ninck Blok, P.C. Evers, Dr. B. Carsten		
R.A.W. Sluiter 1893-1898	Dr. E.H. Groenman, Jhr. dr. E.J.G. Everts, Mr. R.Th. Bijleveld, Dr. C.J.J. Ninck Blok, P.C. Evers, N.Th. Michaelis, Dr. R.S. Tjaden Modderman, Dr. H. de Zwaan		

Voorzitter	Bestuursleden	Secretaris	Penningmeester
N.Th. Michaelis 1898-1904	Dr. E.H. Groenman, Jhr. dr. E.J.G. Everts, Mr. R.Th. Bijleveld, Dr. C.J.J. Ninck Blok, P.C. Evers, Dr. R.S. Tjaden Modderman, Dr. H. de Zwaan, E.K.G. Rose		
Dr. E.H. Groenman 1904-1921	Jhr. dr. E.J.G. Everts, Mr. R.Th. Bijleveld, Dr. C.J.J. Ninck Blok, P.C. Evers, Dr. H. de Zwaan, B.K.G. Rose, Dr. T.W. Beukema, Dr. H.J. Veth, J.H. Beucker Andreae, Dr. G.J.M. Coolhaas, D. Hannema, Jhr. W. Wilsen Elias, Dr. A.H. Borgesius, Jhr. O.J.A. Repelaer van Driel, Ir. A. Vroesom de Haan, G. Doorman, G.L. Goedhart, Dr. H.J. Coert	E.F. Hardenberg 1919-1949	E.F. Hardenberg 1919-1949
J.H. Beucker Andreae 1921-1926	D. Hannema, Jhr. W. Witsen Elias, Dr. A.H. Borgesius, Ir. A. Vroesom de Haan, G. Doorman, G.L. Goedhart, Dr. H.J. Coert, E.F. Hardenberg, W.C.J. Smit, Prof. dr. J. Kraus		
D. Hannema 1926-1931	Dr. A.H. Borgesius, G. Doorman, Dr. H.J. Coert, E.F. Hardenberg, W.C.J. Smit, Prof. dr. J. Kraus, Dr. A. Schierbeek, Ir. A.Th. Kapteyn, Mr. W.C. Beucker Andreae		
Prof. dr. J. Kraus 1931-1934	Dr. A.H. Borgesius, G. Doorman, Dr. H.J. Coert, E.F. Hardenberg, Dr. A. Schierbeek, Mr. W.C. Beucker Andreae, Mr. C.W. Schlingemann, Dr. G.L. Voerman		
Dr. A. Schierbeek 1934-1959	Dr. A.H. Borgesius, G. Doorman, Dr. H.J. Coert, E.F. Hardenberg, Prof. dr. J. Kraus, Mr. W.C. Beucker Andreae, Mr. C.W. Schlingemann, Dr. G.L. Voerman, J.J. Rambonnet, Prof. ir. J.A. Grutterink, Y. van Wijngaarden, S.J. van den Bergh, Dr. J.N. Elgersma, Ir. H.J.M.W. de Quartel, Dr. ir. J.A. Ringers, F. Hijmans, Dr. J.N. van den Ende, Mr. W.J. Cardinaal, Ir. J.M. Op den Orth, Prof. dr. ir. J.L. van Soest, Ir. A.H. Kerstjens, Dr. K.T.A. Halbertsma	Dr. W.P.J. Lignac 1949-1984	Dr. W.P.J. Lignac 1949-1969
Prof. dr. ir. J.L. van Soest 1959-1969	Prof. dr. L. van der Pijl (1959-1963), Dr. K.T.A. Halbertsma (1959-1963), Mw. dr. M.P.M. Erlee (1959-1998), Ir. G. van Iterson (1963-1975), Mw. ir. H.F. Hazewinkel (1963-1972), Ir. O.A.E. Wijnmalen (1965-1984), Prof. ir. Y. Boxma (1968-1985)		
Prof. ir. IJ. Boxma 1969-1980	Drs. C. van den Brandhof (1969-1982), Ir. J.H. van der Torren (1972-1983), R.R. Drion (1972-1984), Ir. M.J. Bottema (1975-1988)		Drs. C. van den Brandhof 1969-1982
Ir. M.J. Bottema 1980-1982	Mr. R.R.J.F.H. Muller (1980-1990), Dr. E. Talman (1981-1996)		

Voorzitter	Bestuursleden	Secretaris	Penningmeester
R.R. Drion 1982-1984	Dr. H.H. Cohen (1982-1986), P.M. Houpt (1983-1985), Dr.ir. G.P. de Loor (1983-1998)		Dr. E. Talman 1982-1996
Ir. M.J. Bottema 1984-1986	Ir. P. Waasdorp (1984-1998). In september 1985 zijn de kunstactiviteiten overgegaan van de Kon. Maatschappij naar de Stichting Kunstkring Diligentia.	Mw. J.W.M. Evers 1984-1999	
Mw.dr. M.P.M. Erlee 1986-1988	Dr. W. Bijleveld (1986-1990), Prof.dr. R. van Furth (1987-2013)		
Mr. R.R.J.F.H. Muller 1988-1990			
Dr.ir. G.P. de Loor 1990-1995	Prof.dr. P. Sevenster (1990-1994), Dr. P.N.J. Wisse (1990-2004), Mr. L. van Solkema (1990-2007), Drs. R. Arlman (1994-2005)		
Prof.dr. R. van Furth 1995-2013	Prof.dr. E. van der Meijden (1996-2005), Prof.dr. R.R.P. de Vries (1996-2005), Mw.dr. G.H. Okker-Reitsma (1996-2006), Prof.dr. P.J. Sterk (2005-)	Dr. P.N.J. Wisse (1996-2004) redactie jaarboek, Mw.dr. G.H. Okker- Reitsma (1996-2006) bestuurssecretariaat; ledenbestand, Prof.dr. R.R.P. de Vries (1999-2005) organisatie lezingen	Drs. R. Arlman 1996-2005 Mr. L. van Solkema 2005-2006
Prof.dr. P.J. Sterk (2013-)	Prof.ir. P. Hoogeboom (1998-), Dr. H. Weijma (1999-), Mw.dr. M.J. Blankwater (2004-), Drs. A.E.R. Kalff (2005-), Dr.ir. J.G. Vogtländer (2005-), Mr. J.W. Andringa (2007-), Prof.dr. K.H. Kuijken (2008-)	Mw.dr. M.J. Blankwater (2006-) ledenbestand, Drs. A.E.R. Kalff (2006-) bestuurssecretariaat, VWO- scholen, Prof.dr. P.J. Sterk (2006-) organisatie lezingen, Dr. H. Weijma (2005-) redactie jaarboek	Dr.ir. J.G. Vogtländer (2006-)

Alfabetisch register van de voordrachten

In de periode 1988-2014

Aanduiding vakgebieden:

- A** Weer/Atmosfeer
- B** Biologie
- C** Scheikunde
- G** Aardwetenschappen
- M** Medicijnen
- N** Natuurkunde
- S** Sterrenkunde
- T** Techniek en Industrie
- W** Wiskunde
- X** Overige vakgebieden

A			
Acket, prof. dr. G.A.	1994/1995	Recente ontwikkelingen op het gebied van halfgeleiderlasers	N
Abrahams, prof. dr. J.P.	2004/2005	Visualisatie van fundamentele levensprocessen	C
Ale, prof. dr. B.J.M.	2004/2005	Risico's nemen of risico's lopen	X/T
Andel, dr. M.V. van	1999/2000	Serendipiteit: de ongezochte vondst	X
B			
Baal, prof. dr. P.J. van	1993/1994	In afwachting van het zesde quark	N
Baal, prof. dr. P.J. van	2004/2005	HiSPARC, detectie van hoogenergetische kosmische straling	N
Baar, prof. dr. ir. H.J.W. de	2005/2006	De rol van ijzer in algengroei en CO ₂ -opname in de Antarctische Oceaan	B
Baede, dr. A.P.M.	2000/2001	Heel de atmosfeer	A
Bailes, prof. dr. M.	2006/2007	The most evil stars in the universe	S
Bais, prof. dr. ir. F.A.	2008/2009	Keerpunten in de natuurwetenschappen	X
Bakels, mw. prof. dr. C.C.	1997/1998	Biologie in de archeologie	B
Bakker, prof. dr. H.J.	2008/2009	Ultrasnelle proton-estafette in water	N
Ballieux, prof. dr. R.	1988/1989	Psyche, hersenen en immuunsysteem	M
Barthel, dr. P.D.	1992/1993	De verste verten in het heelal	S
Beckers, dr. G.J.L.	2004/2005	Articulatie in vogelzang, een vergelijking met menselijke spraak	B
Beenakker, prof. dr. C.W.J.	2003/2004	Chaotische elektronen	N
Bekku, prof. dr. ir. H.	1995/1996	Moleculaire zeven, microporeuze materialen met klimmend aantal toepassingen	C
Bentham, prof. dr. J.F.A.K. van	2006/2007	Een stroom van informatie: logica op het grensvlak van alpha, beta en gamma	X
Bentvelsen, prof. dr. S.C.M.	2012/2013	De jacht naar het Higgs deeltje	N
Berends, prof. dr. F.A.	1999/2000	Honderd jaar elementaire deeltjes	N
Berends, prof. dr. F.A.	2006/2007	Lorentz: zijn rol in de natuurkunde, in Nederland en de wereld	X
Berg, prof. dr. ir. A. van den	2011/2012	Lab on a chip: nanotechnologie voor de gezondheidszorg	T
Bergshoeff, prof. dr. E.A.,	2011/2012	Quantumzwaartekracht	N
Beukers, prof. dr. H.	1996/1997	De introductie van de westerse geneeskunde in Japan	M
Bickelhaupt, prof. dr. F.M	2013/2014	Moleculaire architectuur, wetsovertreding en theoretische chemie	C

Blank, prof.dr.ing. D.H.A.	2013/2014	Nanotechnologie: van idee naar product	N
Blij, prof.dr. F. van der	1989/1990	Rekenen en tekenen met getallen	W
Boddeke, dr. R.	1994/1995	Het TAC-beleid en de Europese visserij politiek	B
Bolhuis, prof. dr. J.J.	2004/2005	Op zoek naar het brein achter ons geheugen	B
Boom, prof. dr. R.	2008/2009	IJzer: meester der metalen?	T
Bouwmeester, prof. dr. D.	2008/2009	Quantumsuperpositie en quantumteleportatie	N
Bovenberg, mr. dr. J.A.	2009/2010	Eigendom van DNA	X
Brabander, mw. dr. E.E.M. de	2001/2002	Coatings: van kunst naar wetenschap	C
Brakefield, prof. dr. P.M.	2005/2006	Evolutie van ontwikkelingspatronen	B
Brakman, prof. dr. P.	1992/1993	Atherosclerose: verharding van de slagaders met ophoping van vetachtige stoffen en bindweefsel	M
Brand, prof.dr. J.F.J van den	2013/2014	Gravitatiegolven, de dynamica van ruimtetijd	N
Brouwer, prof. dr. A.	1992/1993	Thera en het einde van de Minoïsche beschaving op Kreta	G
Brunekreef, prof. dr. ir. B.	2007/2008	Fijn stof	X
Bruyn, prof. dr. A.G. de	2004/2005	De ultieme zoektocht naar neutrale waterstof in het heeal: LOFAR en de Epoche van Reïonisatie	S
Buchem, prof. dr. M.A. van	2009/2010	Het brein in beeld: neuroradiologie	M
Buhrman, prof. dr. H.M.	2004/2005	Quantum computing	T/W
Bijker, prof. dr. ir. E.W.	1988/1989	Veilig achter los-opgestoven zand	G
Bijvoet, prof. dr. O.L.M.	1992/1993	Omgaan met botarmoede	M
C			
Clevers, prof. dr. H.C.	2012/2013	Nobelprijs Geneeskunde 2012: Stamcellen	M
Cloetingh, prof. dr. S.A.P.L.	2005/2006	Plaattektoniek en aardse risico's	G
Cohen Stuart, prof. dr. M.A.	2009/2010	Zachte materialen en het sociaal gedrag van moleculen	C
Craats, prof. dr. J. van de	1991/1992	De Fis van Euler, over de natuurwetenschappelijke achtergronden van de muziek	W
D			
Daan, dr. S.	1993/1994	Slapen en waken, regeling en functie	B
Daan, prof. dr. S.	2003/2004	De biologische klok: Timing van gedrag op een draaiende planeet	B
Dalen, prof. dr. D. van	1992/1993	De Intuitionistische wiskunde van L.E.J. Brouwer	W
Damhuis, ing. M.H.	1998/1999	Spraaktechnologie in een telecommunicatie-omgeving	N
Dicke, prof. dr. M.	2004/2005	Planten 'roepen' om hulp	B
Dieks, prof. dr. D.G.B.J.	1997/1998	Bohr en Bell	N
Dijkgraaf, prof. dr. R.H.	2000/2001	Einsteins droom en de wiskundige werkelijkheid	N
Dijkgraaf, prof. dr. R.H.	2004/2005	Tweehonderd jaar denken over ruimte en tijd	N
Dik, prof. dr. J.	2011/2012	Herkomst en veroudering van kunstwerken	C/T
Dishoeck, mw. prof. dr. E. van	1995/1996	Interstellaire moleculen en de vorming van sterren	S
Dishoeck, mw. prof. dr. E. van	2012/2013	Water in de ruimte	S
Dogterom, mw. prof. dr. A.M.	2002/2003	Bio-assemblage, krachten uitgeoefend door microtubuli	N
Dokkum, prof. dr. P. van	2011/2012	De ontstaansgeschiedenis van sterrenstelsels	S
Dorland, dr. R. van	2012/2013	De menselijke factor bij klimaatverandering	A
Drent, prof. dr. E.	1999/2000	Avonturen in katalyse op een industrieel laboratorium	C
Drenth, prof. dr. J.	1988/1989	De verrassende werking van enzymen	B
Driel, prof. dr. R. van	2011/2012	Systeembioologie: kunnen we levende organismen begrijpen?	B
Duijn, mw. prof. dr. C.M. van	2003/2004	Op jacht naar zieke genen	M

E

Eb, prof. dr. A.J. van der	1995/1996	Gentherapie	M
Ebert, mw. prof. dr. U.M.	2005/2006	Vonken en opwaartse bliksem: hoe geleidende structuren groeien en vertakken	N
Eiben, prof. dr. A.E.	1999/2000	Evolutionary computing	T
Engelen, prof. dr. J.J.	2001/2002	Detector voor kosmische neutrino's	N
Erkelens, prof. dr. D.W.	1996/1997	Van Vetten en Vaten	M

F

Falcke, prof. dr. H.	2010/2011	LOFAR: op zoek naar de snelste deeltjes in het heelal vanaf Drentse terpen	S
Fehr, dr. S.	2010/2011	Quantum information-theory and cryptography	W
Falkenburg, prof. dr. J.H.F.	2004/2005	Immunotherapie van bloedziekten	M
Feringa, prof. dr. B.L.	2007/2008	Moleculaire nanotechnologie: moleculaire motoren	C
Ferrari, dr. M.D.	1991/1992	Migraine: nieuwe inzichten in de behandeling	M
Ferrari, prof. dr. M.D.	2010/2011	Migraine: de ontrafeling van een complexe ziekte	M
Fibbe, prof. dr. W.E.	2006/2007	Stamcelbehandeling: feiten en beloften	M
Fouchier, prof. dr. R.A.M.	2012/2013	Onderzoek aan airborne H5N1 vogelgriep virus	M
Fodde, prof. dr. R.	2002/2003	Darmkanker en aspirine, van gen naar kliniek	M
Frankena, prof. dr. ir. H.J.	1998/1999	Optische interferometrie	N
Franx, prof. dr. M.	1999/2000	De toekomst van de Sterrenkunde	S
Frenkel, prof. dr. D.	2003/2004	Eerste fasen van kristalvorming	N
Frenken, prof. dr. J.W.M.	1999/2000	Oppervlakken in beweging	N
Frijns, prof. dr. ir. J.H.M.	2011/2012	Cochleaire implantaten	M

G

Geer, mw. prof. dr. S.A. van de	2003/2004	Een zeker toeval	W
Gemert, dr. ir. M.J.C. van	1989/1990	Lasers in de ziekenhuizen: klinische toepassingen	M
Gen, prof. dr. A. van der	1996/1997	De relatie tussen voeding en kanker	M
Gittenberger, prof. dr. E.	2007/2008	De windingsrichting van slakkenhuisje in breder perspectief	B
Goulmy, mw. prof. dr. E.A.J.M.	2005/2006	Van transplantatieproblemen naar therapie voor kanker	M
Greenberg, prof. dr. J.M.	1992/1993	Laboratorium Astrofysica	S
Griessen, prof. dr. R.P.	1988/1989	Supergeleiding bij kamertemperatuur binnen bereik?	N
Griessen, prof. dr. R.P.	2010/2011	Schakelbare spiegels: samenspel van licht en waterstof in metalen	N
Griffioen, dr. J.	1995/1996	Verspreiding van verontreiniging in het grondwater	G
Grind, prof. dr. ir. W.A. van de	1990/1991	Natuurlijke en artificiële intelligentie	X
Groen, dr. K.	1997/1998	Het Rembrandt Research Project	X
Groot, prof. dr. H.J.M. de	2002/2003	Membraanewitten en NMR	C
Groot, prof. dr. H.J.M. de	2011/2012	Hoe fotosynthese inspireert tot schone brandstof	C
Grootendorst, prof. dr. A.W.	1998/1999	De laatste stelling van Fermat. De geschiedenis van een probleem	W
Grootenhuis, dr. P.D.J.	1996/1997	Moleculen modelleren met computers	C
Grünwald, prof. dr. P.D.	2011/2012	Over kansen gesproken: van Willem Ruis tot Lucia de B.	W

H

Haan, prof. dr. ir. F.A.M. de	1996/1997	Gevaren van bodemverontreiniging	G
Hagoort, prof. dr. P.	2008/2009	Over taal en hersenen	X
Halsema, drs. D. van	1994/1995	Radar interferometrie vanuit de ruimte	N
Hanssen, prof. dr. ir. R.F.	2009/2010	Geofysica vanuit de ruimte	G

Heise, dr. J.	1993/1994	Het waarnemen van zwarte gaten	S
Heijnen, prof. dr. ir. J.J.	2009/2010	De cel als chemische fabriek	C
Heijst, prof. dr. ir. G.J.F. van	2006/2007	Zelforganisatie van tweedimensionale stromingen	N
Helmerhorst, prof. dr. F.M.	2010/2011	Nobelprijs geneeskunde 2010: In vitro fertilisatie	M
Hendrickx, dr. J.J.P.	1990/1991	Eetstoornissen, Anorexia nervosa en boulimia	M
Hermans, prof. dr. L.J.F.	1996/1997	Voortbewegen op eigen kracht	N
Hest, prof. dr. ir. J.C.M. van	2010/2011	Microreactortechnologie: de chemische fabriek op een chip	C
Heuvel, prof. dr. E.P.J. van den	2005/2006	Gammaflitsen, kijken naar de verste sterren	S
Hilgenkamp, prof. dr. J.W.M.	2009/2010	Supergeleiding, al 99 jaar (g)een koud kunstje	N
Hilgevoord, prof. dr. J.	1988/1989	Het vreemde van quantummechanica	N
Hoeijmakers, prof. dr. J.H.J.	2007/2008	Hoe tikt de biologische klok?	M
Hoekman, dr. ir. D.H.	1999/2000	Wereldwijde bosmonitoring met satellietwaarneming	T
Hoekstra, prof. dr. P.	2003/2004	Kust op de korrel – Opvattingen en misvattingen over kustgedrag	G
Hoekstra, prof. dr. R.F.	1998/1999	Sex: een evolutionair raadsel?	B
Hoekstra, prof. dr. R.F.	2006/2007	Evolutie van genetische transmissie	B
Hofstraat, prof. dr. J.W.	2005/2006	Moleculaire geneeskunde	M
Hol, prof. dr. ir. W.G.J.	1990/1991	Over eiwitkristallografie en computer-ontwerpen van geneesmiddelen	M
Hollander, prof. dr. A.P.	2002/2003	Grenzen aan sportieve prestaties	X
Hooff, prof. dr. J.A.R.A.M. van	2000/2001	De Biologie van Macht	B
Hooff, prof. dr. G. 't	1990/1991	Unificatie theorieën van de natuurkrachten	N
Hooff, prof. dr. G. 't	1993/1994	De zwaartekracht	N
Hoogeboom, ir. P.	1991/1992	Synthetische apertuur Radar: werking en toepassingen	T
Hoogendoorn, prof. dr. ir. S.P.	2012/2013	De kracht van de massa	N/X
Hoogenraad, prof. dr. C.C.	2013/2014	Geheugen en synaptische plasticiteit	M
Horn, dr. L.J. van den	1988/1989	Fysica en Supernovae	S
Horzinek, prof. dr. M.C.	1993/1994	Aids bij de kat	B
Houtsma, prof. dr. A.J.	1995/1996	Psycho-akoestiek en zijn technische toepassingen	T
Hovenier, prof. dr. J.W.	1990/1991	De atmosferen van de planeten	S
Huetting, dr. R.	1989/1990	Het milieu als economisch goed	D
Huizinga, dr. T.W.J.	1995/1996	Reumatische artritis: indrukwekkende onderzoekresultaten, matige winst voor patiënten	M
Hummelen, prof. dr. J.C.	2012/2013	De onstuitbare opmars van zonne-energie	C
I			
Icke, prof. dr. V.	2007/2008	De toekomst van het Heelal	S
Ingen Schenau, prof. dr. ir. G.J. van	1991/1992	De mechanica en energetica van het schaatsen	T
Israël, dr. F.P.	1998/1999	Het reusachtige radiostelsel Centaurus A	S
J			
Jacobs, prof. dr. B.D.F.	2011/2012	Waarom alle OV-chipkaarten alweer vervangen moeten worden	W/X
Jansen, prof. dr. F.W.	2013/2014	Minimaal invasieve chirurgie	M
Jansen, prof. dr. J.A.	2004/2005	Biomaterialen en tissue engineering	M
Janssen, ir. H.J.T.	1988/1989	DNA-onderzoek in het gerechtelijk laboratorium	X
Janssen, prof. dr. T.W.J.	2011/2012	Nobelprijs scheikunde 2011: quasikristallen	C
Janssen, ir. W.P.S.	1998/1999	De Øresund vaste oeververbinding: tunnel onder de Drogden	T
Jetten, prof. dr. ir. M.S.M.	2011/2012	De ontdekking van "onmogelijke" microben in de koolstof en stikstofcyclus	B

Jochemsen, dr. R.	1996/1997	Koude kermis: De wereld van de lage temperaturen fysica	N
Jong, prof. dr. T. de	2003/2004	Babylon: bakermat van de sterrenkunde	S
Jongh, prof. dr. L.J. de	1993/1994	Fysische en chemische nanostructuren	N
Jongh, mw.dr. P.E. de	2012/2013	Duurzame energievoorziening: een centrale rol voor waterstof	C
Jonker, prof. dr. P.P.	2009/2010	Humanoïde robots	T
K			
Kamminga, ir. C.	1989/1990	Omtrent sonar bij dolfinachtigen	B
Katan, prof. dr. M.B.	1997/1998	Effecten van koffie op de gezondheid	M
Kattenberg, dr. A.	1992/1993	De rol van de oceanen in het klimaat	A
Kayen, dr. A.H.M.	1999/2000	Recycling van kunststoffen	C
Kijne, prof. dr. J.W.	1999/2000	Symbiotische stikstofbinding: honger maakt rauwe bonen zoet	B
Kleingeld, dr. J.C.	1998/1999	Toepassingen van massaspectrometrie in de geochemie	C
Klijn, dr. F.	2007/2008	Overstromingsrisico's in Nederland	G
Kloet, prof. dr. E.R. de	2000/2001	Behandeling van stress in de hersenen: nieuws vanuit de Farmacogenetica	M
Knijff, dr. P. de	2001/2002	Wie zijn onze voorouders: Een toepassing van DNA-onderzoek	M
Knijff, prof. dr. P. de	2009/2010	DNA-onderzoek bij misdrijven	M
Knook, prof. dr. D.L.	1989/1990	Wat leert ons veroudering?	M
Kooij, prof.dr.ir. H. van der	2013/2014	Mens en robot in beweging	T/M
Koop, dr. ir. H.	1996/1997	Oerwouden van Europa	B
Kooyman, prof. dr. S.A.L.M.	1990/1991	Verdwijnende tropische regenwouden	B
Koning, dr. F.	2003/2004	Moleculaire basis voor coeliakie/gluten-allergie	M
Koningsberger, prof. dr. ir. D.C.	1990/1991	Meettechnieken bij structuuronderzoek van katalytische systemen	C
Kooter, dr. J.M.	2008/2009	Epigenetica: het dynamische deel van erfelijkheid	B
Kouwenhoven, prof. dr. ir. L.P.	2001/2002	Nanotechnologie: feit of fictie?	T
Kowalchuk, prof. dr. G.A.	2007/2008	Moleculaire ontdekkingsreis naar micro-organismen in de bodem	B
Kraak, mw. dr. S.B.M.	2003/2004	Hoe mannetjes en vrouwtjes worden gemaakt	B
Kroes, prof. dr. G.J.	2013/2014	Nobelprijs 2013 scheikunde: theoretische chemie	C
Kroon, mw.prof.dr.ir. M.	2013/2014	Moderne scheidingstechnologie voor een duurzame toekomst	C
Kroonenberg, prof. dr. S.B.	2000/2001	De Kaspische Zee; een natuurlijk laboratorium voor zeespiegelstijging	G
Kruit, prof. dr. P.C. van der	1996/1997	De nieuwe kijk op melkwegstelsels	S
Kruijt, prof. dr. J.P.	1991/1992	Het samenspel van 'nature' en 'nurture' bij de ontwikkeling van gedrag tijdens het leven van individuen	B
Kueneen, prof. dr. J.G.	2000/2001	Over leven en technologie	B
Kuijken, prof. dr. H.K.	2001/2002	Gravitatielenzen in het heelal	S
Kuijpers, prof. dr. J.M.E.	2006/2007	Gravitatiegolven	S
Kuipers, prof. dr. ir. J.A.M.	2010/2011	Multi-scale modellering van gasstromen beladen met deeltjes	C
Kuipers, prof. dr. H.	1993/1994	Lichamelijke activiteit, grenzeloos gezond?	M
Kuis, prof. dr. W.	1999/2000	Stamceltransplantatie bij kinderen met auto-immuun ziekten	M
Kuppeveld, prof.dr. F.J. van	2013/2014	Ontwikkeling van nieuwe antivirale middelen tegen enterovirussen	M
L			
Laane, prof. dr. R.W.P.M.	2001/2002	De zee als bezinkput en levensbron	B
Laat, prof. dr. S.W. de	1992/1993	Over genen en signalen tijdens de embryogenese van dierlijke organismen	B
Lambrecht, prof.dr. B.	2012/2013	Dendritische cellen: regisseurs van afweer bij allergie	M
Lamers, prof. dr. H.J.G.L.M.	1994/1995	Het leven van de sterren: van hun geboorte tot hun dood	S

Lamers, prof. dr. H.J.G.L.M.	2008/2009	Ontdekkingen door de Hubble-telescoop	S
Leeuw, dr. F.A. de	1990/1991	De veranderende samenstelling van de atmosfeer	A
Leeuw, dr. G. de	1998/1999	Atmosferische effecten op waarnemingen op zee	A
Leeuw, dr. M.W.	2003/2004	Biologische en chemische wapens	X
Leeuwen, dr. F.W. van	1998/1999	De Ziekte van Alzheimer – een oprukkende volksziekte	M
Lens, dr. ir. P.N.L./Vallero, M.	2002/2003	Anaërobe micro-organismen: van exobiologie tot high-rate afvalwaterzuivering	C
Lenstra, prof. dr. H.W.	2003/2004	Escher en het Droste-effect	W
Lenstra, prof. dr. J.K.	1996/1997	Hamiltoncircuits en handelsreizigers	W
Linde, prof. dr. F.L.	2007/2008	Elementaire deeltjesfysica: de Large Hadron Collider	N
Lohse, prof. dr. D.	2004/2005	Bubble puzzles	N
Looijen, prof. dr. ir. M.	1994/1995	Rekenmethoden en rekenmachine	W
Lopes Cardozo, prof. dr. N.J.	2002/2003	Kernfusie, fysica en andere aspecten	N
Lopes da Silva, prof. dr. F.H.	1989/1990	Cellulaire effecten van de enkefalines	M
Louwe Kooijmans, prof. dr. L.P.	2002/2003	Hardinxveld, een mesolithische woonplaats, opgegraven in de Betuweroute	X
Lub, dr. J.	1995/1996	Veranderlijke sterren	S
Lugtenburg, prof. dr. J.	1992/1993	Zien, licht in ons leven	B
M			
Maan, prof. dr. ir. J.C.	2008/2009	Zeer hoge magneetvelden	N
Maat, dr. G.J.R.	1997/1998	Voorouders van Willem van Oranje	X
Maat, prof. dr. G.J.R.	2013/2014	Scheurbuik. Sterven in de koude wereld van Spitsbergen	M
Makinwa, prof. dr. K.A.A.	2012/2013	Slimme Sensoren	T
Mehlkopf, prof. dr. ir. A.F.	1989/1990	Nieuwe diagnostische technieken: MRI en MRS	N
Melief, prof. dr. C.J.	1994/1995	Afweer tegen kankercellen	M
Meijer, prof. dr. G.J.M.	1993/1994	Moleculaire voetballen; een nieuwe vorm van koolstof	N
Meijer, prof. dr. G.J.M.	2000/2001	Slimme sensoren: gevoel voor de toekomst	N
Meijer, prof. dr. E.W.	2011/2012	Polymeren in actie: functie en architectuur	C
Meijden, prof. dr. E. van der	1995/1996	Chemische interacties tussen planten, planteneters en hun vijanden	B
Meijer, mw. dr. A.H.	2008/2009	Zebravissen bij het ontrafelen van het immuunsysteem	B
Mooij, prof. dr. ir. J.E.	2005/2006	Hoe maak je een quantumcomputer?	N
Moorman, prof. dr. A.F.M.	2010/2011	Ontwikkeling van het bouwplan van het hart	M
Mulder, prof. dr. ir. J.A.	2007/2008	Bio-geïnspireerde micro- en nanovliegtuigjes	T
Mulder, prof. dr. F.M.	2010/2011	Elektriciteitsopslag voor automobilititeit	T/N
N			
Nienhuis, prof. dr. G.	1991/1992	Het begrip werkelijkheid in de natuurkunde	N
Nieuwland, dr. D.A.	2002/2003	Modelleren van gebergtevorming: de rol van analoge modellen in het computer tijdperk	G
O			
Ommen, dr. ir. B. van	2005/2006	Voedsel van topkwaliteit	X
Ommen, prof. dr. G.J.B. van	1998/1999	Genoom en geneeskunde	M
Oort, prof. dr. F.	1996/1997	Grote getallen	W
Osterhaus, prof. dr. A.D.M.E.	2008/2009	Influenza: een bedreiging uit de dierenwereld	M
Oosterom, prof. dr. ir. P.J.M. van	2004/2005	Van kaarten naar geografische informatie-systemen	X
Overkleef, prof. dr. H.S.	2005/2006	Uitdagingen in de bio-organische chemie	C

P

Pair, dr. C. le	1997/1998	Technorot	X
Pater, mw. prof. dr. I. de	2007/2008	Stoffige ringen in ons zonnestelsel	S
Peters, prof. dr. P.J.	2012/2013	Subcellulair verkeer in de bio-nanowereld	M
Peters, dr. R.C.	1994/1995	De zintuigwereld van 'elektrische' vissen	B
Piersma, dr. T.	2001/2002	Waarom overwinteren veel toendra vogels aan zee en waarom broeden veel wadvogels op de toendra?	B
Polman, prof. dr. A.	2009/2010	Nobelprijs Natuurkunde 2009: glasvezelcommunicatie en het Charge Coupled Device (CCD)	N
Portegies Zwart, prof. dr. S.F.	2009/2010	Het tumultueuze leven van sterrenstelsels	S
Postma, mw. prof. dr. D.S.	2009/2010	Op zoek naar de genen voor astma en COPD	M
Pijl, prof. dr. H.	2007/2008	Obesitas: evolutie van een welvaartsfenomeen	M
Priem, prof. dr. H.N.A.	1993/1994	Buitenaards geweld	G
Prinssen, ir. W.C.J.M.	2005/2006	De akoestiek in de gerenoveerde zaal van Diligentia	X/T
Putten, prof. dr. ir. W.H. van der	2006/2007	Klimaatverandering en biologische invasies	B

R

Rasing, prof. dr. T.H.M.	2010/2011	Magneten schakelen met de snelheid van het licht	N
Ree, prof. dr. J.M. van	1992/1993	Verslaving en lichaamseigen opiaten	M
Reinhoudt, prof. dr. ir. D.N.	1991/1992	Van moleculaire herkenning naar moleculaire technologie	C
Repping, prof. dr. S.	2013/2014	Het gevecht van de voortplantingsgeneeskunde tegen de evolutie	M
Ritsema, drs. I.L.	1997/1998	Geo-informatica	G
Roebroeks, dr. W.	1990/1991	Hoe modern waren de Neanderthalers?	X
Ronda, prof. dr. C.R.	2011/2012	De LED-lamp: licht emitterende diodes, techniek en toepassing	N/T
Roos, prof. dr. A.M. de	2002/2003	De relatie tussen de levenscyclus van individuen en de dynamiek van populaties en levens gemeenschappen	B
Ruigt, dr. G.S.F.	1994/1995	Het herkennen van geneesmiddelen tegen depressies door EEG-onderzoek bij de rat	M
Russchenberg, dr. ir. H.W.J.	1995/1996	Radaronderzoek van de atmosfeer	A
Rutjes, prof. dr. F.P.J.T.	2003/2004	Combinatoriële chemie	C

S

Saarloos, prof. dr. ir. W. van	2005/2006	Spontane patroonvorming in niet-evenwichts-systemen	N
Sabelis, prof. dr. M.W.	2009/2010	Interacties tussen planten en de predatoren van herbivoren	B
Salemink, prof. dr. H.W.M.	2002/2003	Fotonische kristallen	N
Sangster, prof. dr. B.	1990/1991	Milieu, milieuverontreiniging en gezondheid	M
Santen, prof. dr. R.A. van	1991/1992	Theoretische aspecten van de heterogene katalyse	C
Savenije, prof. dr. ir. H.H.G.	2006/2007	Het meeste valt eraast (hydrologie)	A
Schalm, prof. dr. S.W.	1995/1996	Chronische virale hepatitis: nieuwe inzichten in het beloop	M
Schenk, prof. dr. H.	2001/2002	Kristallografie van cacao, op weg naar de kristalstructuur van chocolade	C
Schilperoort, prof. dr. R.A.	1991/1992	Gentechnologie en het programmeren van levensprocessen	B
Schoon, mw. dr. G.A.A.	1999/2000	Het opsporen en identificeren van geuren door speurhonden van de politie	X
Schoonman, prof. dr. J.	1992/1993	De vaste oxide brandcel	C
Schoonman, prof. dr. J.	2000/2001	Nanogestructureerde materialen voor duurzame energie-conversie en -opslag	C
Schrijver, prof. dr. A.	2007/2008	Optimaal combineren: van wiskunde naar spoorwegen en terug	W
Schuilings, prof. dr. R.D.	1997/1998	Het broeikas-effect: voorkomen of genezen?	A

Sevenster, prof. dr. P.	1998/1999	Gedragsonderzoek aan paarden	B
Sinke, prof. dr. W.C.	2001/2002	Fotovoltaïsche zonne-energie	N
Sinninghe Damsté, prof. dr. ir. J.S.	2008/2009	Moleculaire paleontologie	G
Sixma, mw. prof. dr. T.	2008/2009	Eiwitten: structuur een functie geven	M
Slagboom, dr. P.E.	1994/1995	Veroudering, biologisch bekeken	B
Slagboom, mw. prof. dr. P.	2010/2011	Genetica- en genoom onderzoek naar veroudering	M
Smit, prof. dr. B.	2000/2001	Moleculaire simulaties in de chemie	C
Smit, dr. J.	1996/1997	Uitsterven door een meteorietinslag	G
Smolders, prof. dr. C.A.	1989/1990	Membraantehnologie	C
Smorenburg, ir. C.	1992/1993	Toepassing van de geometrische optica bij moderne instrumentele ontwikkelingen	N
Snellen, prof. dr. I.A.G.	2012/2013	Exoplaneten en de zoektocht naar buitenaards leven	S
Spaank, prof. dr. H.P.	2002/2003	Moderne (biochemische en biofysische) analyse van levensprocessen in cellen	B
Spek, prof. dr. P.J. van der	2010/2011	Moleculaire en cellulaire mechanismen: van genotype tot fenotype	M
Steen, prof. dr. A.F.W. van der	2011/2012	Uw aderverkalking: ongemakkelijk of dodelijk	M
Steen, prof. dr. W.J. van der	1989/1990	Waar houdt wijsbegeerte op?	X
Stiekema, prof. dr. W.	2001/2002	Surfen op het DNA van de zandraket voor onze gezondheid	B
Stouthamer, dr. ir. R.	1997/1998	Bacteriële sex manipulatie; mannendoders, transsexuelen en maagdelijke geboorten	B
Straalen, prof. dr. N.M. van	2009/2010	De boom van het leven in de eeuw van de biologie	B
Suurmond, prof. dr. D.	1988/1989	Huidkanker, zonlicht en afweermechanismen	M
Sussenbach, prof. dr. J.S.	1988/1989	Structuur en expressie van Humane groeifactor genen	M
Swaab, prof. dr. D.F.	1988/1989	De klok in onze hersenen	M
Swaab, prof. dr. D.F.	2009/2010	De evolutie van onze hersenen	M
Swart, dr. H.E. de	1989/1990	Hoe voorspelbaar is het weer?	A
Sijbesma, prof. dr. R.P.	2006/2007	Bouwen met polymeren	C
T			
Tieleman, mw. prof. dr. B.I.	2013/2014	Vogels en hun omgeving: gezond en fit in een wereld van verandering	B
Tinbergen, dr. J.	1997/1998	Polarisatie van straling in en uit het heelal	S
U			
Ubachs, prof. dr. W.M.G.	2013/2014	Zijn natuurconstanten constant?	N
V			
Vandersypen, prof. dr. ir. L.M.K.	2009/2010	Grafeen: basis voor nieuwe elektronica	N
Veefkind, dr. A.	1990/1991	Onderzoek aan magneto-hydrodynamische opwekking van elektriciteit	T
Veer, mw. dr. L.J. van 't	2005/2006	Genexpressie profielen bij voorspelling ziekte-belooft borstkanker	M
Velthorst, mw. prof. dr. N.	2000/2001	Licht in de Chemie	C
Veltman, prof. ir. B.P.Th.	1990/1991	Beeldbewerking en patroonherkenning	N
Verduyn Lunel, prof. dr. S.M.	2006/2007	Modellen, analyse en simulatie van complexe, dynamische biologische systemen	W
Verhoeven, prof. dr. J.W.	1989/1990	Elektron-overdracht onder invloed van licht, moleculaire	

		elektronica in wording?	C
Verhulst, prof. dr. F.	1993/1994	Chaos, een nieuwe visie op de werkelijkheid	W
Verloove-Vanhorick, mw. prof. dr. S.P.	2000/2001	Jeugdgezondheidszorg: vroege preventie voor maximaal rendement	M
Vermeersen, dr. L.L.A.	2012/2013	Dolende polen	G
Verpoorte, prof. dr. R.	2011/2012	Geneesmiddelen en planten	B
Visscher, dr. L.	2007/2008	Moleculaire virtuele werkelijkheden	C
Vogelesang, prof. ir. L.B.	2001/2002	De ontwikkeling van vezel-metaal laminaten	T
Vogelzang, drs. J.	1994/1995	Het waarnemen en karteren van de zeebodem met radar	T
Vos, prof. dr. W.L.	2006/2007	Fotonische kristallen	N
Vreeswijk, drs. P.M.	2000/2001	Gamma-uitbarstingen; de krachtigste explosies in het heelal sinds de oerknal	S
Vrehen, prof. dr. Q.H.F.	1995/1996	Nieuw zicht op licht: niet-lineaire optica	N
W			
Wall, prof. dr. E.E. van der	1999/2000	Beeldvorming van het hart: inbeelding en afbeelding?	M
Water, dr. W. van de	1995/1996	Chaos en Turbulentie	W
Waters, prof. dr. R.	2002/2003	Sterrenstof: Mineralen in de kosmos	S
Weckhuysen, prof. dr. ir. B.M.	2006/2007	Katalyse op moderne wijze onderzocht	C
Weert, prof. dr. C.M. de	1993/1994	De rol van kleur in patroonherkennings processen	X
Wegener Sleswyk, prof. dr. ir. A.	1988/1989	Meten van tijd en afstand bij Archimedes	X
Wendelaar Bonga, prof. dr. S.E.	1993/1994	De evolutie van de calciumregulatie bij de gewervelde dieren	B
Werkhoven, prof. dr. P.J.	2008/2009	Serieuze game-technologie	X
Westendorp, prof. dr. R.G.J.	2001/2002	Waarom worden wij oud?	M
Westrenen, prof. dr. W. van	2013/2014	Reis naar het middelpunt der aarde	G
Wied, prof. dr. D. de	1989/1990	Neuropeptiden en gedrag	M
Wiel, prof. dr. ir. W.G. van der	2013/2014	Tussen nanotechnologie en natuur: de elektronica van de toekomst	N/T
Wijers, prof. dr. R.A.M.J.	2010/2011	Gammaflitsen: extreem nieuws uit de oertijd	S
Wismans, prof. dr. ir. J.	1997/1998	Letselbiomechanica	M
Wisse, dr. P.N.J.	1997/1998	Modern onderzoek aan het zonnestelsel	S
Wortel, prof. dr. M.	1994/1995	De dynamica van de lithosfeer in het Middellandse zeegebied	G
Wortel, prof. dr. M.J.R.	2010/2011	Nieuwe ontwikkelingen in de plaattektoniek en de geodynamische ontwikkeling van het Middellandse-Zeegebied	G
Wuis, dr. E.W.	1994/1995	Het belang van chiraliteit in biologisch actieve stoffen	B
Wuite, prof. dr. G.J.L.	2012/2013	Natuurkunde van het genoom	N
Y			
Yazdanbakhsh, mw. prof. dr. M.	2008/2009	Immunologie van de hygiëne-hypothese	M
Z			
Zaanan, prof. dr. J.	2010/2011	Het universum op een korreltje roest	N
Zeeuw, prof. dr. P.T. de	1991/1992	Structuur van melkwegstelsels	S
Zeeuw, prof. dr. C.I. de	2006/2007	De rol van het olivocerebellaire systeem bij het aanleren van de timing van bewegingen	M
Zwaan, prof. dr. B.J.	2012/2013	Oude genen in een nieuwe omgeving	B
Zwaan, prof. dr. C.	1989/1990	Magnetische activiteit in zon en sterren	S

Lustrum Diligentia 2013

In 2013 bestond de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentiá' 220 jaar. Dit 44e lustrum werd op 21 september gevierd met het volgende programma:

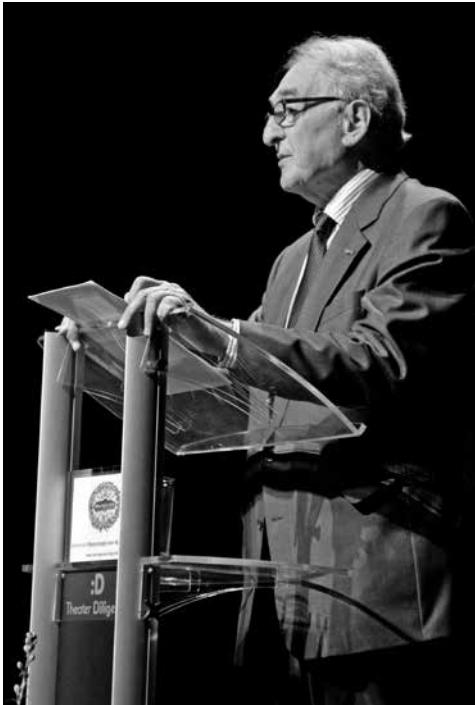
- Welkomstwoord door prof.dr. R. van Furth, voorzitter
- Muzikale verrassing door Nikola Meeuwsen, pianist (11 jaar), met composities van Liszt, J.S. Bach en Chopin
- Lezing over Quantum mechanica en Majorana deeltjes door prof.dr.ir. LP. Kouwenhoven
- Lezing over de Politieke verantwoordelijkheid van wetenschappers door dr.J.C. Terlouw, met muzikale begeleiding door het Orion Ensemble (Pauline Terlouw, viool, Carla Schrijner, cello, en Leonard Leutscher, piano)
- Demonstratie van Freezing Physics door natuurkundestudenten van de Stichting Rino (Universiteit Leiden)



Het bestuur op 22 september 2013. Staande v.l.n.r.: prof.ir. P. Hoogeboom, prof.dr. P.J. Sterk, drs. A.E.R. Kalff, mr. J.W. Andringa, dr.ir. J.G. Vogtländer en prof.dr. K.H. Kuijken; zittend: dr. H. Weijma, prof.dr. R. van Furth en mw.dr. M.J. Blankwater.

Welkomstwoord van de voorzitter

“Hooggeachte leden der Maatschappij Diligentia en genoodigden dezer bijeenkomst, zooals bestuurderen der natuurkundige zusterverenigingen, de bestuurderen en medewerkers van Diligentia-Pepijn, de zeer gewaardeerde sprekers, musici en andere natuurkundigen ter experimentatie, de bestuurderen der Maatschappij Diligentia en de zeer gewaardeerde partners van U allen. Ik heet U van harte welkom. Het is u bekend dat het doel dezer bijzondere bijeenkomst is de viering van 220-jarig bestaan van Diligentia” In dit 19de-eeuwse Nederlands opende de heer A.G.C. Alsche op 21 september 1843 de eerste lustrumviering, namelijk viering van het vijftigjarig bestaan van Diligentia.



De voorzitter, prof. Van Furth, heet de aanwezigen welkom.

U zou verwachten dat deze bestuurder zich beroepsmatig zou bezighouden met de natuurwetenschappen in de brede zin. Minder is waar. De heer A.G.C. Alsche was jurist. Hij was de zoon van Frederick George Alsche (1768-1805), eveneens jurist; hij was één van de vier oprichters van het “Gezelschap ter Beoefening der Proefondervindelijke Natuurkunde”, de oorspronkelijke naam van Diligentia. Dit gezelschap had aanvankelijk 20 leden, later was de limiet 40 leden. Men kwam bijeen bij een van de leden thuis en de behuizing bepaalde het aantal heren dat ter lezing aanwezig kon zijn en als zodanig lid van het gezelschap. De leden moesten alle lezingen bijwonen, anders moest een boete worden betaald. In 1811 besloot men dat dames als introducée werden toegelaten. In 1805 veranderde de naam in “Maatschappij voor Natuurkunde en Letterkunde onder de zinspreuk Diligentia”. Het is interessant te melden dat in de eerste 60 jaren het voorzitterschap maandelijks wisselde. Hierdoor werden alle bestuursleden zeer betrokken bij de activiteiten. Wij hebben een andere oplossing gekozen: namelijk de verdeling van de activiteiten over alle bestuursleden, die desbetreffend onderdeel jarenlang blijven beheren.

De Lustrum bijeenkomst vanmiddag heeft wel een zwart randje, waardoor wij de driekleur niet hebben uitgestoken. Frank van Lamoen, de technisch medewerker die onze sprekers op maandagavond begeleidde, is eind vorige week overleden. Hij was een zeer aimabel man die zeer betrokken was bij de activiteiten van Diligentia. Hedenmiddag vindt de afscheidsbijeenkomst plaats.

Nu weer terug naar de lustrum viering. Welke overwegingen speelden een rol bij het samenstellen van het programma voor deze Lustrum viering? De oorspronkelijke doelstelling van Diligentia

werd als volgt geformuleerd: de leden door middel van voordrachten en demonstraties op de hoogte te brengen van de nieuwste vorderingen van de natuurwetenschappen. In de eerste jaren werden hiertoe de spreekbeurten door de leden zelf gehouden, later werden ook buitenstaanders uitgenodigd. Muziek speelt al sinds de oprichting van Diligentia een belangrijke. Toen dit gebouw beschikbaar kwam, werden er al recitals en concerten gegeven. In 1821 werd het "Concert in Diligentia" opgericht. De concerten waren zo succesvol dat een verbouwing noodzakelijk was. In 1853 kwam deze Grote Zaal tot stand.

Deze drie aspecten, lezingen over de nieuwste vorderingen van de natuurwetenschappen, natuurkundige demonstraties en muziek wilden wij deze middag weer tot uiting brengen.

Hoe gingen wij te werk bij de samenstelling van het programma? Allereerst moesten wij een onderwerp en spreker selecteren die recent origineel, belangrijk, onderzoek heeft verricht. Dit is ons gelukt. Professor L.P. Kouwenhoven is bereid gevonden over een nieuw zeer klein deeltje, Majorana genaamd, een lezing te geven.

Wat betreft natuurkundige demonstraties het volgende. Sinds vele jaren worden tijdens een lezing in Diligentia geen live demonstraties meer gehouden. Diligentia bezat voor zulke demonstraties een groot aantal instrumenten, die werden opgeborgen in een aparte kamer, gesitueerd op de plaats waar nu het toneel staat. Deze instrumenten zijn later in bruikleen gegeven aan het Onderwijs Museum, het huidige Museon. Het digitale

tijperk heeft het mogelijk gemaakt experimenten twee dimensionaal op een scherm te tonen. Maar vandaag komt de Rino groep uit Leiden laten zien dat demonstraties in natura boeiender zijn dan de projectie op een scherm. Het is een andere emotie die je dan ervaart.

Nu over de muziek in Diligentia. Dat mag vandaag niet ontbreken. Mijn keus viel op een 11jarige pianist, die ik vorig jaar voor het eerst hoorde.

Maar er wordt vanmiddag meer muziek gemaakt. Naar aanleiding van het boek van Jan Terlouw "Hoed je voor mensen die iets zeker weten" nodigden wij hem uit een lezing te houden op deze Lustrumbijeenkomst. Hij stelde voor te spreken over "De politieke verantwoordelijkheid van wetenschappers". Wij hebben dit voorstel direct omarmd, daar het volgens ons een stap verder gaat dan de inhoud van zijn boek. Zijn voorstel was de lezing te laten begeleiden door het Orion ensemble. Uniek, een lezing omlijst door muziek. Is dit een synergie die navolging verdient? U moet het zelf maar ervaren.

Hierbij stop ik het welkomstwoord. Aan het werk! Geniet ervan!



De pianist Nikola Meeuwsen en de dagvoorzitter prof. Sterk

Quantummechanica en Majorana-deeltjes

Prof.dr.ir. L.P. Kouwenhoven

Voorkennis

Je hebt deeltjes en je hebt deeltjes. Als je in je hand blaast dan voel je voornamelijk de zuurstof- en stikstofmoleculen. Die moleculen zijn deeltjes zo klein als een nanometer en bestaan, in dit geval, uit twee atomen. Elk atoom bestaat weer uit een atoomkern en een schil van elektronen. Het elektron kunnen we niet verder opdelen, dat is een "elementair" deeltjes. De protonen en neutronen die in de kern zitten kan je nog wel kapot schieten zodat nog kleinere deeltjes ontstaan. Dat kapot schieten gebeurt in versnellers zoals in Genève bij het CERN waar ze naarstig op zoek zijn naar deeltjes zoals het Higgs-deeltje. Andere populaire deeltjes zijn de neutrinos (die even sneller dan het licht leken te gaan) en de Majorana fermionen. Deze Majorana's lijken voorlopig niet gevonden te worden bij het CERN want de benodigde energie is daar vooralsnog niet voorhanden. De Majorana's zouden de sleutel kunnen vormen naar de verklaring van donkere materie in het universum. Er is in het universum vijf keer meer donkere dan gewone materie dus Majorana's zouden zo maar eens het meest voorkomende deeltje in het heelal kunnen zijn.

Bij het CERN bestuderen ze fundamentele deeltjes. Die deeltjes zijn allemaal kleiner dan het kleinste atoom, waterstof. Onze wereld van materie is gebaseerd op atomen en clusters van atomen die moleculen vormen. De lijm die atomen bindt tot moleculen wordt beschreven door de theorie van de quantummechanica. Zo is bijvoorbeeld ons lichaam een chemische fabriek waarin

atomen met quantumlijm aan elkaar geplakt worden. Echter, behalve complexe biologische materialen zijn er ook nog kristallen waarin steeds dezelfde atomen regelmatig zijn opgestapeld in een rooster. Zelfs als een materiaal heel klein is kunnen er toch al heel veel atomen inzitten. Bijvoorbeeld in een nanodraad met een diameter van 100 nm en een lengte van 1000 nm (1000 nm = 1micrometer) zitten alweer zo'n 10 miljard atomen.

Behalve de fundamentele deeltjes en de atomen hebben we ook nog de collectieve deeltjes. De "wave" in een stadion is een mooi voorbeeld. De wave is simpelweg opspringend publiek dat gezamenlijk een golf maakt. Stel we willen die golf wiskundig beschrijven, dan kunnen we dat doen door iedereen op te nemen in een grote formule. Maar het kan ook eenvoudiger door simpelweg al



Prof.dr.ir. L.P. Kouwenhoven

die individuen te vergeten en alleen het collectieve gedrag, namelijk de golf, te beschrijven. En voor het gemak noem je de "wave" een deeltje, in dit geval een collectief deeltje. Zo'n overgang naar collectieve deeltjes geeft een enorme vereenvoudiging en is vaak ontzettend succesvol. Een voorbeeld: warmte in een materiaal beschrijven we niet met allemaal trillende atomen maar veel eenvoudiger met warmte deeltjes, die fononen worden genoemd. Je zou kunnen denken dat collectieve deeltjes een wat onnauwkeurige beschrijving geven van wat er precies gebeurt. Bij de wave is dat misschien waar. Maar fononen bijvoorbeeld kunnen juist een heel exacte, realistische beschrijving geven. Misschien wel het meest verrassende is dat ook collectieve deeltjes zich quantummechanisch kunnen gedragen. Een fonon kan zich in een superpositie bevinden van tegelijkertijd warm en koud. Een dergelijke quantumsuperpositie klinkt al absurd voor elementaire deeltjes, maar nog meer voor collectieve deeltjes.

Deeltjesvoorspellers

Paul Dirac was de eerste deeltjesvoorspeller. In 1927 had Dirac een formule gevonden die twee nieuwe theorieën met elkaar verbond: Einstein's speciale relativiteitstheorie met de quantummechanica. Dirac's formule had echter meerdere oplossingen. Allereerst een oplossing die het bekende elektron beschreef: een negatief elektrisch geladen deeltje met een zekere hoeveelheid positieve energie. Daarnaast was er ook nog een precies tegengestelde oplossing, een positief geladen deeltje met een zekere hoeveelheid negatieve energie. In plaats van deze extra oplossing van zijn vergelijking te negeren, stelde Dirac dat er dus een deeltje in de natuur zou moeten bestaan met een positieve elektrische lading en een negatieve energie. Dit deeltje heeft dus eigenschappen die precies gespiegeld zijn ten opzichte van de eigenschappen van een elektron. Enkele jaren later werd dit deeltje inderdaad gevonden: het positron. Het elektron en het positron vormen een paar van

deeltje en antideeltje.

Bijzonder en baanbrekend was het feit dat Paul Dirac zo overtuigd was van het waarheidsgehalte van zijn formule. Als zijn formule een bepaalde oplossing had, dan moest er wel een corresponderend deeltje bestaan in de natuur. Sindsdien zijn er op vergelijkbare wijze heel wat deeltjes voorspeld en gevonden, met als recent hoogtepunt de zoektocht naar het Higgs deeltje.

Ettore Majorana was een natuurkundige in de tijd van Dirac. Majorana heeft een mysterieus leven geleid waarover in Italië vele boeken en films gemaakt zijn. Een recent boek over Ettore Majorana is in 2011 besproken in de Academische Boekengids nr. 90.

Ergens in de jaren dertig was Majorana aan het spelen met Dirac's formule en door een kleine aanpassing vond hij een nieuwe oplossing: een deeltje dat identiek is aan z'n antideeltje. Iets wat gelijk is aan het tegenovergestelde kan eigenlijk alleen maar iets zijn waarvan alle eigenschappen nul zijn. Ook Ettore Majorana had een rotsvast vertrouwen in formules en publiceerde in 1937 de voorspelling van zijn nieuwe deeltje, het Majorana fermion. De man Ettore Majorana is in 1938 plotseling verdwenen en nooit meer gevonden.



Ettore Majorana

Decennia lang kreeg het Majorana deeltje weinig aandacht maar vanaf de jaren zeventig begon er een actieve zoektocht. Met grote versnellers en detectoren is er gezocht naar neutrino deeltjes die Majorana eigenschappen zouden hebben. Dit zouden elementaire deeltjes zijn die mogelijkwijs het raadsel van de donkere materie in het heelal kunnen oplossen. Deze elementaire Majorana deeltjes zijn tot op heden nog niet gevonden, maar deze belangrijke zoektocht wordt actief voortgezet bij het CERN in Genève.

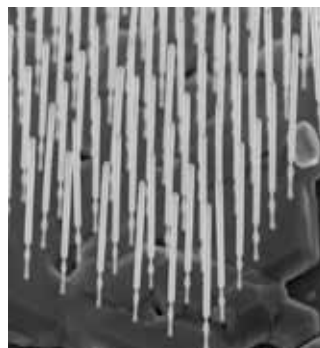
Deeltjesmakers

Behalve elementaire deeltjes kennen we in de natuurkunde ook samengestelde of collectieve deeltjes (zie boven, bij Voorkennis). Zo kennen we warmtedeeltjes (fononen), dichtheidsgolven van elektronen (plasmonen), magnetische golven (magnonen) en nog een lange lijst van andere collectieve deeltjes. Deze collectieve deeltjes zijn geliefd, want ze maken de natuurkunde van materialen een stuk eenvoudiger. Materialen nemen een bijzondere plek in de natuurkunde in, omdat we door nieuwe materiaalcombinaties te bedenken zelf speciale eigenschappen kunnen creëren. Technologie zit bijvoorbeeld vol met bijzondere materiaalcombinaties. Maar ook voor fundamentele natuurkunde kunnen materiaalcombinaties worden gebruikt om iets nieuws te creëren. Dit heeft een aantal theoretisch natuurkundigen aan het denken gezet met de vraag of we een materiaalcombinatie kunnen verzinnen zodanig dat de collectieve deeltjes in dit materiaal de eigenschappen hebben van een Majorana fermion. Het eerste voorstel van Alexei Kitaev in 2001 was nog uitermate wiskundig en abstract. Vervolgens werd een aantal voorstellen bedacht, gebaseerd op (p-wave supergeleidende) materialen die nog niet bestaan. Het voorstel van Liang Fu en Charles Kane in 2008 ging voor het eerst uit van bestaande materialen, maar was nog steeds lastig te realiseren. In 2010 werden onafhankelijk van elkaar door twee groepen theoretici vrijwel identieke voorstellen gepubliceerd in het blad *Physical Review Letters* die voor het eerst praktisch uitvoerbaar leken. De ene publicatie kwam van theoretici van de universiteit van Maryland in de VS (Roman Lutchyn, Jay Sau en Sankar Das Sarma), de andere kwam van een samenwerking tussen theoretici van het Weizmann Institute in Israel, Caltech University in California en de Free University of Berlin (Yuval Oreg, Gil Rafael en Felix von Oppen). Het belang van de hierboven beschreven theoretische ontwikkeling was dat niet langer werd gezocht naar datgene wat in de natuur voorkomt, maar naar een kunstmatige creatie van deze deeltjes.

De Majorana fermionen in dit soort bijzondere materiaalcombinaties zijn niet alleen interessant vanuit fundamenteel oogpunt. Deze Majorana's hebben bijzondere eigenschappen die gebruikt kunnen worden om een speciale quantumcomputer te bouwen, een zogenaamde topologische quantumcomputer. Field Medallist Michael Freedman werkt bij Microsoft en doet met een team theoretici al sinds 2005 actief onderzoek naar topologische quantumcomputers.

De voorstellen van Lutchyn e.a. en Oreg e.a. gaan beide uit van een halfgeleidende nanodraad die in contact wordt gebracht met een supergeleidend materiaal. Deze combinatie hebben wij in Delft al eerder succesvol onderzocht, wat resulteerde in publicaties in *Science* (2005) en *Nature* (2006). Door deze specifieke combinatie van materialen waren we plotseling de experimentele specialisten in de zoektocht naar Majorana fermionen. Dit werd duidelijk toen we in het voorjaar van 2010 door Microsoft werden gebeld om te praten over een samenwerking. Die samenwerking is er gekomen in de vorm van een FOM IPP-programma (Industrial Partnership Program). De Majorana zoektocht is al in een vroeg stadium in *Science* beschreven.

Nanodraden zijn speciaal gegroeid voor het Majorana project door Sébastien Plissard en Erik Bakkers aan de Technische Universiteit Eindhoven. De InSb draden hebben een diameter van 100 nm en een lengte van een paar micrometer.



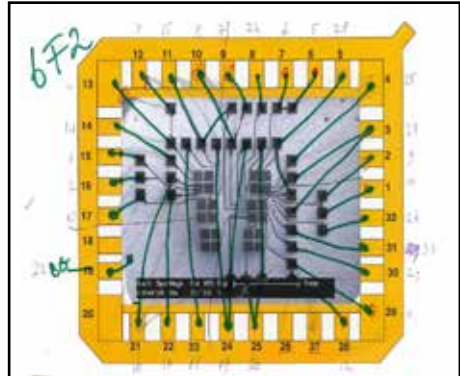
Gegroeide nanodraden

Majorana in Delft

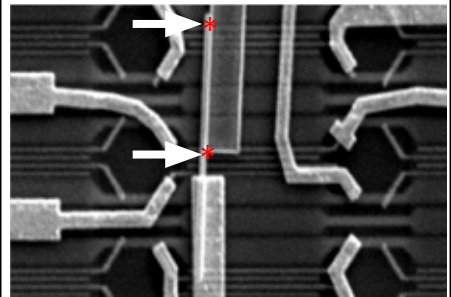
Hoe creëer je een Majorana? Vanuit de voorwaarde dat het deeltje gelijk is aan z'n antideeltje kun je gaan terug redeneren. Het mag bijvoorbeeld geen elektrische lading, geen energie en geen spin hebben. De theoretische voorstellen realiseren die eigenschappen door een materiaalcombinatie van een supergeleider met een speciale halfgeleider die een sterke spin-baan koppeling heeft. Deze halfgeleider moet de vorm hebben van een eendimensionale nanodraad. Als er dan ook nog een magnetveld wordt aangezet, zou bij lage temperaturen net boven het absolute nulpunt de Majorana moeten verschijnen. Wij hebben deze materialen op een chip gecombineerd. Voor de halfgeleider hebben we speciale InSb (Indium Antimonide) nanodraden ontwikkeld. InSb heeft een sterke spin-baan koppeling. Als supergeleider hebben we een Nb legering gebruikt. Dit materiaal blijft supergeleidend, ook in de aanwezigheid van een extern magnetveld. Voor dit materiaal hebben we gebruik mogen maken van de aanwezige technologie in de groep van Teun Klapwijk in Delft. Met nanotechnologie maken we daar een elektronische chip van, die er best rommelig uitziet (rechtsboven). Als we inzoomen naar een schaal van een micrometer dan zien we de nanodraad en de elektrische contacten (rechtsonder).

In deze opzet is de supergeleider groter dan de halfgeleider. Het nanodraadjie heeft zelfs zo'n kleine diameter dat het een eendimensionale geleider is. Doordat een groot stuk supergeleider op de nanodraad ligt, is het resultaat dat de supergeleiding de halfgeleider binnendringt en effectief een eendimensionale supergeleider maakt. Die bestaan niet in de natuur maar kunnen we op deze manier induceren. Deze eendimensionale supergeleider is extra bijzonder door de sterke spin-baan koppeling in de InSb nanodraad. Het heeft een zogenaamde p-symmetrie en die komt ook al niet voor in de natuur. Deze p-supergeleider strekt zich uit over het hele stuk waar de nanodraad in contact is met

de supergeleider. Aan de eindpunten, daar waar de p-supergeleider ophoudt, verschijnen twee Majorana's, één op elk eindpunt.



De gebruikte chip met 3 verschillende Majorana devices. Deze chip wordt afgekoeld naar bijna het absolute nulpunt (-273 graden Celsius). De elektrische draadjes worden doorverbonden naar meetapparatuur bij kamertemperatuur.



De nanodraad, verticaal op deze foto, ligt plat op een substraat. Verborgen in het substraat liggen verschillende gate elektrodes (de horizontale 'strepen' onder de nanodraad en de contacten), waarmee de geleiding van de nanodraad kan worden veranderd. Het onderste elektrische contact aan de nanodraad is van goud, een normale geleider. Het contact aan de bovenkant ligt half over de nanodraad. Dit is de supergeleider. De totale lengte van de nanodraad is 3 micrometer. De verwachte posities van twee Majoranas zijn met een "*" → aangegeven.

We kunnen de Majorana's meten in de elektrische geleiding. Vanuit het goud contact sturen we elektronen de nanodraad in, richting de onderste Majorana. Alleen als we elektronen naar binnen sturen met precies nul energie dan meten we een stroompje. Als we met een elektrische spanning de elektronen extra energie geven, dan worden ze gereflecteerd door de p-supergeleider en meten we een geleiding van nul. De aanwezigheid van de Majorana in ons systeem is zichtbaar als een piekje in de geleiding bij een elektrische spanning die exact nul is.

In de publicatie in Science laten we tevens allerlei controle experimenten zien, die aantonen dat alle ingrediënten uit het oorspronkelijk theoretische idee essentieel zijn voor deze waarneming. De uitkomsten zijn alleen te begrijpen als we de aanwezigheid van Majoranas veronderstellen. Niemand heeft een alternatieve verklaring kunnen verzinnen. Ook niet de vier referees die voor Science een uitgebreide peer review van ons artikel hebben gedaan. Het artikel verscheen op 12 april 2012 online bij Science Express (Signatures of Majorana fermions in hybrid superconductor-semiconductor nanowire devices, V. Mourik, K. Zuo, S.M. Frolov, S.R. Plissard, E.P.A.M. Bakkers, L.P. Kouwenhoven).

Zoals de titel van ons artikel al aangeeft hebben we nog geen volledig bewijs geleverd van alle bijzondere eigenschappen van een Majorana fermion. Onze Majorana's zijn letterlijk bijzonder. De natuur bestaat uit twee typen deeltjes fermionen (zoals elektronen, positronen, neutronen, etc.) en bosonen (fotonen, Higgs deeltjes, fononen, etc.). Onze Majorana's hebben waarschijnlijk andere eigenschappen dan fermionen en bosonen. De natuurkundige term daarvoor is dat hun gedrag wordt beschreven door niet-Abelse statistiek. Als we die statistiek in onze nieuwe experimenten kunnen laten zien, dan doen we echt nog nooit vertoonde natuurkunde. Deze nieuwe ronde van experimenten hebben een behoorlijke theoretische inslag met allerlei nieuwe concepten die

nog niet geheel duidelijk zijn. Om die abstracte concepten een experimentele vertaling te geven werken we nauw samen met de theoriegroep van Carlo Beenakker uit Leiden. De niet-Abelse statistiek is ook de reden dat Majorana's bruikbaar zijn voor een topologische quantumcomputer.

De bovenstaande tekst is eerder gepubliceerd als persbericht van het laboratorium van prof. Kouwenhoven.

De politieke verantwoordelijkheid van wetenschappers

Dr. J.C. Terlouw

Een 44^{ste} lustrum. Dan tel je mee. Dan heb je kennelijk betekenis gehad. Dan ben je koninklijk. Dan heb je bewezen diligent te zijn, ijverig, toegewijd, zorgvuldig. Tweehondertwintig jaar lang ontwikkelingen in de natuurwetenschappen toegankelijk maken, het is een felicitatie waard, een compliment, een reden om de vlag uit te steken. Als het gaat om natuurwetenschappen, als we even in staat zijn om emoties, gevoelens, religieuze en politieke overtuigingen aan de kant te zetten, dan kunnen we bijna alles: vrede bewaren, welvaart eerlijker verdelen, ...

Laat me beginnen de loftrumpet te steken over de natuurwetenschappen. De mens is een complex wezen. Voor 99% of meer is ons DNA verwant aan dat van andere primaten, en dus is er ook in ons gedrag veel verwantschap met dat van bijvoorbeeld chimpansees en bonobo's, al zou je dat op het eerste gezicht niet zeggen. Onderzoekers als Frans de Waal vertellen ons daar meer over, het zou me verbazen als uw maatschappij daar geen lezingen over had georganiseerd.

Maar mensen hebben wel iets extra's en dat mag er wezen: een overmaat aan hersenen. Om de een of andere reden heeft de evolutie er niet toe geleid om mensen scherpere klauwen, een sneller loopvermogen of krachtiger armen te laten ontwikkelen, nee, meer hersens. Het bijzondere van die hersens is dat, als allerlei emoties en gevoelens worden uitgeschakeld, de rationaliteit, de denkkraft van die hersens zo groot is, dat die de mogelijkheden van alle andere organismen, met scherpere klauwen, met betere ogen, met een enorm zwem-, vlieg- en loopvermogen, ver overstijgt.

Ik heb in mijn leven veel te maken gehad met besluitvormingsprocessen. Politiek, maatschappelijk, zelfs wetenschappelijk als het over beleidsvragen

ging. Het is opmerkelijk hoe weinig rationeel die processen dikwijls verlopen. Ze leiden dan ook tot een Betuwelijn die al jaren vredig ligt te blikkeren in de zon, tot de aankoop van een Fyra waarbij legio mankementen die bij controle bleken, werden genegeerd, tot marktwerking bij bijvoorbeeld postbezorging waardoor er nu driemaal per dag auto's van verschillende ondernemingen komen voorrijden tegen een hoger tarief. Of we besluiten om wapens te verkopen aan landen die ze zelf niet kunnen maken, en als ze elkaar daarmee aan flarden hebben geschoten financieren we het Rode Kruis of Artsen zonder Grenzen om de gewonden te gaan oplappen. Kan het absurder?

Kortom, het is vaak moeilijk om het goed te doen. Honger uitbannen, nee, dat lukt maar niet, terwijl we wel een robot naar Mars kunnen sturen om ons te vertellen wat daar is te beleven. We kunnen opereren via bloedvaten, we kunnen internet bouwen, er zijn nauwelijks grenzen aan wat de mens op natuurwetenschappelijk gebied presteert. Laten we even kijken hoe een wetenschapper er gemiddeld uitziet.

(Gesproken gedicht op muziek)

Wetenschappers, ware meesters van vernuft en helderheid.

Aan het uitwieden van nonsens zijn ze heel wat uren kwijt.

Waarheidsvinding is het hoofddoel, handelsmerk is logica.

't Gaat om zuiver redeneren, bruikbaarheid komt pas daarna.

Maar let op, wat wordt gemeten, krijgt toch wel prioriteit.

Filosofen, alchemisten, zijn de weg geregeld kwijt.

Kleding is om warm te blijven, mode vindt hij flauwekul. Voedsel, zegt hij, ach, 't is nodig dat ik er mijn maag mee vul.

Sport is handig voor het lichaam, dus daar doet hij wel aan mee.

Maar of ADO heeft gewonnen, wat is ADO? Geen idee.

Waardoor zijn we welvarend geworden? Door arbeidsverdeling, door krediet, maar in de eerste plaats door de prestaties van natuurwetenschappen en technologie. Menskracht is voor het grootste deel vervangen door machines. Als we menskracht uitdrukken in de standaardmaat voor energie, de joule, dan heeft gemiddeld iedere Nederlander - zo las ik onlangs in een artikel van Simon Kalf - 1275 slaven die voor hem/haar werken, alleen al als het gaat om gebruik van elektriciteit. Dat is meer dan koning Lodewijk XIV als hofhouding tot zijn beschikking had. Dankzij de natuurwetenschappen leven we allemaal als God in Frankrijk. Als je er mobiliteit en verwarming bij telt, heeft de Nederlandse bevolking zo'n 44 miljard 'virtuele' slaven voor zich aan het werk.

Waardoor worden we gemiddeld zoveel ouder dan vroeger? Door verbeterde hygiëne (riolering en schoon drinkwater, technologie), door beschikbaarheid van voldoende en goed voedsel (landbouwtechnologie), door betere geneeskunde, zoals de uitvinding van antibiotica (wetenschap en technologie). De gemiddelde levensverwachting bij geboorte in de Verenigde Staten in 1901 was 49 jaar. Aan het eind van de eeuw was het 77 jaar, een enorme stijging. Dankzij de toepassing van de resultaten van de natuurwetenschappen.

Waardoor kunnen grote groepen uit de bevolking de wereld bereizen en andere culturen leren kennen, waardoor kan ik over twee minuten iemand aan de telefoon kan hebben die wandelt in het Andesgebergte, waardoor levert het internet me op ieder gewenst moment een schat aan informatie? De vraag stellen is hem beantwoorden.

En dus is er op de 220^{ste} geboortedag van de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde alle reden om hoera te roepen.

Maar waar kennis groeit, groeit verantwoordelijkheid. Kennis is in principe gemeenschappelijk bezit, vind ik. Gemeenschapseigendom. Wie kennis verwerft, bouwt voort op wat de samenleving in de jaren voor zijn bestaan voor hem heeft klaargezet. Bovendien wordt die kennis veelal verkregen met hulp van gemeenschapsgeld. Ik laat maar even de kwestie van patenten en fabrieksgeheimen buiten beschouwing. Wie durft te beweren dat wat hij weet of uitvindt niet grotendeels is gebaseerd op het collectieve kennisveld van de gemeenschap, op het genie en de inzet van vele voorgangers, op het ontzaggelijke voorrecht dat we taal hebben, dat we kunnen lezen en schrijven, dat de mensheid in tegenstelling tot alle andere organismen over continuïteit beschikt? De samenleving maakt zich dan ook meester van de toepassingen van die kennis. Zo gauw de technische



Dr. J.C. Terlouw en het Orion Ensemble

toepassingen van de natuurwetenschappen commercieel interessant worden, stort het bedrijfsleven zich erop en vinden de toepassingen hun weg naar de bevolking. De vraag of dat gewenst is, wordt zelden gesteld. Ik heb te maken gehad met brede maatschappelijke discussies over kernenergie en over genetische modificatie van voedsel. Heel interessant, maar het blijkt dat je achter de feiten aan loopt. Als zo'n brede maatschappelijke discussie van start gaat, zijn de ontwikkelingen vaak al zo ver gevorderd dat er hoogstens in de marge iets valt bij te sturen. Vaak kan het wetenschappers ook weinig schelen wat er met de uitvloeisels van hun ontdekkingen gebeurt. Ze zijn al weer met hun gedachten elders.

Of maken wetenschappers zich er toch gedachten over, of hebben ze zorgen over de consequenties van wat ze doen? Het meest bekend in dit opzicht is de ontwikkeling van de atoombom, gedurende de Tweede Wereldoorlog. Het was een politieke en militaire wens om dat wapen te ontwikkelen, maar de natuurkundigen wisten heel goed wat ze aan het doen waren, wat ze ontketenden.

Nobelprijswinnaar Arthur Holly Compton schreef bijvoorbeeld over zijn bezoek aan Fermi in Rome in 1931:

“Hoe hadden we kunnen dromen dat we hem, Fermi, tien jaar later in Chicago zouden verwelkomen, waar hij met ons kernfysisch onderzoek zou doen met het doel dat niet minder was dan het bewaren van veiligheid en vrijheid in de wereld”. Robert Oppenheimer was diep geschokt door de vernietiging van de Japanse steden Hiroshima en Nagasaki met zijn atoombom. Zijn stevige politieke uitspraken over dit onderwerp maakten hem later, in de periode van het McCarthyisme, niet geliefd bij veel politici en wetenschappers. Als reactie op zijn uitlatingen werd hem tijdens een breed uitgemeten en sterk gepolitiseerde hoorzitting in 1954, de toegang ontzegd tot geheime documenten. Dit voorbeeld en vele andere doen de vraag stellen: in hoeverre zijn wetenschappers verantwoordelijk voor de consequenties van dat wat hun werk mogelijk maakt?

Wetenschap en techniek staan aan de basis van de huidige moderne samenleving. Maar de economie regeert en de democratisch gekozen politici proberen met regeltjes en voorschriften de koers hoogstens een ietsje pietsje bij te stellen. De welvaart begint onaangename bijverschijnselen te vertonen, bijzaken die hoofdzaken aan het worden zijn. In 1972 verscheen het rapport van de Club van Rome. Daarin werd gewaarschuwd voor het tempo waarin we grondstoffen aan het opgebruiken zijn, bijvoorbeeld kwik, tin, koper. Niet alle maar wel veel van de voorspellingen uit dat rapport worden bewaarheid of zijn het al. De boodschap was vooral: we kunnen niet doorgaan op deze voet, met deze groei, met deze verspilling. De waarschuwing is grotendeels in de wind geslagen.

Inmiddels is een nieuw probleem zichtbaar geworden en gegroeid, dat van de klimaatverandering door broeikasgassen. De CO₂-concentratie in de dampkring stijgt snel. Uit een recente studie bleek dat China nu per inwoner evenveel kooldioxide uitstoot als het geval is in de Europese Unie. Er is een direct verband tussen de concentratie van CO₂ in de atmosfeer en de temperatuur, dat staat vast. Het IPCC (International Panel on Climate Change) van de VN is na jaren van zorgvuldige metingen tot de conclusie gekomen dat het verbranden van fossielen (kolen, olie, gas) zeer waarschijnlijk mede oorzaak is van het snel stijgen van de CO₂-concentratie en dus van de temperatuurstijging. Het is moeilijk om dat onomstotelijk te bewijzen. Ook oceanen geven CO₂ af, maar ze nemen het ook op. Het aantal variabelen is groot. Vijftig miljoen jaar geleden was de temperatuur op aarde veel hoger dan nu. Op Antarctica was in de zomer de temperatuur boven nul, er was veel minder ijs, de zeespiegel was tientallen meters hoger dan vandaag de dag, en de CO₂-concentratie was dan ook zeer hoog. Waar kwam die kooldioxide vandaan? Wellicht van vulkanische uitbarstingen, zeker is dat niet. Kortom, absolute zekerheden hebben we niet over de oorzaak van de veranderingen.

Maar dat er in de oceanen een 'plastic soep' drijft ter grootte van een continent, is zonder twijfel een gevolg van menselijk handelen, en dát is

zonder twijfel een gevolg van wat Wetenschap en Technologie vermag.

In hoeverre zijn natuurwetenschappers mede verantwoordelijk voor de vele zorgelijke problemen waarvan ik net enkele voorbeelden noemde? Laat me eerst zeggen dat het dragen van verantwoordelijkheid iets moois is. Het staat tegenover willoos meelopen met de groep. Willen we kuddedier zijn? Vooruitgang komt bijna nooit uit een groep, daar zijn individuele denkers voor nodig die het groepsdenken durven te verlaten. Het zijn de individuen als Galilei en Edison en Keynes en zoveel anderen die vooruitgang mogelijk hebben gemaakt.

(Gesproken gedicht op muziek)

Hoe eenzaam kun je zijn, te midden van de velen.

Wie het groepsdenken verlaat,

is snel alleen en gaat

een weg die anderen niet met hem delen.

Een collectief doet dingen die een mens alléén verfoeilijk vindt.

De groep is blind.

De groep beweegt zich voorwaarts maar vraagt niet waarheen.

Een collectief is zich de dingen niet bewust.

Maar ze gebeuren wel.

En o zo snel

is 't collectief geweten van de groep gesust.

Er zijn steeds minder solisten in de wereld. Torricelli kon nog in z'n eentje, op een zolderkamertje, uitvinden hoe het zit met de luchtdruk, met hulp van een glazen buis en wat kwik. Maar om het Higgs-deeltje te vinden is een grote groep wetenschappers en een berg geld nodig. Niettemin, veel natuurwetenschappers zijn onafhankelijke denkers, wat ze zo interessant maakt.

Hoe zien die onafhankelijke denkers hun verantwoordelijkheid voor wat we de aarde aandoen? Want het is toch moeilijk te ontkennen dat we de aarde aan het overvragen zijn, en evenmin valt moeilijk te ontkennen dat de

ontwikkelingen van Wetenschap en Technologie dat mogelijk hebben gemaakt. Ik zie wetenschappers zelden op de barricaden. Ik zie er weinig als lid van een politieke partij. Ik hoor hun stem in wetenschappelijke tijdschriften, maar heel zelden in spraakmakende krantenartikelen. Dat is begrijpelijk. Op de maatschappelijke barricaden ontbreekt de nuance. In wetenschappelijke artikelen hoort ruimte te zijn voor twijfel, en twijfel scoort slecht in dagbladen. Essentieel aan een wetenschapper is zijn toewijding, zijn zorgvuldigheid, zijn diligentia. Zijn handelsmerk is dat hij niets helemaal zeker weet, twijfel is zijn kracht, zijn houvast, in zekere zin zijn geloofwaardigheid. In de politiek, met z'n hypes, met z'n kortstondige en incidentele media-aandacht, kom je niet ver met het etaleren van twijfel. En toch hebben we meer dan ooit dringend behoefte aan de stem van wetenschappers in het maatschappelijke, het politieke debat. Er zijn immers wereldwijde ontwikkelingen gaande die de meeste politici en journalisten maar zeer gedeeltelijk begrijpen.

Neemt u me niet kwalijk als ik even van de feestelijke gelegenheid gebruik maak om wetenschappers op te juinen om wat minder behoedzaam de politiek te overreden het roer om te gooien. Ik besef dat dit een heilige hal is, waarin het rustige debat, de genuanceerde redenering altijd recht hebben gedaan aan de essentie van het wetenschappelijk denken, maar als u me toestaat.

(Gesproken gedicht op muziek)

Kom eens even uit die boeken.

Hou eens even op met zoeken.

Kom eens even in 't geweer:

Protesteer. Protesteer. Protesteer.

Met wat u hebt uitgevonden doen ze vreselijke zonden.

Ga, wil ik u raden

op de barricaden.

Ga ook eens even te keer.

Neem eens eventjes vakantie

van uw heilige distantie.

Wetenschappers, mag ik vragen:

*Ga de politiek belagen,
Zeg waarmee ze moeten stoppen.
De planeet gaat naar de knoppen.
Gif, gas en koolzuur.
Kan niet goed gaan op den duur.*

*Kom eens even uit die boeken.
Hou eens even op met zoeken.
Kom eens even in 't geweer:
Protesteer. Protesteer. Protesteer.
Maak ook eens een beetje stennis
met uw superieure kennis.
Twijfel eens vergeten.
Even zeker weten.
'k Weet, dat is heel veel gevraagd.
Maar geweldig als u slaagt.
Doe met uw kennis nog meer.*

Als gezegd, wetenschappers zijn van nature geen agitatoren. Nadenken is hun grote kracht, niet actievoeren. Ik heb in mijn leven de overstap gemaakt van natuurkundig onderzoek naar de politiek. En ik kan u zeggen: het is een salto mortale. Het is de overstap van zoeken naar de waarheid naar zoeken van het haalbare. Ik begrijp heel goed dat veel wetenschappers niet graag in de buurt van de politiek vertoeven. Maar kunnen wetenschappelijke verenigingen, van natuurkundigen, van biologen, van geologen, van chemici, zich niet wat krachtiger uitspreken richting politiek?

Er zijn altijd meningsverschillen tussen onderzoekers. Het aantal variabelen is groot, absolute zekerheden zijn er niet. Maar kunnen wetenschappelijke verenigingen de grootste gemene delers niet met wat meer overtuiging de wereld kond doen? Wetenschappers, u hebt waarachtig gezag onder de mensen, maar vroeger meer dan nu. Kunt u het niet opnieuw verwerven door met wat meer gezag te spreken?

Fact free policies rukken op, een horreur voor u en mij. Daar is iets aan te doen: bekruipt u niet de lust om niet te zwijgen maar de onzinnigheid en het gevaar ervan aan de kaak stellen?

De samenleving verlangt van u dat u bruggen bouwt en beschimpt u als er een instort. Verlangt dat u medicijnen ontwikkelt en beschuldigt u als ze een bijwerking hebben. En terecht, het is uw wetenschappelijke verantwoordelijkheid. Maar daarnaast bent u ook staatsburger, met behalve een wetenschappelijke ook een maatschappelijke verantwoordelijkheid. U neemt in de samenleving een heel bijzondere positie in. Want de gevolgen van uw werk zijn groot en indringend, terwijl de grondslag van wat u doet door weinigen kan worden doorvorst.

Terug naar het lustrum van uw Koninklijke Maatschappij. Wat is het mooi dat u zoveel jaren wetenschappelijke resultaten hebt kunnen uitdragen, de schoonheid van wetenschap onder de aandacht hebt kunnen brengen. Want wetenschappers boeken hun resultaten weliswaar als ze volstrekt rationeel nadenken, vrij van dogma's en irrationaliteiten, het betekent niet dat het gebeurt zonder emoties. Daar is altijd de schoonheid van het doorgronden, de fascinatie over de natuur in deze prachtige wereld.

(Gesproken gedicht op muziek)
*Het leven is dikwijls zo ijselijk concreet:
Waar je woont, waar je werkt, wat je doet, wat je eet.
Een etmaal met driemaal acht uren gevuld.
Maar het ene uur is het andere niet.
Soms iets te vieren, een lach en een lied.
Een uur van herdenken, een lustrum verguld.*

*Athene zoekt naar kennis, wat is goed en waar.
Graaf dieper en dan merk je, je bent er nooit mee klaar.
Het blijkt dat kennis altijd toch weer aan mysterie grenst.
En is dat niet wat je ten diepste altijd wenst?*

*Te midden van de onzin die zo welig tiert
wordt schoonheid van doorgronden hier vandaag
gevierd.
Prachtige combinatie van fantasie en logica.
Vertoef nog vele eeuwen, vertoef nog vele eeuwen in
Diligentia.*



Studenten van RINO in actie

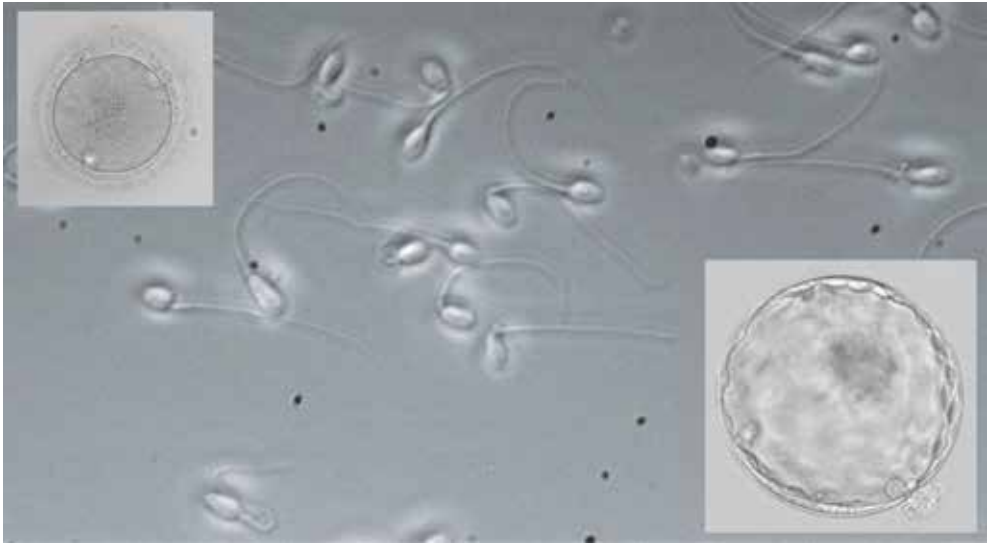
Het gevecht van voortplantingsgeneeskunde tegen de evolutie

Prof.dr. S. Repping

Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

De essentie van het leven is het krijgen van kinderen. Strikt genomen is daarom meer dan 99% van ons leven bijzaak. Juist omdat het krijgen van kinderen zo essentieel – ik zou bijna zeggen existentieel – is, roepen ontwikkelingen in de humane voortplantingsbiologie vaak op tot maatschappelijke

discussie. Immers, iedereen heeft zo zijn of haar persoonlijke mening over kwesties als leven of dood. En terecht. In mijn lezing zal ik mijn visie schetsen over een aantal recente ontwikkelingen in het spannende vakgebied van de humane voortplantingsbiologie.



Het mysterie van de menselijke voortplanting

Het mysterie van de voortplanting boeit wetenschappers al eeuwen lang. Aristoteles, de grondlegger van de formele logica en van de biologie, wijdde maar liefst vijf boeken, *De generatione animalium*, aan de voortplanting van dieren.¹ Hij was van mening dat de vrouw slechts ongevormde materie toevoegde (men ging er toen vanuit dat dit het menstruele bloed was) terwijl het zaad van de man de vormende kracht, *dunamis*, bevatte waaruit nieuw leven kon ontstaan. Andere geleerden, zoals

Hippocrates en Galenus, dachten dat er ook vrouwelijk zaad was dat ontstond tijdens het vrouwelijk orgasme en zich mengde met het mannelijke zaad om zo nieuw leven te vormen. In de zestiende eeuw bedacht Paracelsus een recept voor de reproductie van een miniatuurmens waarbij het zaad van een man vier weken lang in een warme, verzegelde

Kennismakingslezing gehouden voor de Koninklijke
Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te
's-Gravenhage op 30 september 2013

pot moest rotten. Daaruit ontstond iets wat op een mens leek, maar doorzichtig was en zonder lichaam. Door het vervolgens veertig weken lang mensenbloed te geven, zou een echt kind ontstaan, maar wel iets kleiner dan normaal.²

De grootste doorbraken in de voortplantingsbiologie zijn echter gemaakt in Nederland in de Gouden Eeuw door het illustere trio Swammerdam, Van Leeuwenhoek en De Graaf. Om de ontdekkingen van dit drietal in een goed kader te plaatsen, zal ik u schetsen hoe de visie op voortplanting destijds was. Hoewel mijn kinderen al heel goed weten dat het daarbij draait om zaadjes en eitjes, was de gedachte in de zeventiende eeuw heel anders. Het concept van de spontane generatie vierde hoogtij. In 1660 werd op de Royal Society in Londen, het meest vooraanstaande wetenschappelijke instituut van die tijd, nog besproken hoe je uit stof adders kon kweken.³ Jan Swammerdam was feitelijk gezien de eerste die via gedetailleerd microscopisch onderzoek van insecten bewees dat leven niet spontaan ontstaat maar via voortplanting. 'Ik presenteer U Edele', zo schreef Jan Swammerdam in 1678 aan een vriend, 'alhier den Almaghtigen Vinger GODS in de Anatomie van een Luys; waarin Gy wonderen op wonderen op een gestapelt sult vinden, en de Wysheid Gods in een kleen puncte klaarlyk sien ten toon gestelt.'⁴ Hiermee legde hij de basis voor de ontwikkelingsbiologie.

Een tweede mijlpaal in het voortplantingsonderzoek in de zeventiende eeuw was de ontdekking van de spermatozo in 1678 door Antonie van Leeuwenhoek die met zijn zelfgemaakte microscoop zijn eigen sperma bekeek, en daarmee een onderzoeker pur sang was.⁵ Van Leeuwenhoek beschreef de spermatozoa, en overigens ook bacteriën, als 'veele seer kleine dierkens, die daar seer aardig beweegden'.⁶ In het licht van de heersende theorie ging hij er echter nog wel van uit dat het nieuwe individu reeds in zijn geheel in deze zaadcel aanwezig was. Hij stelde zich voor dat in dat microscopisch kleine zaadcelletje dat hij zag een mensje zat compleet met armen en benen, een zogenaamde 'homunculus', die slechts nog hoefde te groeien in het lichaam van de vrouw.

Dit paste ook in de gedachte dat de vrouw slechts de voedingsstoffen bijdroeg aan het zich ontwikkelende embryo.

Vrijwel tegelijkertijd met de ontdekking van de zaadcel door Van Leeuwenhoek was Reinier de Graaf druk bezig met het bestuderen van het vrouwelijk, en overigens ook het mannelijk, genitaal. Zijn ontdekking in 1672 van de zich ontwikkelende follikel – tot op de dag van vandaag de 'Graafsche follikel' genoemd – en de zich daarin bevindende eicel was een derde mijlpaal in het voortplantingsonderzoek.⁷ De titel van zijn manuscript spreekt ook nu nog tot de verbeelding: 'Een nieuw ontwerp van de ledematen der vrouwen, tot de voort-teelinge dienstig, vertonende dat soo wel menschen en al het gedierte, 't welk men leevend-barend noemt, uyt een ey, als datmen eyer-leggend doopt, haar oorspronkelijk beginsel trekken.'

Behandeling van onvruchtbaarheid

Hoewel het wetenschappelijk inzicht in de meest fundamentele aspecten van de humane voortplantingsbiologie in de zeventiende eeuw al vergesorderd was, was er nog geen sprake van voortplantingsbehandelingen. Ten dele zou dat kunnen komen omdat De Graaf, Van Leeuwenhoek en Swammerdam continu met elkaar overhoop lagen en elkaar via ingezonden brieven naar de Royal Society betichtten van onjuiste claims en zelfs van fraude. Voor de wetenschappers onder u: de eeuwige strijd om altijd maar de eerste of de beste te zijn met uw publicatie, is dus niet alleen van deze tijd maar al honderden jaren oud. Het was wellicht in die tijd ook minder noodzakelijk om na te denken over voortplantingsbehandelingen dan dat nu het geval is omdat vrouwen in de zeventiende eeuw reeds op vroege leeftijd kinderen kregen. Daarmee wordt onvruchtbaarheid in grote mate voorkomen. Ik kom daar later nog op terug.

De eerste effectieve behandeling van onvruchtbaarheid is pas ontdekt in de jaren zestig van de vorige eeuw. Vrouwen die geen eisprong hadden, bleken door toediening van een eenvoudig tabletje met een anti-oestrogeen een spontane eisprong te krijgen en konden daardoor zwanger worden.⁸

In de jaren zeventig werden vervolgens microchirurgische technieken ontwikkeld om afgesloten eileiders doorgankelijk te maken.⁹ De grote stap voorwaarts, en daarmee het feitelijke ontstaan van mijn vakgebied, vond pas plaats in 1978 toen Alan Steptoe en Robert Edwards er voor het eerst in slaagden om een kind ter wereld te brengen door de gameten buiten het lichaam, in vitro, bij elkaar te brengen.¹⁰ Zo ontstond de term 'in vitro fertilisatie' oftewel IVF. In de volksmond wordt dit nog wel eens reageerbuisbevruchting genoemd, maar de klinisch embryologen en klinisch embryologische analisten in de zaal kunnen u vertellen dat de bevruchting in het laboratorium al lang niet meer in reageerbuizen plaatsvindt maar in kleine petrischaaltjes. Alleen, petrischaalbevruchting klinkt wel erg klinisch en kil. De jaren volgend op de geboorte van Louise Brown (de eerste 'IVF-baby') kenmerkten zich doordat overal ter wereld artsen en biologen de technieken van Steptoe en Edwards probeerden over te nemen. De behoefte aan effectieve vruchtbaarheidsbehandelingen was groot. Deze tendens heeft zich de afgelopen drie decennia doorgezet, en op dit moment worden er naar schatting wereldwijd jaarlijks meer dan 1 miljoen IVF/ICSI-behandelingen uitgevoerd; dat betekent dat er gedurende deze plechtigheid ongeveer 100 IVF/ICSI-behandelingen worden uitgevoerd. Met een gemiddelde slagingskans van 25% per behandeling komt dat dus neer op 25 IVF-kinderen. Nog anders gezegd, er wordt 24 uur per dag, 7 dagen per week, 365 dagen per jaar, iedere twee minuten een kind geboren dat is ontstaan door middel van geassisteerde voortplantingstechnieken. In Nederland is momenteel één op de 46 kinderen die geboren wordt, ontstaan uit een buitenlichamelijke bevruchting.¹¹ IVF/ICSI is daarmee niet meer weg te denken uit de moderne samenleving.

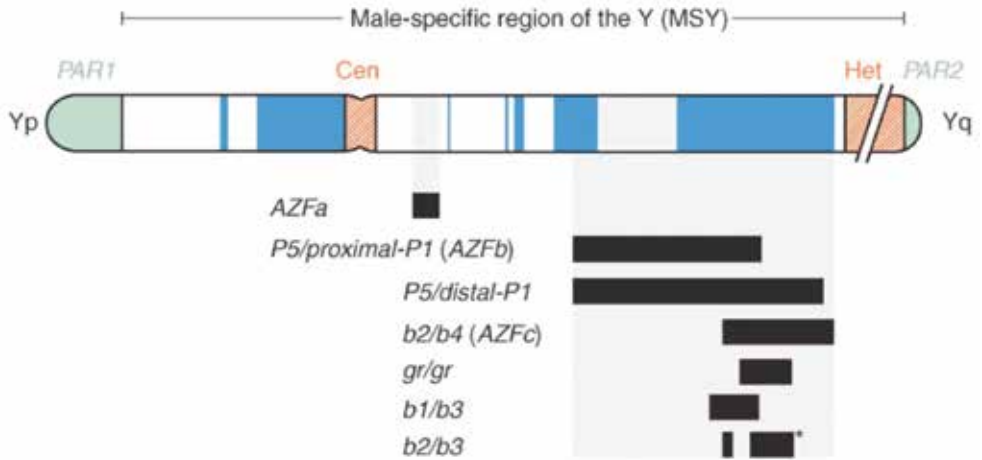
Spermatogenese en spermatogoniale stamcellen

Bij ongeveer 80% van de mannen met een ernstige oligozoospermie, een tekort aan zaadcellen, of een azoospermie, de complete afwezigheid van zaadcellen in het ejaculaat, is ons op dit moment

onbekend wat hiervan de oorzaak is.¹² Wij hebben de laatste tien jaar veel onderzoek gedaan naar genetische oorzaken van slecht sperma, en niet zonder succes. Wij hebben een aantal afwijkingen ontdekt, met name afwijkingen op het mannelijke Y-chromosoom, die de oorzaak zijn van slecht sperma (zie figuur 1). Dit onderzoek heeft ook verscheidene keren de weg gevonden naar wetenschappelijk topbladen als *Cell* en *Nature Genetics*. Prachtig zult u zeggen. Toch ben ik niet tevreden en hebben we recent een ommezwaai gemaakt met ons onderzoek. Het is bij ons onderzoek vooral van belang hoeveel mensen er nu geholpen kunnen worden en niet zozeer om hoeveel toppublicaties we weten binnen te halen. Wetenschappelijk succes is, in mijn ogen, niet het eenvoudig optellen van impactfactoren of het uitrekenen van hoe vaak je geciteerd wordt.

Ons genetisch onderzoek heeft niet geleid tot een verruiming van de behandel mogelijkheden van mannen met slecht sperma. Sterker nog, er bestaat nog geen enkele behandeling voor mannelijke onvruchtbaarheid. Nog steeds is het zo dat bij mannen met slecht sperma de vrouw een agressieve en belastende IVF-behandeling moet ondergaan om een zwangerschap tot stand te brengen. Het liefst zouden we de man aanzetten tot betere spermaproductie zodat hij thuis spontaan zijn partner zwanger zou kunnen maken. Om dit op te lossen verrichten wij basaal onderzoek aan de humane spermatogenese. Daarbij staat de spermatogoniale stamcel centraal. Deze bijzondere stamcel moet, zoals alle stamcellen, in een delicate balans worden gehouden tussen zelfvernieuwing en differentiatie. Met andere woorden: hij moet zich voldoende delen om zichzelf in stand te houden en in voldoende mate differentiëren om te zorgen voor voldoende zaadcellen.

Hoe dit proces werkt bestuderen we met behulp van in-vitrokweek van menselijke en dierlijke spermatogoniale stamcellen. Daarnaast kijken we naar alle afzonderlijke ontwikkelingsstappen van stamcel tot spermatozo in zowel normaal testisweefsel als testisweefsel van mannen met slechte



Figuur 1

Schematische weergave van het menselijke Y-chromosoom. Het centromeer (Cen) verdeelt het chromosoom in een korte arm (Yp) en een lange arm (Yq). Het man-specifieke gedeelte van het Y-chromosoom (MSY) wordt geflankeerd door twee pseudo-autosomale regio's (PAR1 and PAR2) die nog recombineren met het X-chromosoom. De lange arm bevat een groot stuk heterochromatine (Het) waarvan bekend is dat het varieert in grootte tussen verschillende mannen. Repeterende euchromatische sequenties zijn in het blauw weergegeven. De positie en grootte van Y-chromosoom deleties zijn in het zwart aangegeven. Het sterretje geeft aan dat de b2/b3 deletie alleen kan optreden bij een geïnverteerde variant van het Y-chromosoom; de locatie van deze deletie is hier weergegeven t.o.v. de referentie sequentie [figuur overgenomen uit ref. 13].

spermatogenese. Al deze informatie tezamen zal ons meer inzicht geven in de basale regulatie van spermatogenese en daarmee bijdragen aan de ontwikkeling van methoden om mannelijke onvruchtbaarheid te behandelen.

Voorkómen van onvruchtbaarheid: preservatie van gameten en gonaden

Voorkomen is beter dan genezen. Dat geldt ook zeker voor de voortplanting. Het ondergaan van chemotherapie of radiotherapie is een bekende oorzaak van slecht sperma. Deze behandelingen worden uitgevoerd bij patiënten met kanker en zijn erop gericht om alle snelidelende cellen in het lichaam te vernietigen. Hiermee worden echter niet alleen de kankercellen aangepakt maar ook de spermatogoniale stamcellen in de testis. Deze cellen kenmerken zich doordat zij het hele leven lang met een ongelooflijke snelheid delen en differentiëren om te zorgen voor een continue aanmaak van zaadcellen – een fascinerend proces. Voor uw

begrip: met iedere hartslag maakt een man gemiddeld zo'n duizend nieuwe zaadcellen.

Zoals gezegd, zal een behandeling met chemotherapie of radiotherapie dit proces stopzetten. Indien er na behandeling nog zaadcellen aanwezig zijn, hetzij in het ejaculaat, hetzij in de testes, dan kunnen deze gebruikt worden voor geassisteerde voortplantingstechnieken. Hoewel de follow-up gegevens beperkt zijn, lijkt het zo te zijn dat kinderen die geboren worden van ouders waarbij de man in het verleden chemo- of radiotherapie heeft ondergaan, geen verhoogde kans te hebben op aangeboren afwijkingen.

In veel gevallen zal de aanmaak van zaadcellen na een dergelijke behandeling niet meer op gang komen. Deze mannen zijn dus permanent steriel. Al lang geleden heeft men bedacht dat het invriezen van zaadcellen voor het begin van chemo- of radiotherapie een optie zou zijn om de vruchtbaarheid

van deze mannen te bewaren en ze in staat te stellen genetisch eigen nageslacht te krijgen. De eerste zwangerschap na inseminatie met ingevroren en vervolgens ontdooid sperma dateert al van 1953.¹⁴ Op dit moment vriezen wij in het AMC meer dan driehonderd keer per jaar sperma in van patiënten die onvruchtbaar dreigen te worden. Naast de genoemde patiënten met chemo- of radiotherapie, gaat het hier bijvoorbeeld ook om enkele patiënten die sperma invriezen, omdat er sprake is van genderdysforie waarvoor zij een geslachtsveranderende operatie zullen ondergaan, of om mannen die vanwege hun werk (bijvoorbeeld de scheepvaart) regelmatig maanden van huis zijn waardoor zij niet in staat zijn om hun vrouw zwanger te maken. Ook patiënten die een sterilisatie ondergaan, blijken vaak hun sperma te willen invriezen als een soort verzekering voor de toekomst. Het invriezen van sperma is gelukkig een compleet geaccepteerde en gangbare behandeling die aan vrijwel alle mannen met kanker wordt aangeboden.

Niet voor iedereen die onvruchtbaar dreigt te worden is er op dit moment een mogelijkheid om de vruchtbaarheid veilig te stellen. Het onderzoek naar fertiliteitspreservatie voor deze patiënten is de afgelopen jaren in een stroomversnelling gekomen. Het gaat hierbij om twee categorieën patiënten: (1) prepuberale jongens met kanker en (2) vrouwen die dreigen onvruchtbaar te worden.

Vóór de puberteit worden er door de testes nog geen zaadcellen aangemaakt. Bij prepuberale jongens met kanker is er dus geen mogelijkheid om sperma in te vriezen, terwijl veel van deze patiënten door de chemo- of radiotherapie permanent steriel zullen worden. Het gaat hier om een grote, in omvang toenemende groep patiënten. Momenteel geneest ongeveer 80% van de kinderen met kanker en naar schatting 1 op de 250 jongvolwassenen is momenteel een overlevende van kinderkanker.¹⁵

In 2007 hebben we samen met de afdeling Kinderoncologie van het AMC een onderzoek verricht bij ouders van kinderen die in het verleden

gediagnosticeerd en behandeld zijn voor kinderkanker.¹⁶ Veel van deze ouders maken zich zorgen over de vruchtbaarheid van hun zonen. Zoals aan het begin van mijn verhaal gezegd, is dit vanuit biologisch perspectief volstrekt logisch: de drang om je voort te planten, komt vlak na de drang om te overleven, of nog sterker gezegd, de drang om te overleven komt voort uit de drang om je voort te planten.

In 1994 is er voor het eerst in een proefdiermodel gekeken naar een mogelijke oplossing voor dit probleem.¹⁷ De groep van Ralph Brinster in Pennsylvania beschreef destijds dat zij een testis van de ene muis konden fijnmalen en de verkregen celsuspensie vervolgens konden injecteren in de testis van een muis die geen zaadcellen kon maken omdat hij geen spermatogoniale stamcellen bezat. Na injectie van de celsuspensie van de donormuis bleken de daarin aanwezige stamcellen in staat te zijn zich te nestelen in de niches in de testis van de acceptormuis. Na enkele weken ontstond er volledige spermatogenese waarbij de gevormde zaadcellen, afkomstig van de donormuis, in staat waren om eicellen te bevruchten en te zorgen voor nageslacht.

Voor prepuberale jongens met kanker zou de oplossing dus zijn: het nemen en invriezen van een biopt van de testis voor het begin van de behandeling en vervolgens bij het eventueel ontstaan van onvruchtbaarheid dit biopt ontdooiden en de aanwezige stamcellen autotransplanteren. Feitelijk gezien gaat het om het tijdelijk buiten het lichaam bewaren van spermatogoniale stamcellen gedurende de tijd dat het lichaam wordt blootgesteld aan een toxische behandeling.

In de jaren na 1994 is veel fundamenteel biologisch onderzoek verricht naar spermatogoniale stamceltransplantatie. Dat onderzoek heeft zich primair beziggehouden met het al dan niet succesvol kunnen transplanteren van spermatogoniale stamcellen in andere diersoorten of tussen verschillende diersoorten. Inmiddels is duidelijk dat spermatogoniale stamceltransplantatie mogelijk is bij onder andere muis, rat, hamster, geit, hond en stier.

In 2007 zijn we in het AMC begonnen met het werken aan humane spermatogoniale stamcellen. Om autoransplantatie succesvol te laten zijn, is het essentieel om voldoende spermatogoniale stamcellen te verkrijgen. Echter, het biopt dat bij kinderen genomen kan worden, is ontzettend klein (ongeveer een volume van 200 microliter). Het percentage spermatogoniale stamcellen in zo'n biopt wordt geschat op hooguit een paar promille en de transplantatie efficiëntie is op basis van een diermodel slechts 5-10%. Dit alles betekent dat, alvorens autotransplantatie uitgevoerd kan worden, eerst het aantal spermatogoniale stamcellen in vitro vermenigvuldigd moet worden. Het was tot voor kort echter onmogelijk om humane spermatogoniale stamcellen in vitro te kweken, laat staan te vermenigvuldigen. We zijn er recentelijk als eerste ter wereld in geslaagd om humane spermatogoniale stamcellen gedurende meer dan 28 weken te kweken, waarbij het aantal spermatogoniale stamcellen over een periode van ongeveer drie maanden met een factor 18.000 toenam.¹⁸ Dit betekent een essentiële stap voorwaarts in de ontwikkeling van spermatogoniale stamcel-autotransplantatie voor jonge kinderen met kanker.

De komende vijf tot tien jaar zullen we nodig hebben om de effectiviteit en veiligheid nader te bestuderen. Daarbij is het met name van belang ervoor te zorgen dat er geen risico's bestaan op het herintroduceren van achtergebleven kankercellen of risico's door vermenigvuldiging in kweek voor het nageslacht. Uiteindelijk zal de ultieme en wetenschappelijk meest juiste test natuurlijk zijn om patiënten klinisch te behandelen met spermatogoniale stamcel autotransplantatie. Ik verwacht dat we voor 2020 in staat zullen zijn om de eerste klinische pilotstudy's uit te voeren.

Nog verder naar de toekomst kijkend, sluit ik niet uit dat spermatogoniale stamcel-autotransplantatie ook een optie zou kunnen worden voor volwassen mannen indien deze methode inderdaad veilig en effectief blijkt te zijn. Mijns inziens heeft het herstellen van normale spermatogenese met behulp van spermatogoniale stamcel-autotransplantatie

gevolgd door klassieke *in vivo* conceptie de voorkeur boven het uitvoeren van een aantal ICSI- behandelingen met ingevroren zaadcellen. De uiteindelijke keuze is natuurlijk aan de patiënt. Ook is niet geheel ondenkbaar dat er in de toekomst gewerkt gaat worden aan het repareren van genetische defecten in spermatogoniale stamcellen, de zogenaamde 'kiembaan genterapie', zodat voorkomen kan worden dat er kinderen worden geboren met een ernstige handicap.

Zoals u inmiddels duidelijk is geworden, beschikken we binnenkort over de mogelijkheid om bij alle mannen te voorkomen dat ze onvruchtbaar worden. Hoe zit dat dan met de andere helft van de wereldpopulatie?, hoor ik u vragen. Het equivalent van het invriezen van zaadcellen is natuurlijk het invriezen van eicellen. Echter, waar het invriezen van zaadcellen al vele tientallen jaren technisch mogelijk is, was het invriezen van eicellen tot voor kort technisch vrijwel onmogelijk. De reden hiervoor zit hem in het grote verschil tussen een zaadcel en een eicel. Een zaadcel is niet veel meer dan een compacte kluwen DNA met een buitenboordmotor terwijl een eicel juist vol zit met allerlei eiwitten die essentieel zijn voor een succesvolle bevruchting en de eerste paar celdelingen van het pre-implantatie embryo. De zaadcel is de kleinste kernhoudende cel van het menselijk lichaam terwijl de eicel de grootste is. Dit is ook de feitelijke reden waarom het invriezen van eicellen tot dusver problematisch was: de eicel is vanwege zijn grootte extreem gevoelig voor schade tijdens het invries- en ontdooiproces. Bovendien is het eenvoudig miljoenen zaadcellen te verkrijgen terwijl de gemiddelde IVF-punctie ongeveer tien eicellen oplevert. Iedere eicel die verloren gaat, is er dus één te veel.

De ontwikkeling van een nieuwe invriesmethode, genaamd 'vitrificatie', heeft gezorgd voor een doorbraak.¹⁹ Bij vitrificatie wordt gebruikgemaakt van hoge concentraties cryoprotectanten (oftewel antivriesmiddelen) en ultrakorte invriestijden (enkele milliseconden), waardoor er geen ijskristalformatie optreedt en de vloeistof waarin zich de eicellen

begeven als het ware verglaast in plaatst van bevroest. Het overlevingspercentage van eicellen na vitrificatie ligt in de meeste studies boven de 95%. Wereldwijd zijn er inmiddels ook al meer dan negenhonderd kinderen geboren uit ingevroren en later weer ontdooid eicellen. Deze kinderen hadden niet meer aangeboren afwijkingen dan kinderen geboren na in-vivoconceptie.²⁰

Wij zijn in het AMC in 2006 gestart met het invriezen van eicellen in situaties waarbij er op de dag van een IVF/ICSI-behandeling plotseling geen zaadcellen bleken te zijn (hetzij omdat de man niet is staat was om zaadcellen te produceren, hetzij omdat er geen zaadcellen in het sperma gevonden werden).²¹ Tot dan toe werden deze eicellen altijd weggegooid en daarmee ging de betreffende behandeling verloren. Hoewel hierover exacte cijfers ontbreken, komt dit in Nederland naar schatting enkele tientallen keren per jaar voor. Vanwege de succesvolle resultaten in het buitenland en ook in het AMC zijn we vervolgens in 2009 begonnen met het invriezen van eicellen van vrouwen die een behandeling moeten ondergaan die hun vruchtbaarheid bedreigt (zoals chemo- of radiotherapie).

Naast het invriezen van eicellen is het ook mogelijk om een stukje eierstok, of specifiek de buitenste laag van de eierstok (de ovariële cortex) in te vriezen. Indien de betreffende vrouw na haar chemotherapie onvruchtbaar blijkt te zijn geworden, kan dit stukje cortex worden ontdooid en op het ovarium worden teruggeplaatst, waarna als het goed is weer de kans ontstaat op spontane zwangerschap. Het voordeel van ovariumcortex ten opzichte van eicellen is dat ovariumcortex acuut kan worden verkregen terwijl er voor het verkrijgen van rijpe eicellen eerst een stimulatiecyclus van zo'n veertien dagen dient te worden verricht. Die tijd is er vaak niet omdat patiënten meestal zo snel mogelijk moeten beginnen met chemotherapie. Een nadeel, of zelfs een potentieel gevaar van autotransplantatie van de cortex, is dat kankercellen misschien worden mee getransplanteerd, waardoor de vrouw opnieuw kanker zou kunnen

krijgen. Voor dit specifieke probleem wordt op dit moment gekeken of het mogelijk is om direct vanuit het ovariumweefsel eicellen in het laboratorium te laten rijpen. Deze methode, 'in vitro folliculogenese' genoemd, staat op dit moment nog in de kinderschoenen, maar ik verwacht hier de komende jaren nog grote doorbraken in.²²

De indicaties om tot het invriezen van gameten over te gaan in het geval van kanker zijn in feite bij mannen en vrouwen hetzelfde. Echter, iedere vrouw wordt in haar leven uiteindelijk onvruchtbaar, terwijl mannen zelfs nog op hoge leeftijd kinderen kunnen krijgen. Zoals gezegd, maakt een man gedurende zijn hele leven zaadcellen zonder dat de kwaliteit daarvan significant achteruitgaat. Bij de vrouw zijn alle eicellen al voor haar geboorte gevormd en zal zij met het voortschrijden van de tijd alleen maar eicellen verliezen. Niet alleen de kwantiteit neemt af maar, nog veel belangrijker, ook de kwaliteit. De kwaliteit van haar eicellen blijft tot de leeftijd van 30 jaar redelijk stabiel. Vanaf dertig gaat de eicelkwaliteit echter achteruit en vanaf 35 jaar neemt de kwaliteit exponentieel af. Dit alles uit zich in afnemende zwangerschapskansen. Dit gevaar speelt bij alle vrouwen, maar wordt vaak ontzettend onderschat.

Het is belangrijk om te erkennen dat het hierbij gaat om een probleem dat het product is van de moderne samenleving. Waar in de tijd van Swammerdam, Van Leeuwenhoek en De Graaf een tienerzwangerschap eerder regel dan uitzondering was, is de realiteit van vandaag dat de leeftijd waarop een vrouw in Nederland haar eerste kind krijgt het hoogst in de hele wereld, namelijk 29,4 jaar.²³ De gemiddelde leeftijd van vrouwen die in ons Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde worden behandeld met IVF of ICSI ligt momenteel op 35,7 jaar en 20% van de vrouwen is 40 jaar of ouder. De hedendaagse samenleving brengt ernstige dilemma's met zich mee voor de jonge vrouw. In het korte tijdsbestek van 15-20 jaar moet zij haar opleiding voltooien, een baan vinden, carrière maken en een geschikte partner vinden. Tegen de

tijd dat zij met haar partner zover is dat het woord 'kinderen' wordt uitgesproken, is zij vaak 35 jaar of ouder. Op dat moment worden veel van deze vrouwen geconfronteerd met de harde realiteit van de natuur, namelijk de afgenomen kans op zwangerschap. Zoals collega hoogleraar Egbert te Velde in zijn oratie in 1991 reeds verkondigde: 'Een slimme meid heeft haar zwangerschap op tijd.'²⁴ In de zomer van 2009 hebben wij als AMC desgevraagd gezegd dat wij bereid zijn om eicellen in te vriezen van vrouwen die bedreigd worden met onvruchtbaarheid doordat zij ouder worden en op dit moment wel kinderen zouden willen maar dat niet kunnen, bijvoorbeeld omdat zij geen partner hebben.²⁵ In onze ogen zijn deze vrouwen niet anders dan vrouwen die bedreigd worden met onvruchtbaarheid omdat zij chemotherapie zullen krijgen. Sterker nog, de kans dat een gezonde 35-jarige vrouw binnen vijf jaar onvruchtbaar wordt, is vaak groter dan de kans dat een zieke 25-jarige vrouw binnen vijf jaar onvruchtbaar wordt omdat zij voor haar borstkanker met chemotherapie wordt behandeld.

Toch reageerden de maatschappij, en ook de Tweede Kamer, fel op onze plannen waarbij er feitelijk twee type reacties waren: dit is ongewenst of dit is juist ontzettend gewenst. De vrouwen in kwestie waren blij met deze mogelijkheid om hun kans op kinderen mogelijk te vergroten. De aanname dat het hier zou gaan om vrouwen die lekker doorgaan met hun carrière en skivakanties, zodat ze straks pas hun tijd, energie en geld aan kinderen hoeven te spenderen, is volkomen onjuist. Het gaat juist om vrouwen die nú een kind zouden willen maar dat niet kunnen omdat bijvoorbeeld hun vriend het net uitgemaakt heeft omdat het idee om aan kinderen te gaan beginnen wel erg beklemmend op hem overkwam. Deze vrouwen snappen heel goed de gevaren die het ouder worden met zich meebrengt voor hun vruchtbaarheid.

Op dit moment worden er in het AMC op jaarbasis bij circa 220 vrouwen eicellen ingevroren. Bij 70 vrouwen is er sprake van een medische indicatie

en bij 150 vrouwen worden eicellen ingevroren omdat hun vruchtbaarheid bedreigd wordt door hun leeftijd. De voortplantingsgeneeskunde blijft in gevecht met de evolutie!

Referenties

1. Platt, A. (1910), *On the generation of animals by Aristotle*, English translation. <http://ebooks.adelaide.edu.au/a/aristotle/generation>.
2. Waite, A.E. (1976), *The Hermetic and Alchemical Writings of Aureolus Philippus Theophrastus Bombast, of Hohenheim, Called Paracelsus the Great*, Berkeley: Shambhala.
3. Verslag van Robert Moray van de vergadering van 9 maart 1664 in Birch (1756-1757).
4. Brief van Swammerdam aan Melchisédech Thévenot (1678), genoemd in *Biblia naturae; sive Historia insectorum*. Jan Swammerdam, voorwoord door H. Boerhaave (1737).
5. Leeuwenhoek, A. van (1678), *Phil. Transact.* XII, nr. 142.
6. Leeuwenhoek, A. van (1684), *Ondervindingen en beschouwingen der onsigtbare geschapene waarheden*, Leiden: Daniel van Gaesbeeck, nr. 3.
7. Graaf, R. de (1672), *De mulierum organis generationi inservientibus*.
8. Greenblatt, R.B., et al. (1961), 'Induction of ovulation with MRL/41', *JAMA*, 178:101-104.
9. Pandian, Z., et al. (2008), 'Surgery for tubal infertility. Cochrane', 3: CD006415.
10. Steptoe, P.C. & Edwards, R.G. (1978), 'Birth after the reimplantation of a human embryo', *Lancet*, 2:366.
11. <http://www.nvog.nl/voorlichting/IVF-resultaten/default.aspx>.
12. Visser, L. & Repping, S. (2010), 'Unravelling the genetics of spermatogenic failure', *Reproduction*, 139:303-307.
13. Noordam, M & Repping, S. (2006), 'The human Y chromosome: a masculine chromosome', *COGD*, 16:225-232).
14. Bunge, R.G. & Sherman, J.K. (1953), 'Fertilizing capacity of frozen human spermatozoa', *Nature*, 172:767-768.
15. Blatt, J. (1999), 'Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer', *Med Pediatr Oncol.*, 33:29-33.
16. Berg, H. van den, et al. (2007), 'Parental desire and acceptability of spermatogonial stem cell cryopreservation in boys with cancer', *Hum Reprod.*, 22:594-597.

17. Brinster, R.L. & Averbach, M.R. (1994), 'Germline transmission of donor haplotype following spermatogonial transplantation', *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 91:11303-11307.
18. Sadri-Ardekani, H., et al. (2009), 'Propagation of human spermatogonial stem cells in vitro', *JAMA*, 302: 2127-2134.
19. Kuwayama, M., et al. (2005), 'Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes', *Reprod Biomed Online*, 11:300-308.
20. Noyes, N. (2009), 'Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies', *Reprod Biomed Online*, 18:769-776.
21. Melker, A.A. de, et al. (2010), 'Reproduction with vitrified oocytes', *Ned Tijdschr Geneesk.*, 154:A1715.
22. Xu, M., et al. (2009), 'In vitro grown human ovarian follicles from cancer patients support oocyte growth', *Hum Reprod.* 24:2531-2540.
23. <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/bevolking/cijfers/default.htm>.
24. Velde, E. te (1991), *Zwanger worden in de 21e eeuw: steeds later, steeds kunstmatiger*. Oratie Universiteit Utrecht.
25. Erp, B. van (2009), 'Dilemma's rond het invriezen van eicellen', *Vrij Nederland*, 14 juli.

Deze tekst is voor een groot deel gebaseerd op de oratie van prof. Repping (Vossiuspers UvA, Amsterdam, 18 maart 2010)

Tussen nanotechnologie en natuur: de elektronica van de toekomst

Prof.dr.ir. W.G. van der Wiel

MESA+ Instituut voor Nanotechnologie, Universiteit Twente

De onderstaande tekst is een verkorte en aangepaste versie van de oratie die prof. Van der Wiel uitsprak op 27 mei 2010. De oratie was getiteld: Stroomopwaarts.

PROLOOG

Ik was een ventje van 8, nog net niet in het bezit van mijn eerste, iets te grote brilmontuur, bij voorkeur voorin de klas gezeten en gewoon mijn vinger zo hoog in de lucht te prikken dat de juf hem niet kon missen. Juffrouw Roos van de derde klas lagere school in dit geval, groep 5 zou je tegenwoordig zeggen. Op een goede dag hield ik een vurig pleidooi om bad- en keukenwater te hergebruiken voor het doen afvloeien van kleine, maar vooral grote boodschappen vanuit de toiletpot het riool



Figuur 1

De jonge onderzoeker op 8-jarige leeftijd (1984).



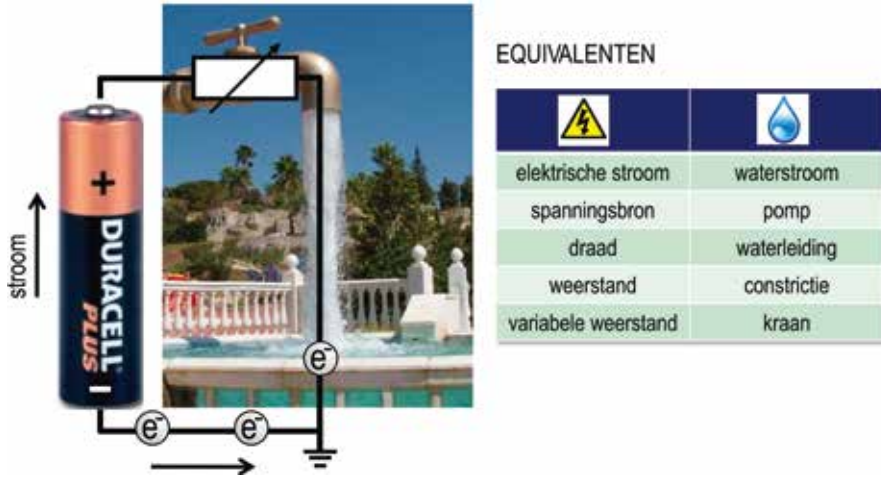
in. Terwijl mijn klasgenoten vooral genoten van het hoge poep- en plasgehalte van mijn "uitvinding", meende ik toch enige bewondering in de ogen van Juffrouw Roos te bespeuren. Zonder verder inhoudelijk op de zaak in te gaan, zei ze beminlijk dat ik het vast ooit nog wel eens tot professor zou schoppen.

Hoewel ik uiteindelijk niet in het watermanagement terecht ben gekomen (ik ben dan ook niet van koninklijke bloede), nodig ik u graag aan boord en zal van wal steken om u mee te voeren in mijn verhaal. En wel stroomopwaarts.

Hydraulische analogie

Stroomopwaarts. In de elektriciteitsleer en elektronica worden veelvuldig begrippen gebruikt die we kennen van het beschrijven van vloeistoffen. In het

Jong Diligentia Lezing gehouden voor de
Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde
'Diligentia' te 's-Gravenhage op 14 oktober 2013



Figuur 2

De hydraulische analogie. Elektronen stromen tegen de conventionele stroomrichting in. (Foto: Wikipedia)

bijzonder wordt elektrische stroom vergeleken met waterstroom. We spreken hier van de hydraulische analogie, ofwel de "rioolpijptheorie". De analogie met water komt terug in meer termen. Zo heeft een transistor een "source", oftewel "bron", en een "drain", dat zich laat vertalen als "afvoerputje". Net als in het geval van mijn lumineuze idee, kan hetgeen wat wegstroomt uit het afvoerputje van de transistor weer nuttig gebruikt worden, bijvoorbeeld voor het voeden van andere componenten in een geïntegreerd circuit, een chip.

De hydraulische analogie voorziet in een aantal equivalenten die van didactisch nut kunnen zijn, zie Figuur 2. Daarnaast zijn binnen de nano-elektronica de termen "Fermivloeistof" en "Fermizee" veelgebruikte begrippen. Kortom, u voelt wel nattigheid. In tegenstelling tot water, kan elektrische lading zowel positief als negatief zijn. De ladingsdragers in elektrische stroom zijn meestal elektronen. Lang voor de ontdekking van het elektron wist men dat er twee soorten ladingen waren, die respectievelijk "positief" en "negatief" werden genoemd. De arbitraire tekenkeuze bleek achteraf gezien erg ongelukkig. Want bij hun ontdekking bleken elektronen namelijk negatief

te zijn. Elektrische stroom loopt per definitie van hoge naar lage potentiaal, van "+" naar "-". Elektronen stromen *tegenovergesteld* aan de (conventionele) stroomrichting. Elektronen stromen dus van "-" naar "+", oftewel elektronen bewegen ... stroomopwaarts.

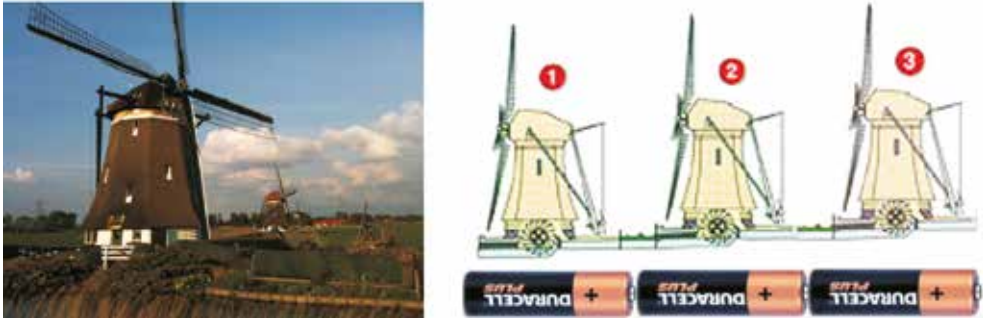
Net als water kan elektrische stroom niet uit het niets ontspringen of in het niets opgaan, zoals uitgedrukt in de stroomwet van Kirchhoff, zie Figuur 3.



Figuur 3

Stroomwet van Kirchhoff: Σ stroom in = Σ stroom uit.

(Foto: Wikipedia)



Figuur 4

Serieschakeling van molens: drie van de vier poldermolens in de Molenviergang van Zevenhuizen (ZH). (Foto: WGvdW, schema: dhr. Neeleman)

En zoals de Zevenhuizense poldermolens van Figuur 4 in serie geschakeld kunnen worden om stapsgewijs water uit de Tweemanspolder de Rotte in te pompen, kunnen batterijen in serie geschakeld worden voor het sommeren van spanningen.

Toch gaat de vergelijking niet altijd op. Zo bevriest de stroom in een koperen elektriciteitsleiding niet na een paar stevige dagen nachtvorst, zoals de Rotte dat wel deed toen er nog echte winters waren (Figuur 5).



Figuur 5

“Ploeg Benne” in actie op de Rotte (1994). (Foto: Nederlands Schaatsmuseum)

Voordat ik inga op wat nano-elektronica behelst, wil ik u graag eerst stroomopwaarts nemen richting de oorsprong van dit vakgebied.

Historische tocht stroomopwaarts

Laten we voor onze tocht mijn geboortjaar als startpunt nemen: 1975. In 1975 bestonden er geen VHS videorecorders (1976), geen PCs (Commodore PET-Personal Electronic Transactor, 1977), geen walkmans (1979), geen mobiele telefoonnetwerken (NTT Japan, 1979), geen Nintendo video games (1977), geen CDs (1982), geen world wide web (1990), geen digitale camera's (1991), geen DVDs (1995) en al helemaal geen Blue Ray discs (2003), geen iPods (2001), iPhones (2007) of iPads (2010). Tegenwoordig klinkt 1975 voor een kind van 8 dat het liefst tegelijk gamet, twittert, chat en skypeet, als de donkerste Middeleeuwen. Het illustreert wat voor revolutie zich heeft voltrokken in de elektronica in de laatste decennia en men kan veilig stellen dat ik – elektronisch gezien – stokoud ben.

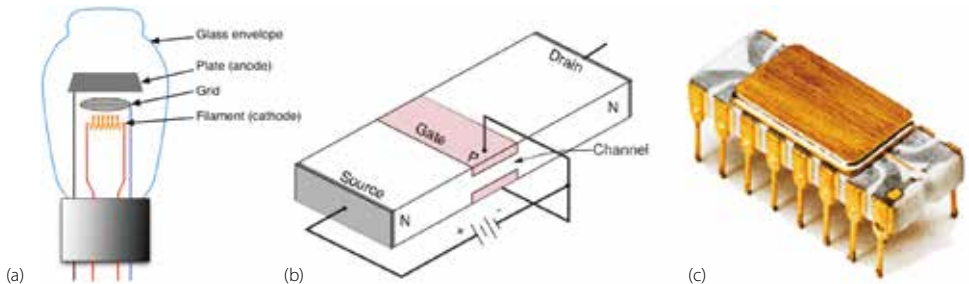


Figuur 6

In 1975 bestond alleen de 7 maanden oude jongeman.

In 1971, slechts een paar jaar voor mijn geboorte, zag de eerste microprocessor, de Intel i4004, het levenslicht. Dat wil zeggen een processor met alle functies op een enkele chip. Dat was mogelijk geworden door de ontwikkeling van de transistor bij Bell Labs in 1947. De transistor was de verwezenlijking van het vacuümbuisconcept in een stukje halfgeleider. De wat ouderen en elektrische gitaarspelers onder u kennen de vacuümbuis (ook wel

radiobuis genoemd) nog wel. Binnenin de glazen behuizing van de vacuümbuis (triode), gelijkend op die van een gloeilamp, bevinden zich een anode en kathode met daartussenin een metalen rooster (Engels: grid). De elektrische versterking die de vacuümbuis kan leveren, berust op het principe dat een kleine spanning op de grid leidt tot een groot effect op de elektronen stroom van kathode naar anode.



Figuur 7

(a) Schema van de triode vacuümbuis. (b) Schema van de junctie veldeffect transistor (JFET). (c) Intel i4004 microprocessor. (Afbeeldingen: Wikipedia)

Het basisprincipe van de veldeffect-transistor is eigenlijk zeer vergelijkbaar met dat van de vacuumbuis. Net als de vacuumbuis hiervoor bestaat de transistor uit drie contacten: de source, de drain en de gate (analoog aan respectievelijk kathode, anode en grid). Echter in plaats van door vacuüm, stromen elektronen nu door een stuk halfgeleider, tegenwoordig is dat bijna altijd silicium. De ladingsconcentratie in een halfgeleider is veel lager dan die in metalen en kan daarom elektrisch gemanipuleerd worden. Een kleine spanning op de gate knijpt het geleidingskanaal af en heeft een grote invloed op de stroom tussen source en drain, hetgeen de gewenste versterking oplevert.

Hoewel romantisch gloeiend in oude radio's en tot op de dag van vandaag verafgood door rockers vanwege de onmiskenbare sound die ze aan elektrische gitaarversterkers geven, is de vacuumbuis praktisch gezien een onding. Hij is duur, kwetsbaar, langzaam en energie-onzuinig. De halfgeleider transistor bood een veel beter alternatief. Het is te danken aan de continue miniaturisatie dat elektronica steeds krachtiger en sneller is geworden en tegelijkertijd betaalbaar. Over de kracht van het kleine later meer. Eerst nog een stukje verder stroomopwaarts in de historie van het vakgebied.

Ik merkte al op dat de vacuumbuisversterker, ontwikkeld aan het begin van de 20e eeuw, sterk geleek op de gloeilamp, vervolmaakt door Thomas Edison (1847-1931) aan het einde van de 19e eeuw.

Kort daaraan voorafgaand had de Schot James Clerk Maxwell (1831-1879) laten zien dat elektriciteit, magnetisme en licht allemaal manifestaties zijn van hetzelfde fenomeen: het elektromagnetische veld. Een andere belangrijke ontdekking aan het einde van de 19e eeuw werd gedaan door de Engelsman J.J. Thomson (1856-1940), die in 1897 liet zien dat atomen niet ondeelbaar zijn zoals tot toen werd aangenomen, maar elektronen bevatten. Zijn ontdekking van het elektron kwam voort uit het bestuderen van de voornoemde vacuümbuizen. Tot op heden gaat men ervan uit dat elektronen ondeelbaar zijn en dus elementaire deeltjes.

Zo'n honderd jaar daarvoor ontwikkelde de Italiaan Alessandro Volta de voorloper van de huidige batterij, geïnspireerd door het werk van zijn landgenoot Luigi Galvani die een kikkerpoot kon laten bewegen als deze in contact kwam met twee verschillende metalen. Een andere, alleraardigste uitvinding van Volta was het op afstand bedienbare pistool. Hij stuurde een elektrische stroom over 50 km van Como naar Milaan om daar een pistool te laten afgaan. Een voorloper van de telegraaf, alleen niet ongevaarlijk voor de ontvanger van het bericht.

De Oude Grieken wisten dat barnsteen kleine objecten kon aantrekken nadat het gewreven werd met een stuk dierenvet. Nu zeggen we dat een voorwerp "geladen" is. Onze woorden elektriciteit en elektron stammen af van het Griekse woord *ήλεκτρον* (elektron) voor barnsteen. Ook de Egyptenaren



Figuur 8

Van links naar rechts: James Clerk Maxwell, Joseph John Thomson, Alessandro Volta en Luigi Galvani.

waren bekend met de elektrische schokken die bepaalde vissen in de Nijl konden geven. En bij deze Nijl besluiten we onze historische tocht stroomopwaarts.

NANO-ELEKTRONICA

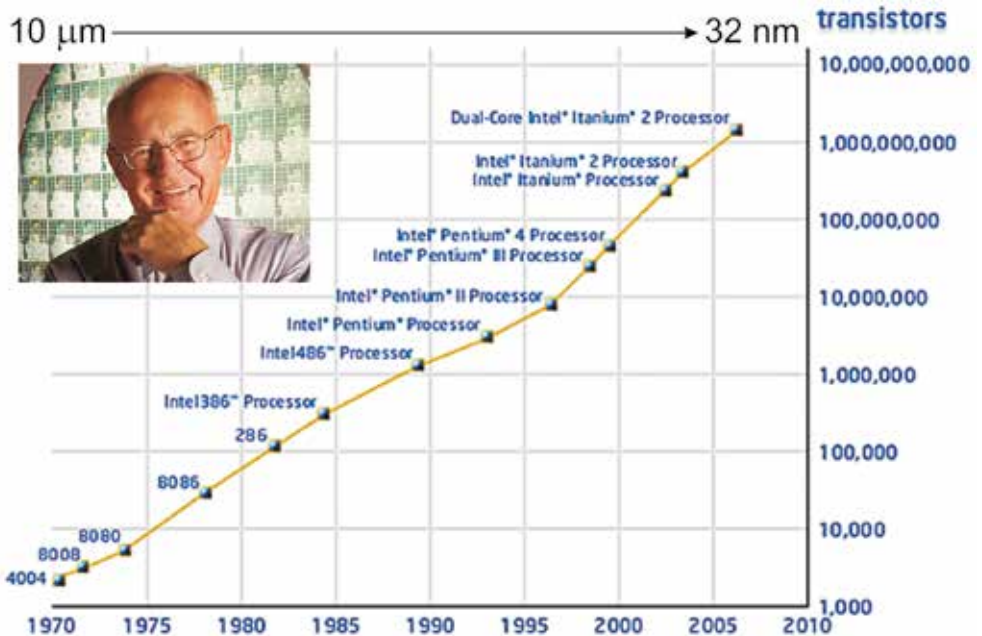
Wet van Moore

Miniaturisatie - het gestaag kleiner worden van elektrische componenten in het bijzonder transistors - geldt als drijvende kracht achter het elektronische wonder dat zich in de afgelopen decennia heeft voltrokken. Dit wordt het best tot uitdrukking gebracht in de zogenaamde 'Wet van Moore'. Gordon Moore, medeoprichter van chipfabrikant Intel, deed in 1965 de voorspelling dat het aantal componenten op een chip elk jaar zou verdubbelen. Iets later werd deze voorspelling wat naar beneden bijgesteld, een verdubbeling na iedere ca. 20 maanden.

Hoe overmoedig deze profetie ook moge klinken, Moore's voorspelling houdt stand tot op de dag van vandaag. Eigenlijk is het omgekeerd: de Wet van Moore is een 'self-fulfilling prophecy' geworden. De halfgeleiderindustrie doet haar uiterste best te voldoen aan wat de Wet van Moore voorschrijft. Had de Intel i4004 in 1971 2300 transistors (10 μm) op een chip, nu, ruim 40 jaar later, heeft de Intel 62-Core Xeon Phi 5 miljard transistors (22 nm). Jaarlijks worden er wereldwijd onvoorstelbaar grote hoeveelheden transistors gefabriceerd (tientallen miljoenen voor ieder mens dat op aarde rondloopt) met een stuksprijs die veel lager is dan die van een korrel rijst.

Nanotechnologie

Een nanometer is het miljardste deel van een meter (10^{-9} m), of anders gezegd het duizendste deel van een micrometer. Een menselijke haar heeft typisch een diameter van 50 micrometer en is dus nog ruim



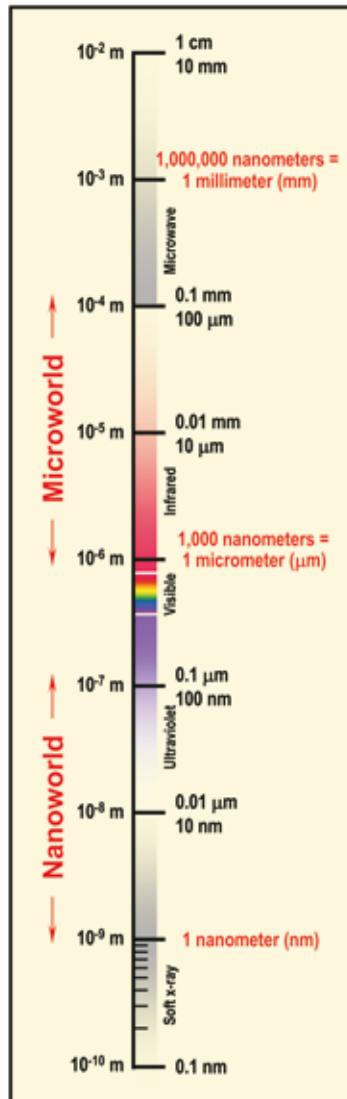
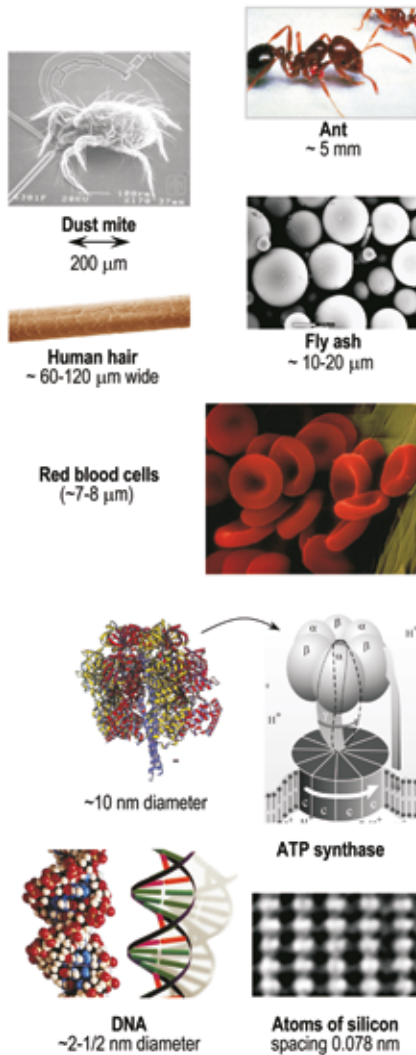
Figuur 9

Wet van Moore: het aantal transistors op een chip verdubbelt elke ca. 20 maanden. (Foto: Intel)

duizend maal zo dik als we tegenwoordig een transistor kunnen maken. Ter vergelijking: eenvoudige moleculen zijn vaak niet groter dan 1 nm en de doorsnede van een atoom is ongeveer een tiende nanometer. Het vakgebied dat zich met deze kleine

wereld bezighoudt, is de nanotechnologie. Maar wat houdt dat eigenlijk in?

Onder nanotechnologie wordt het gebied van wetenschap en engineering verstaan dat zich



Figuur 10

De nanowereld (ca. 1-100 nm) vergeleken met natuurlijke systemen zoals atomen (ca. 0.1 nm) en rode bloedcellen (ca. 10 μm). (Afbelding: Office of Science, U.S. Department of Energy)

bezighoudt met *het begrijpen en manipuleren van materie met een kritische dimensie van ca. 1 tot 100 nanometer*. Uiteraard zijn deze grenzen niet scherp, maar ruwweg kan men stellen dat nanotechnologie het gebied bestrijkt van de atomaire schaal tot het mesoscopische overgangsgebied naar de macrowereld.

Nanotechnologie is een zeer snel groeiend veld en vindt haar weerslag niet alleen in de natuurkunde en de elektrotechniek, maar ook in de chemie, materiaalkunde, biologie en medische wetenschappen. Nanotechnologie helpt de grenzen tussen deze disciplines te vervagen en creëert op haar beurt weer eigen sub-disciplines zoals nano-optica, nanofluidica, nanofabricage en ... nano-*elektronica*.

Hoewel de elektronische apparatuur die je bij de MediaMarkt kunt kopen vol zit met nanoschaal componenten, wordt onder nano-*elektronica* toch vaak iets anders verstaan. Nano-*elektronica* wordt veeleer beschouwd als “disruptive technology”, dat wil zeggen een breuk met de bestaande technologie, gepaard gaande met de opkomst van radicaal nieuwe concepten. Door de redelijke rechtlijnigheid van de halfgeleiderindustrie – hoe begrijpelijk en verdedigbaar die ook is – blijven er veel (en fysisch zeer interessante) gebieden ongeëxploreerd. Daarenboven zien zelfs de grootste fans van de Wet van Moore wel in dat deze “wet” niet voor altijd stand zal houden. Anders dan echte natuurwetten is de Wet van Moore gedoemd eens schipbreuk te lijden. Immers, het zal niet lang duren voordat Moore’s wet dicteert dat een transistor slechts uit enkele atomen bestaat. Afgezien van de fysische onmogelijkheid hiervan, zal het ook economisch onhaalbaar zijn.

ONDERZOEK

Quantumelektronica

Op de nanoschaal gedraagt materie zich fundamenteel anders dan wij gewend zijn van de wereld om ons heen. Dit komt omdat op deze schaal het quantummechanische karakter van materie zich duidelijk begint te manifesteren. Quantummechanica ontleent zijn naam aan het Latijnse ‘quantum’ dat ‘hoeveel’ betekent en refereert aan het feit dat bepaalde fysische grootheden zoals stralingsenergie alleen in discrete pakketjes (‘quanta’) voorkomen. De golf-deeltje dualiteit vormt een centraal paradigma binnen de quantummechanica en houdt in dat alle materie zowel golf- als deeltjesgedrag vertoont.



Figuur 11

“Golf-deeltje-dualiteit”: Gedraagt een elektron zich als knikker of als golf? Of beide? (Rechts: De grote golf nabij Kanagawa, Hokusai (1760 -1849))

Een elektron is een (elementair) deeltje met een kleine, maar goed gedefinieerde lading en massa. Men zou zich een elektron dus goed als een kleine

**Figuur 12**

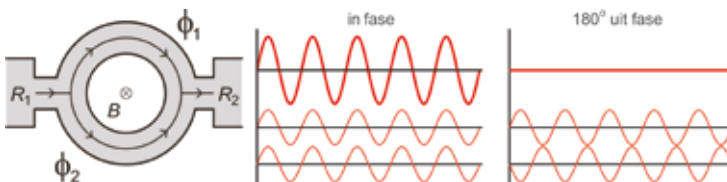
Interferentie van golven aan een wateroppervlak. (Afbeeldingen: www.exo.net, Wikipedia)

geladen knikker kunnen voorstellen. Het volgende nano-elektronicaexperiment laat echter prachtig zien dat elektronen zich ook onmiskenbaar als golf gedragen. Het toont namelijk aan dat elektronen met zichzelf kunnen interfereren, vergelijkbaar met golven op een wateroppervlak.

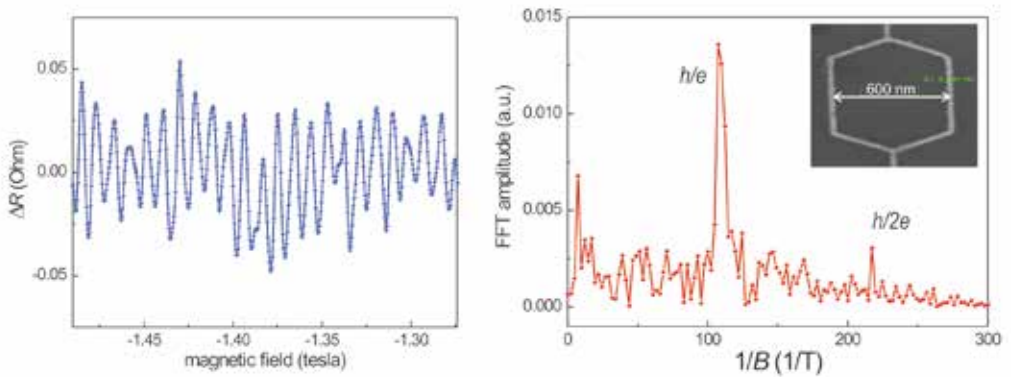
Als een elektron van links naar rechts door de ring gaat zou hij – klassiek gesproken – “moeten kiezen”: ofwel door de bovenste arm of door de onderste arm. Natuurlijk niet door beide armen tegelijk! Toch is dat precies wat er in werkelijkheid gebeurt. Met andere woorden een elektron stroomt bij de T-splitsing zowel opwaarts als neerwaarts! Dit klinkt als zwarte magie, maar is al wat beter voor te stellen als we aannemen dat een elektron zich inderdaad als golfverschijnsel gedraagt. Net als bij golven op een wateroppervlak, kunnen elektrongolven ook interfereren, mits hun fase-informatie behouden blijft. Want bij het samenkomen van de armen, is niet alleen de amplitude van de golven van belang,

maar ook hun fase. Bij gelijke fase treedt constructieve interferentie op, bij tegengestelde fase (180° faseverschil) destructieve interferentie. Aharonov en Bohm voorspelden in 1959 dat het elektroninterferentiepatroon afhankelijk is van het magneetveld dat omsloten is door de armen van de ring. Door het magneetveld te veranderen, oscilleert de interferentie tussen constructief en destructief. Hiermee oscilleert ook de elektrische weerstand van de ring.

Dit fenomeen, het Aharonov-Bohm effect, manifesteert zich alleen in zeer kleine ringen en bij zeer lage temperatuur. Dit soort quantumelektronica experimenten wordt dus bij zo laag mogelijke temperatuur uitgevoerd. In de NanoElectronics groep hebben we geavanceerde meetopstellingen waar we tot onder de 10 mK kunnen afkoelen, d.w.z. een honderdste graad boven het absolute nulpunt: het koudste plekje van Twente. De grafieken laten de resultaten zien van promovendus Tian Gang en afstudeerder Mostafa Shawrav. De geleidingsoscillaties als

**Figuur 13**

Elektroninterferentie in een fasecoherente ring: het Aharonov-Bohm effect. (Interferentiefiguren: Wikipedia)



Figuur 14

Aharonov-Bohm oscillaties en bijbehorend Fourier spectrum, gemeten bij $-272,9\text{ }^{\circ}\text{C}$.

functie van magneetveld zijn duidelijk zichtbaar. Quantummechanisch gedrag biedt een schat aan nieuwe mogelijkheden voor elektronische devices. Binnen de NanoElectronics groep proberen we die mogelijkheden te verkennen en verder uit te buiten. Terwijl men in commerciële halfgeleidercomponenten vaak zoveel mogelijk de quantummechanica buiten de deur wil houden, zoeken wij die juist soms op in onze zoektocht naar nieuwe of verbeterde functionaliteit.

Een zeer belangrijke quantummechanische eigenschap van het elektron hebben we nog niet besproken. Juist deze eigenschap krijgt de laatste jaren enorm veel aandacht. Zowel uit academische als uit industriële hoek. De elektronspin.

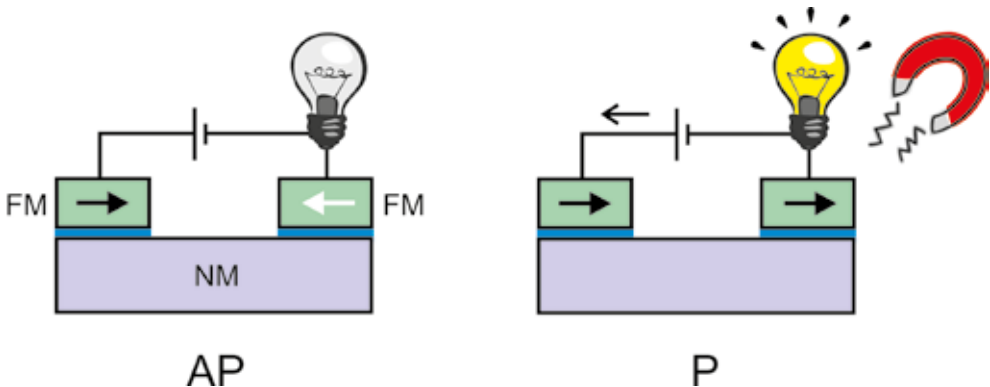
“Opwaartse” en “neerwaartse” elektronen: de elektronspin

Hiervoor zagen we dat elektrische stroom bestaat uit zich voortbewegende elektronen, stuk voor stuk dragers van de eenheidslading 1.602×10^{-19} Coulomb. Soms kunnen we die elektronen als knikers beschrijven, soms is een beschrijving in termen van golven noodzakelijk. Hoe dan ook, elektronica is vanouds gebaseerd op het manipuleren van *ladingen* en ladingsstromen. Naast hun karakteristieke (eenheids-)lading hebben

elektronen echter nog een specifieke eigenschap: de elektronspin. Elk elektron is in feite een klein magneetje met een magnetisch moment als gevolg van een intrinsiek impulsmoment: de *spin*. De twee verschillende spinoriëntaties worden dikwijls aangeduid met “opwaarts” en “neerwaarts” (Engels: “up” en “down”). Dit zijn de eigentoestanden van de spin. Daarnaast is het mogelijk dat de spin in een *superpositie* is van deze twee eigentoestanden, dat wil zeggen een beetje “up” en tegelijkertijd een beetje “down”.

Spintronica

In de afgelopen decennia is er een heel nieuw onderzoeksveld ontstaan waarin men probeert naast de elektronlading ook de spin uit te buiten voor elektronische toepassingen. Dit vakgebied wordt aangeduid met *spin-elektronica* of kortweg *spintronica* (*spintronics* in het Engels). Het gebruik maken van de elektronspin (in plaats van of in toevoeging op zijn lading) maakt het mogelijk elektronische schakelingen “geheugen” te geven. Op deze manier kunnen devices worden gemaakt die logische operaties, dataopslag en communicatie combineren. Spintronische devices hebben de potentie om sneller en energiezuiniger te zijn, omdat de relevante energieschalen voor spinmanipulatie kleiner zijn dan die voor ladingsmanipulatie.



Figuur 15

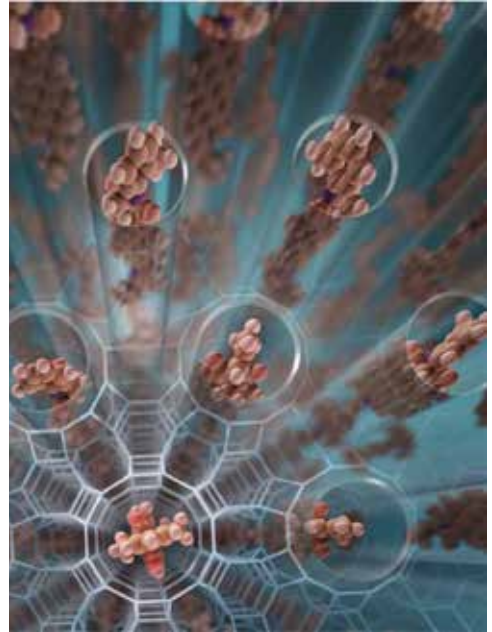
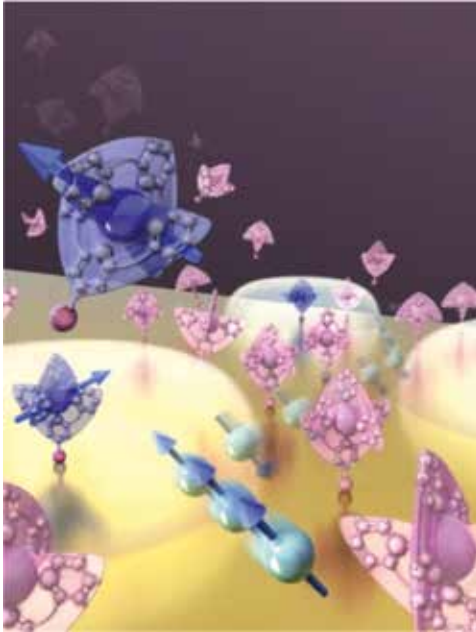
De "spinklep": de elektrische weerstand van het circuit is schakelbaar met een extern magneetveld, uit W.J.M. Naber, S. Faez en W.G. van der Wiel, *J. Phys. D: Appl. Phys.* **40**, R205 (2007).

Figuur 15 laat schematisch het kanonieke voorbeeld zien van een spintronisch device, de "spinklep" (Engels: "spin valve"). Twee ferromagnetische (FM) contacten met verschillende coërcieve velden worden gebruikt als respectievelijk spininjector en spindetector. Deze contacten zijn gescheiden door een niet-magnetisch (NM) materiaal (spacer). De rol van de spacer is om de ferromagnetische contacten te ontkoppelen en tegelijkertijd spin- en ladingstransport mogelijk te maken tussen de twee contacten. De elektrische weerstand hangt af van de relatieve oriëntatie van de magnetisaties van de twee ferromagnetische contacten. Deze relatieve oriëntatie kan door middel van een extern magneetveld geschakeld worden tussen antiparallel (AP) en parallel (P). De weerstand is normaal gesproken hoger voor de antiparallelle configuratie, een effect dat wordt aangeduid met *reusachtige magnetoweerstand* (Engels: *giant magnetoresistance*, GMR). De niet-magnetische spacer bestaat meestal uit een metaal of uit een dunne isolerende laag (tunnelbarrière). In het laatste geval wordt het magnetoweerstandseffect aangeduid met *tunnelmagnetoweerstand* (Engels: *tunnel magnetoresistance*, TMR). Hoewel deze structuren u misschien exotisch in de oren klinken, hebben we ze bijna allemaal in huis, namelijk in de leeskoppen van onze harddisks.

Hybride anorganische-organische nano-elektronica

Een centrale vraag binnen de nanotechnologie is: ontsluiten we het nanoregime "top-down" of "bottom-up"? De "top-down" strategie is veruit het meest gebruikt binnen de elektronica. Men start op grote schaal, bijvoorbeeld met een 300 mm silicium wafer, en door een serie van fabricagestappen definieer je functionele structuren op de nanoschaal. In de "bottom-up" strategie bouw je je nanostructuur steen voor steen van onderen op. De bouwstenen bestaan hierbij uit atomen en moleculen. De "bottom-up" aanpak is dus meer de route van de chemicus, terwijl de "top-down" aanpak meer past bij de natuurkundig of elektrotechnisch ingenieur.

In onze groep wordt ook gewerkt aan een bottom-up route voor het elektrisch contacteren van enkele nano-objecten. Waar voor optische karakterisering een enkele nanostructuur niet gecontacteerd hoeft te worden is dat wel noodzakelijk voor elektrische metingen. Men moet fysiek "draadjes vastbinden" aan een enkele nanostructuur, voorwaar een tour de force. In de afgelopen jaren zijn er verschillende technieken toegepast, maar deze kampen dikwijls met serieuze problemen. Ook proberen we zelf-assemblage te gebruiken om de kloof tussen de nano- en microwereld te overbruggen. Een groot



Figuur 16

Zelf-assemblage van organische moleculen in nano-elektronische circuits. Links: het inbrengen van magnetische eigenschappen in een goudlaagje [T. Gang *et al.*, *Nature Nanotechnology* **7**, 232 (2012)]. Rechts: één-dimensionale draden van moleculen opgesloten in een zeoliet kristal [R.N. Mahato *et al.*, *Science* **341**, 257 (2013)].

voordeel vergeleken met conventionele (top-down) methodes is de hoge mate van controle en reproduceerbaarheid die in principe behaald kunnen worden met moleculaire herkenning. Twee recente voorbeelden van het gebruik van zelf-assemblage worden getoond in Figuur 16. Het is ons streven om op de lange termijn langs deze weg controle te krijgen over individuele nanostructuren op het niveau van enkele elektronen en enkele fotonen: in mijn ogen de ultieme nano-elektronica. En deze enigszins futuristische gedachte brengt mij terug naar het jongetje van 8 jaar met zijn merkwaardige WC-watertheorie. Ook al voerde ik u consequent stroomopwaarts, we zijn weer terug bij het begin net als in de gravure van Escher (Figuur 17).



Figuur 17

Waterval (M.C. Escher, 1898-1972). © The M.C. Escher Company – Baarn. Alle rechten voorbehouden. www.mcescher.nl

Moleculaire architectuur, wetsovertreding en theoretische chemie

Prof.dr. F. M. Bickelhaupt

Theoretische Chemie, Faculteit der Exacte Wetenschappen, Vrije Universiteit Amsterdam, en

Theoretische Chemie, Instituut voor Moleculen en Materialen, Radboud Universiteit Nijmegen

Scheikunde is de wetenschap die poogt de stof-felijke materie te kennen en te beheersen. In de loop der tijd is er een rijkdom aan empirische kennis opgebouwd waarmee scheikundigen in staat zijn wonderbaarlijke moleculaire bouwwerken te scheppen, stoffen die nooit eerder in het universum hebben bestaan, met eigenschappen die tal van nieuwe mogelijkheden bieden. Om de materie te beheersen, heeft de scheikunde een theoretisch raamwerk nodig. Dit is het terrein van de Theoretische Chemie: moleculaire structuur en reactiviteit niet alleen nauwkeurig voorspellen, maar bovenal inzichtelijk maken aan de hand van modellen en concepten. Hier ligt nog veel onbekend en onontgonnen terrein. Toch is zulk inzicht in het "waarom" een *conditio sine qua non* voor het gericht en beredeneerd ontwerpen van nieuwe moleculaire structuren en reacties.

In zijn lezing behandelde prof. Bickelhaupt de basis-principes van deze moleculaire architectuur en verduidelijkte die aan de hand van twee voorbeelden. Het eerste voorbeeld kwam uit de homogene katalyse, de tak van de sport die zich richt op het selectief versnellen van een gewenste maar moeilijk verlopende reactie. Er bestonden al langer modellen die chemische processen op grond van symmetrie indelen in toegestaan en verboden. Echter, vrijwel alle relevante reacties zijn sowieso symmetrie-toegestaan terwijl zij vaak niet verlopen. Spreker voerde het *activation strain* model (ASM) in, waarmee de werkelijke reactiviteitsbepalende factoren blootgelegd kunnen worden. Hierdoor wordt *rational design* van katalysatoren (de Heilige Graal van de katalyse) mogelijk gemaakt.

In een tweede voorbeeld greep hij terug op een leerboekwijsheid die u zich misschien nog uit de

scheikundelessen op school zult herinneren: het koolstofatoom is volgens de oktetregel maximaal vierwaardig. Het bindt graag vier groepen, zoals bijv. in het aardgasmolecuul methaan, CH₄, maar niet meer dan vier! Maar waarom is dit eigenlijk zo? Aan de hand van *state-of-the-art* analyses leidde hij een model af, dat de wetmatigheid van het vierwaardige koolstofatoom verklaart. En aan de hand van het resulterende inzicht, deed hij een voorstel, hoe deze wet overtreden kan worden: het resultaat is stabiel, vijfwaardig koolstof.

In het onderstaande artikel, dat prof. Bickelhaupt schreef voor dit Jaarboek, gaat hij nader in op het tweede hierboven genoemde voorbeeld.

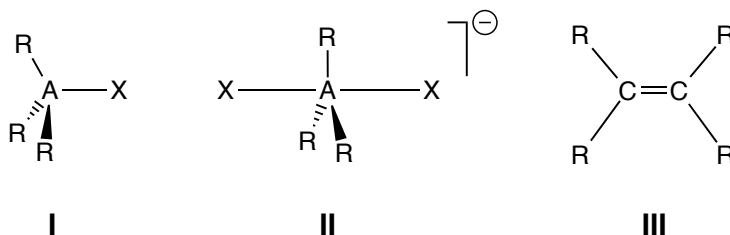
Hypervalent carbon: violation of the octet rule

The quest for hypervalent carbon

The quest for hypervalent molecules, in particular, molecules involving pentavalent carbon, has challenged chemists already for about a century.^[1] Over the decades, the nonhypervalence (e.g., **I** for A = carbon) or hypervalence (e.g., **II** for A = silicon) of various atoms A in both molecular as well as extended structures has been investigated.^[2,3] Carbon has, in a sense, been faithful in its obedience to the so-called octet rule: it does not form more than four bonds to other atoms, each bond involving one bonding electron pair, 8 electrons in

Lezing gehouden voor de Koninklijke Maatschappij
voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage op
28 oktober 2013

total, hence, the designation “octet rule”. This corresponds to a maximum of four substituents around a central carbon atom, that is, tetravalence, as shown

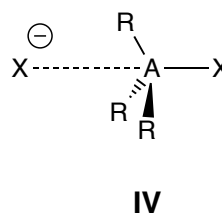


schematically in **I** with atom A being carbon (C). R and X can be mono- as well as polyatomic groups.

Less than four substituents *are* however allowed, for example, when carbon forms a double bond with another atom, such as C=C bonds in unsaturated hydrocarbons (**III**). Silicon, on the other hand, has a tendency to “violate the law” and form not only four but also five (and even more) bonds to other atoms, as shown in **II**.

Why carbon obeys the law, whereas silicon does not

Recently, we have developed the so-called “ball-in-a-box model” which explains *why* silicon can form a stable hypervalent (i.e., pentavalent) species whereas carbon cannot.^[4] Our model evolves from quantum chemical analyses based on relativistic density functional theory (DFT) and quantitative molecular orbital (MO) theory^[5] as implemented in the Amsterdam Density Functional (ADF) code.^[6] Archetypal examples for **I** and **II** (with R = H and X = Cl) are the stable pentavalent in $[\text{Cl-CSiH}_3\text{-Cl}]^-$ complex and the labile carbon analog in $[\text{Cl-CH}_3\text{-Cl}]^-$ which localizes one of its axial C–Cl bonds and dissociates the other one. Note that $[\text{Cl-CH}_3\text{-Cl}]^-$ is the elusive transition state of the well-known and ubiquitous bimolecular nucleophilic substitution ($\text{S}_{\text{N}}2$) reaction. In terms of the ball-in-a-box model,^[4] the large silicon atom Si fits perfectly into the box that is constituted by the five substituents. Carbon, on the other hand, is too small and, in a sense, “drops to the bottom” of the box leading, consequently, to a species $\text{Cl}^-\cdots\text{H}_3\text{CCl}$ (**IV**) with one long C–Cl bond, one localized C–Cl contact, and a pyramidalized CH_3 unit.



Note that **IV** corresponds in fact to the tetravalent structure **I**: a fifth bond is refused and, if imposed, simply dissociate again. An artist’s impression of the large silicon ball that fits in the box and the small “carbon ball” that drops to the bottom of the box is shown in Figure 1. The validity of the ball-in-a-box model was shown to extend also to heavier group-14 central atoms (Ge, Sn, Pb) as well as for other axial substituents (F).^[4b]

How carbon can be tricked into violating the octet rule

The virtue of the ball-in-a-box model is that it boils down a complicated electronic mechanism to its very essence. Such bonding models are powerful. They provide physical insight into *why* molecules do what they do. This adds enormously to just straightforwardly evaluating the accurate but cumbersome numerical machinery associated with a state-of-the-art quantum chemical method. Of course, the latter must also be done as it forms the basis of a valid model. But without further developing a bonding model, the costly computations are just shots into the dark. The ball-in-a-box model, on the

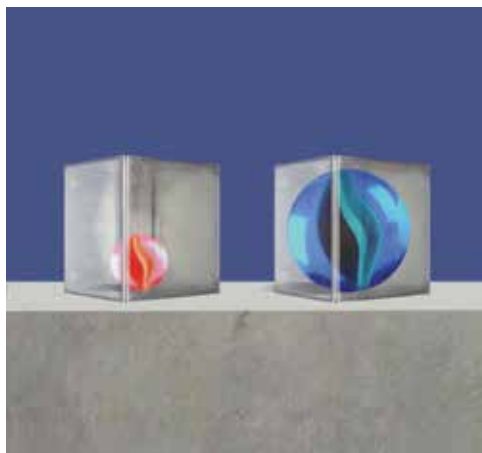
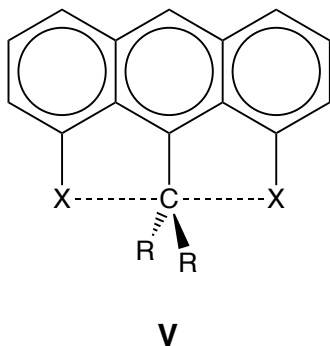


Figure 1

Artist's impression of the ball-in-a-box model: The large silicon atom (right) fits in the box of five substituents, giving rise to five bonds (pentavalence). On the other hand, the small carbon atom (left) drops to the bottom of the box. This corresponds to dissociation of the bond to the substituent at the ceiling of the box, leaving only four bonds (tetravalence).

other hand, reveals that under certain conditions, not yet probed by numerical computations, carbon can indeed be tricked into becoming hypervalent, namely, as the central atom in a trigonal-bipyramidal $[X-CR_3-X]^-$ species of D_{3h} point-group symmetry. Interestingly, this comes down, in a sense, to “freezing” the S_N2 transition state,^[7] i.e., to turning it from a labile first-order saddle point into a stable equilibrium structure. Note, however, that, this time, at variance with previous reports on hypervalent carbon, the axial substituents are



not geometrically confined by a molecular scaffold, such as **V**.^[8] Instead, we are talking here about a species $[X-CR_3-X]^-$ in which the five substituents are not mutually connected by chemical bonds but that nevertheless adopts the trigonal-bipyramidal shape as in **II** (with $A = C$).

The idea was that if the CR_3 moiety in $[X-CR_3-X]^-$ is sufficiently rigid, the ball-in-a-box model (central atom moving within box of substituents) will break down and the system rather behaves as one, planar CR_3 unit in between two X (cf. disk-between-ball model^[9]). The behavior is then identical to that of the isoelectronic (3-center-4-electron) trihalides which form perfectly hypervalent, $D_{\infty h}$ symmetric $[X-Y-X]^-$ structures.^[10] Indeed, such behavior was found for the noble-gas–methyl cation complexes $[Ng-CH_3-Ng]^+$ (with $Ng = He, Ne$) which are isoelectronic with $[Cl-CH_3-Cl]^-$ but, at variance to the latter, adopt perfectly hypervalent equilibrium structures **II**.^[9] The reason is that the methyl cation CH_3^+ is intrinsically too rigid for the weak carbon–noble-gas bonds to pull the central carbon atom out of its central position. The CH_3^+ cation is thus truly a rigid disk between weakly bound noble-gas balls.

Obviously, the next question was if it is possible to extend this behavior of CR_3 being a rigid disk between two axial substituents from the weakly bound noble-gas complexes to the anionic $[X-CR_3-X]^-$ species even though the latter feature significantly more stable axial bonds.^[11] A potential problem which could arise is that too strong axial bonds can pull the central carbon atom out of the disk. This distortion of the CR_3 disk corresponds to the ball-in-a-box situation and, thus, non-hypervalent (tetravalent) carbon. Fortunately, it turns out that one can make the CR_3 disk sufficiently rigid, such that it resists to the pull by stronger axial $C-X$ bonds. The targeted rigidity of CR_3^- radicals, that is, an enhanced resistance against pyramidalization as compared to CH_3^- ; can be achieved by choosing substituents R that stabilize the radical electron in the carbon $2p_z$ atomic orbital (AO) on CR_3^- through π acceptor orbitals on R (see Figure 2a)^[11]

This mechanism in favor of keeping a planar CR_3^- arrangement would then be active even more pronouncedly in the negatively charged $[\text{X}-\text{CR}_3-\text{X}]^-$. This is so because, in that species, the $2p_z$ AO gains population due to its involvement in the axial $\text{X}-\text{C}-\text{X}$ bonding MO which is occupied by two electrons.^[4,11] A stable and well-known π -accepting substituent is $\text{R} = \text{CN}$. This ligand possesses an empty π^* orbital that perfectly overlaps with, and accepts charge from the central carbon $2p_z$ AO (see Figure 2b). Indeed, the CN substituent turns out to be a success. In the series of D_{3h} -symmetric five-coordinate

$[\text{X}-\text{CR}_3-\text{X}]^-$ species with the simple hydrogen substituent ($\text{R} = \text{H}$), no hypervalence is found. But already here, we see the trend that as the axial ligands bind more weakly, the barrier height is reduced, simply because the power of the $\text{C}-\text{X}$ bond to pull the central carbon atom away from its central position in the box diminishes. This trend can be nicely inferred from Table 1: along $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ and At , the $\text{C}-\text{X}$ bond becomes weaker and the barrier height for going from the localized, tetravalent $\text{X}^{\cdots}\text{C}\text{H}_3\text{X}$ to the pentacoordinate $[\text{X}-\text{CH}_3-\text{X}]^-$ goes down from

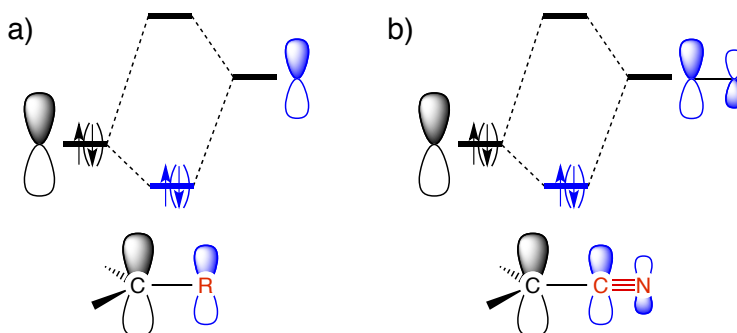


Figure 2

Schematic representation of (a) the stabilizing π donor–acceptor interaction for substituents with π^* acceptor orbitals; and (b) destabilizing four- (or three-)electron π interaction for substituents with closed-shell π orbitals.

Table 1.

Valence of the central carbon atom in $[\text{X}-\text{CR}_3-\text{X}]^-$.^[a]

[X-CR ₃ -X] ⁻		barrier+ Δ ZPE ^[b]	valence of C	hypervalent?
R	X			
H	F	7.71	tetra	no
H	Cl	8.23	tetra	no
H	Br	5.78	tetra	no
H	I	4.82	tetra	no
H	At	3.40	tetra	no
CN	F	3.83	tetra	no
CN	Cl	0.76	tetra	no
CN	Br	0.00	penta	yes
CN	I	0.00	penta	yes
CN	At	0.00	penta	yes

[a] Computed at ZORA-OLYP/TZ2P (data from Ref. 11).

[b] Central S_N2 energy barrier (in kcal mol^{-1}) at 0 K with zero-point vibrational energy correction.

about 8 to 3 kcal/mol (the barrier here, is the zero-point vibrational energy corrected electronic energy). Note however that, for this R = H series, each of the $[X-CR_3-X]^-$ is still labile, that is, a transition state for the S_{N2} reaction which spontaneously localizes one C–X bond and breaks the other one.

Next, if one substitutes the simple equatorial H substituents for π -accepting CN groups, the same trend along the halogens occurs: a decrease from X = F to At. Importantly, however, all barriers have been lowered because the enhanced rigidity of CR_3 ; further reduces the tendency of $[X-CR_3-X]^-$ to localize the axial bonds. Already for X = Br and R = CN, the D_{3h} symmetric five-coordinate species $[X-CR_3-X]^-$ has become effectively a minimum on the zero-point vibrational energy (ZPE) corrected electronic-energy surface (see Table 1). Without ZPE correction, D_{3h} symmetric $[Br-CR_3-Br]^-$ is still a labile transition state but it is only 0.04 kcal mol⁻¹ above the localized C_{3v} -symmetric equilibrium structure $Br---CR_3Br$ (not shown in Table 1). And indeed, as one further proceeds along this way, viable hypervalent-carbon species $[I-C(CN)_3-I]^-$ and $[At-C(CN)_3-At]^-$ occur: They are stable D_{3h} -symmetric minima, both with and without ZPE correction.

Conclusions and outlook

Our quantum chemical exploration and analyses constitute a prove of principal for the hitherto unknown hypervalent carbon in a trigonal bipyramidal configuration $[X-CR_3-X]^-$ (see II). Importantly, the way to arrive at such species was found by a detailed understanding of *why* carbon so strongly resists to a violation of the octet rule, namely, the fact that it is much smaller than, for example, silicon and, therefore, in a way rattles in the interstitial space within the box of substituents (cf. ball-in-a-box model^[4]). By making the C–X bond weaker and the equatorial CR_3 unit more rigid, this rattling can be stopped^[11] (cf. disk-between-balls model^[9]). The most successful candidates for hypervalent carbon in the above series of model systems are $[I-C(CN)_3-I]^-$ and the structurally even more robust

$[At-C(CN)_3-At]^-$. In view of the fact that astatine is radioactive with a half-life of ca 8 hours (²¹⁰At), this leaves $[I-C(CN)_3-I]^-$ or variations thereof as the most viable target. These results may guide and challenge experimental chemists in their quest for (even more accessible) species featuring hypervalent carbon.

Acknowledgement

I thank the Netherlands Organization for Scientific Research (NWO-CW and NWO-EW) for financial support.

References

- [1] G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 762.
- [2] a) K. Y. Akiba in *Chemistry of Hypervalent Compounds* (K. Y. Akiba, Ed.); Wiley-VCH: New York, **1998**, Chapters 1 and 2; b) C. Chuit, R. J. P. Corriu, C. Reye in *Chemistry of Hypervalent Compounds* (K. Y. Akiba, Ed.); Wiley-VCH: New York, **1998**, Chapter 4.
- [3] a) R. Hoffmann, *Solids and Surfaces: A Chemist's View of Bonding in Extended Structures*; John Wiley & Sons Inc: New York, **1989**; b) J. I. Musher, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 68; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 54; c) L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*; 3rd ed., Cornell University Press: Ithaca: New York, **1960**.
- [4] For the Ball-in-a-Box model, see: a) S. C. A. H. Pierrefixe, C. Fonseca Guerra, F. M. Bickelhaupt, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 819; See also: b) A. P. Bento, F. M. Bickelhaupt, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1783-1792.
- [5] F. M. Bickelhaupt, E. J. Baerends, In: *Reviews in Computational Chemistry*; K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd, Eds.; Wiley-VCH: New York, **2000**, Vol. 15, pp. 1-86.
- [6] a) G. te Velde, F. M. Bickelhaupt, E. J. Baerends, C. Fonseca Guerra, S. J. A. van Gisbergen, J. G. Snijders, T. Ziegler, *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 931; b) www.scm.com and references cited therein.
- [7] a) W. N. Olmstead, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4219; b) L. Q. Deng, V. Branchadell, T. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10645; c) J. M. Gonzales, R. S. Cox, S. T. Brown, W. D. Allen, H. F. Schaefer, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 11327; d) A. P. Bento, M. Solà, F. M. Bickelhaupt, *J. Comput. Chem.* **2005**, *26*, 1497; e) A. P. Bento, F. M. Bickelhaupt, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2201; f) A. P. Bento, F. M. Bickelhaupt, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7290; g) I. Fernandez, G. Frenking, E. Uggerud, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2166; h) E. Uggerud, *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 709.

- [8] a) T. R. Forbus, J. C. Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5057; b) J. C. Martin, *Science* **1983**, *221*, 509; c) K. Akiba, K.; Yamashita, M.; Yamamoto, Y.; Nagase, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10644; d) M. Yamashita, Y. Yamamoto, K. Y. Akiba, D. Hashizume, F. Iwasaki, N. Takagi, S. Nagase, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4354.
- [9] S. C. A. H. Pierrefixe, J. Poater, C. Im, F. M. Bickelhaupt, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6901.
- [10] See, for example: a) L. P. Wolters, F. M. Bickelhaupt, *ChemistryOpen* **2012**, *1*, 96-105; b) G. A. Landrum, N. Goldberg, R. Hoffmann, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 3605.
- [11] S. C. A. H. Pierrefixe, S. J. M. van Stralen, J. N. P. van Stralen, C. Fonseca Guerra, F. M. Bickelhaupt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6469-6471..

Gravitatiegolven, de dynamica van ruimtetijd Probing Dynamical Spacetimes with Gravitational Waves

Prof.dr. J.F.J. van den Brand

FOM Instituut voor Subatomaire Fysica Nikhef, Amsterdam, en Vrije Universiteit, Amsterdam

Albert Einstein's theory of general relativity [1], published in 1915, gave science a radically new way of understanding how space, time and gravity are related. In general relativity, spacetime is not just a stage on which physical processes unfold; it is itself a dynamical entity. The dynamical character manifests itself through gravitational waves: ripples in the fabric of spacetime which propagate at the speed of light. The direct detection of gravitational waves will be an event of historical significance, as it will establish once and for all that gravitation is indeed a dynamical phenomenon. General relativity has no adjustable (or free) parameters and makes solid, specific predictions. Despite its great successes, we know that general relativity cannot be the final word on spacetime and gravity, since it is a classical theory and so must break down at the Planck scale. As yet there is no complete quantum theory of gravity, and gravitation is not yet unified with the

other fundamental fields. We will investigate general relativity experimentally where it has never been tested before: in the so-called strong-field regime.

We will do this by observing the gravitational waves generated when two black holes or neutron stars merge (see Fig. 1). We will also search for gravitational waves generated at the moment of inflation, the Big Bang. If detected, we will learn about particle energy scales vastly higher than those attainable in accelerators. Because gravitational waves penetrate all regions of time and space with almost no attenuation, they carry information from the densest regions of matter, the earliest stages of the Big Bang, and the most extreme warpings of spacetime near black holes.

We participate in Virgo, a scientific collaboration that realized a gravitational wave detector (see Fig. 2) on

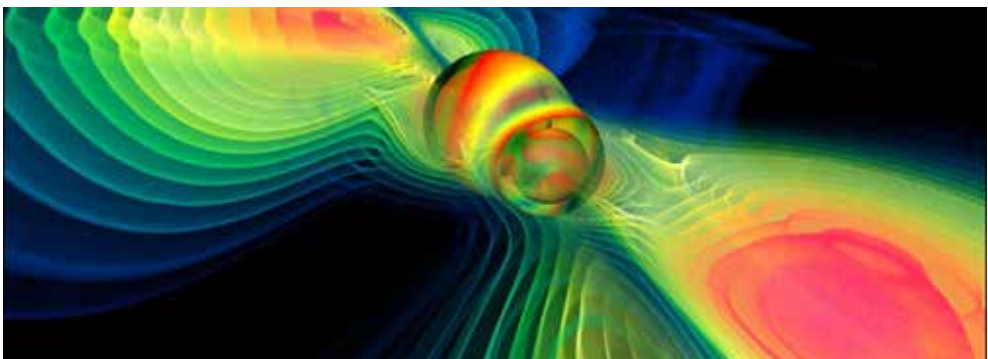


Figure 1

Coalescence of compact binaries is considered one of the most probable sources for the first direct detection of gravitational wave events. Modelling the complexity of the merger of two black holes has reached realistic levels in the last decade. (Image: MPI for Grav. Phys./W. Benger-ZIB)

Lezing gehouden voor de Koninklijke Maatschappij
voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage op
18 november 2013



Figure 2

The Virgo gravitational wave detector near Pisa, Italy, is operated by a Dutch-French-Italian collaboration. Each interferometer arm is 3 km long. The sensitivity upgrade project Advanced Virgo is presently underway and will be realized in the same infrastructure. Picture credit: EGO/Virgo.

the site of the European Gravitational Observatory (EGO), near Pisa, Italy. Virgo focusses on the direct observation of gravitational waves by using modern developments at the frontier of laser interferometry.

This technique to search for gravitational waves is the one most forcefully pursued at present worldwide, with instruments in Europe (Virgo and GEO600), the USA (LIGO), and Japan (KAGRA). At

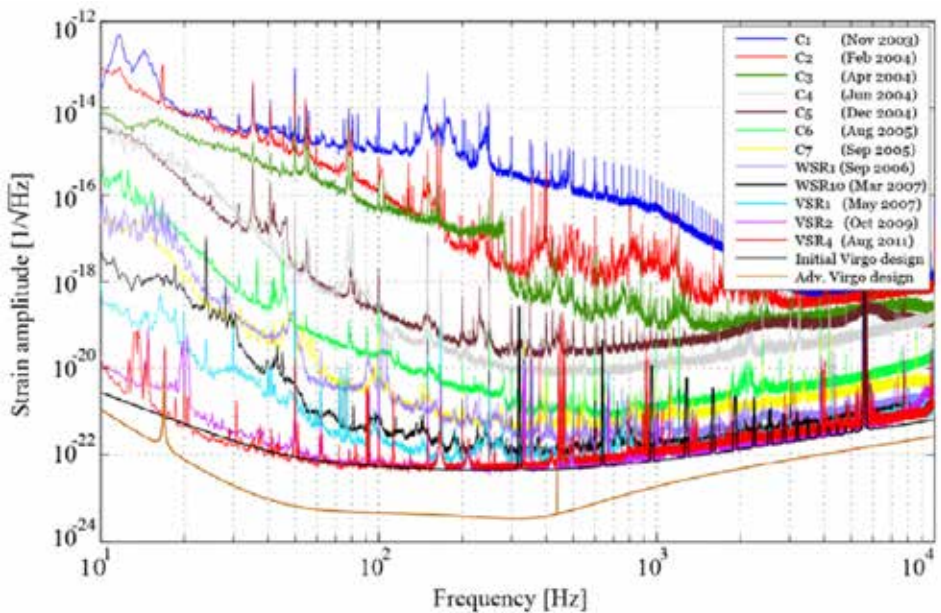


Figure 3

Evolution of Virgo's sensitivity for commissioning (C1–7) and science runs. Five years of commissioning were required to achieve the sensitivity set for initial Virgo (black curve, second curve from below). Advanced Virgo will have a sensitivity (brown curve) exceeding that of initial Virgo by an order of magnitude.

present [2], the Virgo collaboration consists of about 250 scientists (with 195 authors, 22 from our group) from 42 institutions. Dutch scientists, in collaboration with colleagues from France, Hungary, Italy and Poland have developed instrumentation and analysis techniques, and the next generation of detectors will almost certainly discover sources. These instruments will be commissioned in the next few years, so the period is the most exciting period in the whole Virgo project. The objectives of this scientific programme are to make unique contributions to the first direct gravitational wave detections and their scientific exploitation.

Nikhef's mission encompasses detection of gravitational waves that are produced by violent events in the Universe (see "*Nikhef Strategic Plan for 2011–2016*" [3]). The emphasis is on discovery by improvement of Virgo's sensitivity through both instrumentation contributions to the sensitivity upgrade project Advanced Virgo, and through development of data analysis algorithms (implemented in so-called pipelines). Effort is also devoted to gravitational signal modelling and R&D for next-generation observatories such as Einstein Telescope and eLISA. Nikhef became associate member of the European Gravitational Observatory Council on 2 July 2009.

All detectors went through a long commissioning phase and the collaborations learned how to cope with the increasing complexity of the optical configuration (e.g. thermal effects, scattered light issues, complex controls). At present, the noise sources have been mostly understood and Fig. 3 shows that the first-generation design sensitivity was achieved by Virgo.

Excellent robustness with datataking duty cycles better than 80% was realised. The interferometers were not just sensitive, but also reliable instruments. Thousands of galaxies were within reach and Virgo achieved a binary neutron star in spiral range of more than 13 Mpc (LIGO 20 Mpc). This brings the Virgo cluster of galaxies in range, hence the name of the detector. The Virgo and LIGO

scientific collaborations performed several common science runs. The full benefit of gravitational wave observations requires such collaboration, and a worldwide network of interferometers has been operating: LIGO, GEO and Virgo. The capabilities for observation will increase in the future by adding KAGRA in Japan and perhaps LIGO-India (IndIGO) to the network.

Technically, the first generation detectors were a great success, and the infrastructure for kilometer-scale interferometers has been established. Robust and reliable instruments were realized that basically reached their design sensitivities. A network of interferometers was set up, a paradigm for data analysis developed, and a large scientific community grew around these projects and is now solidly established. Real astrophysics was carried out, and for example upper limits were set on continuous gravitational waves from the Crab and Vela pulsars [4,5] as well as limits on contributions from primordial gravitational waves [6,7]. However, gravitational waves were not yet detected. Thus, it is of paramount importance to increase the sensitivity of the instruments and realize the so-called Advanced LIGO and Advanced Virgo, and GEO-HF projects (the predicted sensitivity for Advanced Virgo is indicated by the brown curve in Fig. 3). We are now implementing the technology to achieve a sensitivity improvement of about a factor 10, and this will extend the accessible volume of the Universe and the expected detection rate by a factor 1000.

Funding provided through NWO was important as it allowed Nikhef to be a strong participant in Advanced Virgo and to deliver crucial instrumentation contributions. Nikhef is fully involved in Advanced Virgo construction and has important responsibilities in the angular alignment of core optics, seismic attenuation systems of Advanced Virgo's optical sensors (see Fig. 4), cryogenic ultra-high vacuum links, input-mode cleaner dihedron and end mirror, and optical systems such as phase cameras. All those items have very important technological aspects of industrial interest. In parallel,

Nikhef scientists are developing analysis algorithms and pipelines for finding and studying gravitational wave signals from coalescing binaries, and continuous wave signals from pulsars in binaries. The RU-IMAPP group plays a leading role in the

electromagnetic follow-up and in the realization of BlackGEM [8], a planned array at La Silla in Chile of 20 optical telescopes to observe the electromagnetic counterparts of gravitational waves sources detected by Advanced Virgo and LIGO.

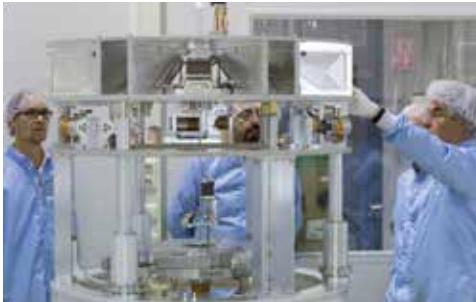


Figure 4
Multi-stage displacement noise attenuation systems have been developed by our team. Five of these systems will operate in vacuum and reach operational levels of femtometer/ $\sqrt{\text{Hz}}$. These systems house optical sensors that provide information for the controls of the interferometer.

Our team has the right mix of expertise on hardware, sources, data analysis, electromagnetic follow-up and scientific interpretation and has an excellent position in the collaboration.

Jo van den Brand manages the programme and is member of the Virgo Scientific Council, and of the Governing Council and Executive Board for Einstein Telescope (see Fig. 5) [9], and leads Working Group 1 for Site Selection and Infrastructure (renamed to Working Group 2 in the R&D programme for Einstein Telescope, funded by ASPERA [10]). In 2013 he was appointed member of the Scientific Advisory Committee of the Astroparticle Physics European Consortium (ApPEC [11]). Members in his group have expertise in mathematical general relativity,

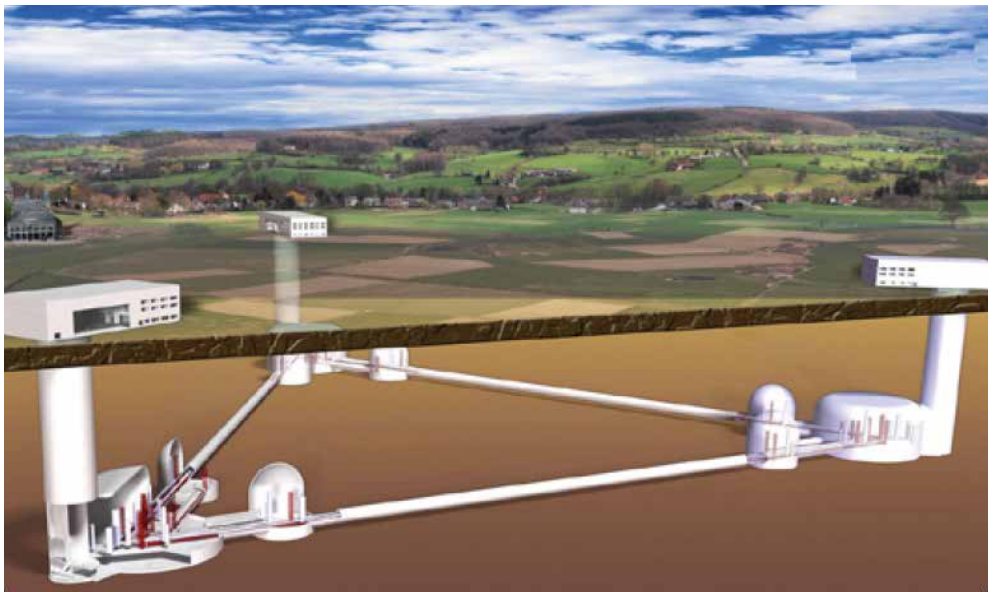


Figure 5
Nikhef participated in the conceptual design study of Einstein Telescope (a triangular topology with 10 km arms) and was the leading institute in coordinating the work package on site selection and infrastructure. Significant effort was devoted to seismic measurements and studies of gravity-gradient noise.

gravitational-wave source modelling, the coalescence of binary neutron stars and black holes, and gravitational wave data analysis.

Most of the instrumentation for Advanced Virgo will be realized in 2013, with commissioning of the instrument scheduled in 2014 and 2015. The sensitivity is expected to ramp up rapidly and the first detections are expected soon afterwards. At the design sensitivity the advanced detectors will reach 200 Mpc (Advanced LIGO at its best) with about 40 expected events per year. Scientific exploitation can begin, so the programme is highly timely.

The Netherlands has made significant investments in Virgo over the last five years. Our consortium is well positioned in Virgo and has assumed important instrumentation and analysis responsibilities. Dutch scientists intend to profit maximally from the experience obtained with pioneering activities in the first-generation Virgo interferometer and reap the fruits of the construction of the second-generation gravitational wave telescope: Advanced Virgo.

References

- [1] A. Einstein, Sitzungsberichte der Preussische Akademie der Wissenschaften zu Berlin, 844 (1915); *Annalen der Physik* **49**, 769 (1916)
- [2] T. Accadia *et al.*, arXiv:1401.6066 [gr-qc] (2014)
- [3] See <https://www.nikhef.nl/en/about-nikhef/organisation-structure/strategisch-plan/>
- [4] J. Aasi *et al.*, arXiv:1309.4027v2 [astro-ph.HE] (2013)
- [5] J. Abadie *et al.*, *Astrophys. J.* **737**, 93 (2011)
- [6] J. Aasi *et al.*, arXiv:1310.2384v1 [gr-qc] (2013)
- [7] B. Abbott *et al.*, *Nature* **460**, 990 (2009)
- [8] See <https://www.astro.ru.nl/wiki/research/blackgemarray/>
- [9] For the technical design report, see <http://www.et-gw.eu/etdsdocument/>
- [10] See <http://www.aspera-eu.org/>
- [11] See <http://193.146.122.114:8888/appec/>

Ontwikkeling van nieuwe antivirale middelen tegen enterovirussen

Prof.dr. F.J. van Kuppeveld

Afdeling Infectieziekten en Immunologie, Faculteit Veterinaire Geneeskunde, Universiteit Utrecht

Introductie

Er zijn drie belangrijke doorbraken in de virologie. De eerste was de ontdekking van virussen in 1898, een doorbraak waarin Martinus Beijerinck, een Nederlander, een belangrijke rol heeft gespeeld. De tweede was de ontdekking van John Enders en zijn collega's in 1948 dat het mogelijk was om virussen te vermenigvuldigen op gekweekte zoogdiercellen (Nobelprijs 1954). Dit was een belangrijke doorbraak die een belangrijke basis vormde voor zowel fundamenteel onderzoek aan virussen als het maken van virus vaccins. De derde doorbraak is het ontstaan van de moleculaire virologie, het vakgebied dat virussen op moleculair niveau bestudeert. De basis van de moleculaire virologie was de opheldering van de structuur van DNA door James Watson en Francis Crick in 1953 en de ontdekking dat het DNA de drager is van erfelijke eigenschappen (Nobelprijs 1962).

We weten nu dat DNA, RNA, en eiwitten de essentiële moleculen van het leven zijn: DNA is de drager van erfelijke eigenschappen; RNA is een boodschapper molecuul dat een afschrift bevat van het DNA; RNA moleculen kunnen worden vertaald in eiwitten, wat de effector moleculen zijn die de biologische functies uitvoeren, waarvoor onze genen coderen. In de jaren '70 ontstond de recombinant DNA technologie, ook wel moleculaire biologie genoemd. Met deze technologie werd het mogelijk om DNA en RNA uit cellen te kloneren (ook wel "knippen en plakken" genoemd), te expresseren (d.w.z. vertalen in eiwit) en te muteren (d.w.z. veranderen). In de jaren '80 werden deze moleculair biologische technieken ingevoerd in de virologie, hetgeen leidde tot het ontstaan van het vakgebied moleculaire virologie. Binnen dit vakgebied worden virussen op moleculair niveau bestudeerd, hetgeen

tot belangrijke nieuwe inzichten heeft geleid hoe virussen zich vermenigvuldigen en verspreiden.

Ontwikkeling van antivirale middelen

Om antivirale middelen te ontwikkelen is diepgaand inzicht nodig in het moleculaire mechanisme van virus vermenigvuldiging in cellen. Virussen maken gebruik van de infrastructuur van de gastheer cel om zich te vermenigvuldigen.

De vermenigvuldiging van virussen kunnen we in een aantal specifieke stappen indelen. In de eerste stap bindt het virus aan een receptor aan de buitenkant van de cel. In de tweede stap wordt het virus opgenomen in de cel en ontdoet het zich van zijn mantel, zodat het viraal genetisch materiaal (DNA of RNA) vrijkomt. In de derde stap wordt het viraal genetisch materiaal vertaald in eiwitten en vervolgens door deze virale eiwitten vermenigvuldigd. In de vierde stap worden nieuw gemaakte virale DNA of RNA moleculen ingepakt in nieuw gemaakte manteleiwitten om nieuwe virussen te vormen. In de vijfde stap verlaten deze virussen de cel om nieuwe cellen te gaan infecteren. Ieder van deze stappen is een potentieel doelwit van antiviraal middel: remmen we één van deze stappen, dan remmen we de virus vermenigvuldiging.

Jaren '60 en '70: antivirale middelen tegen Herpesvirussen

De eerste generatie antivirale middelen was gericht op het remmen van de vermenigvuldiging van het viraal genetisch materiaal door het gebruik van

Lezing gehouden voor de Koninklijke Maatschappij
voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage op
2 december 2013

zogenaamde nucleoside analogen. Nucleosiden worden in de cel omgezet tot nucleotiden, de bouwstenen van DNA en RNA (beter bekend als de A, G, C, en T in ons DNA). Een van de eerste ontwikkelde antivirale middelen dat is ontwikkeld, is acyclovir, een analoog van guanosine (G), dat zodanig chemisch gemodificeerd is dat het - na te zijn ingebouwd in de DNA keten - niet kan worden gekoppeld aan een volgend nucleotide en dus zorgt voor ketenterminatie (Figuur 1). Dit middel, werkzaam tegen herpes simplex virus infecties, heeft relatief weinig bijwerkingen omdat het virale DNA polymerase een ongeveer 100x hogere affiniteit heeft voor acyclovir dan het cellulaire DNA polymerase. De ontwikkeling van acyclovir is mede tot stand gekomen door het baanbrekende werk van Gertrude Elion in de jaren '60 en '70 (Nobelprijs 1988).



Figuur 1

Vergelijking van de structuur van guanosine (een nucleoside) en acyclovir (een nucleoside analoog). Bron: wikipedia.

Jaren '80: antivirale middelen tegen HIV

In de jaren '80 werden er grote initiatieven ondernomen om remmers van het zojuist ontdekte human immunodeficiency virus (HIV) te ontwikkelen. Het eerste middel tegen HIV was een nucleoside

analoog, azidothymidine (AZT), wat met hoge affiniteit wordt ingebouwd in het viraal DNA door het virale enzym reverse transcriptase (RT). Vanwege de bijwerkingen van AZT zijn er inmiddels meerdere andere nucleoside analogen ontwikkeld. Daarnaast zijn er ook een nucleotide analoog en meerdere non-nucleoside remmers van het RT ontwikkeld (deze laatste moleculen worden niet ingebouwd in het virale DNA, maar binden aan het RT en remmen zijn functie) [1,2].

Naast remmers van het RT zijn er verschillende andere HIV remmers ontwikkeld, die vandaag de dag samen met de RT-remmers worden gebruikt in de HAART (highly active anti-retroviral therapy) combinatietherapie. Hiertoe behoren een remmer van de binding van het virus aan een co-receptor op de cel, een remmer van de fusie van het HIV partikel met de cel, een remmer van de integratie van het virale genetisch materiaal in het DNA van de cel, en een groot aantal remmers van het virale protease welk een belangrijke rol speelt in het assembleren van virus partikels [1,2]. Door verschillende remmers te gebruiken in deze combinatietherapie is de kans op de ontwikkeling van drugresistentie minimaal. Daardoor is het tegenwoordig mogelijk om in mensen die geïnfecteerd zijn met HIV, de ontwikkeling van AIDS te onderdrukken. Dus door antivirale middelen is HIV veranderd van een dodelijke ziekte tot een chronische aandoening.

Jaren '90: antivirale middelen tegen hepatitis C virus

In de jaren '90 en het begin van de 21^e eeuw is het accent van de ontwikkeling van antivirale middelen verschoven naar het hepatitis C virus (HCV), een virus dat in 1989 ontdekt is en dat een chronische infectie en ontsteking van de lever kan veroorzaken, hetgeen kan leiden tot levercirrose en leverkanker. Tot voor kort bestond de antivirale therapie tegen HCV uit een combinatie van ribavarin (een guanosine analoog) en interferon- α (een lichaamseigen cytokine met antivirale werking). Deze therapie is echter slechts in ongeveer de helft van de gevallen werkzaam en heeft daarnaast ernstige

bijwerkingen. Gelukkig lijkt daar op korte termijn verandering in te komen, want er is inmiddels een groot aantal nieuwe, krachtige en specifieke middelen tegen HCV ontwikkeld, zoals nucleoside analogen, protease remmers, polymerase remmers en remmers van het virale NSSA eiwit [2].

De 21^e eeuw: antivirale middelen tegen (re)emerging en neglected virussen

Er is een grote behoefte aan antivirale middelen tegen een groot aantal (re)emerging en neglected virussen waartegen (nog?) geen vaccins bestaan, zoals Dengue virus, West Nile virus, Chikungunya virus, en breed-spectrum middelen tegen coronavirussen (zoals het SARS-coronavirus en MERS-coronavirus) [1]. Goede antivirale middelen tegen het influenzavirus kunnen ook een belangrijke aanvulling zijn in de behandeling tegen dit virus en bij eventuele nieuwe uitbraken van pandemische influenza varianten. Een andere belangrijke groep virussen waartegen antivirale middelen ontwikkeld moet worden zijn de enterovirussen.

Antivirale middelen tegen enterovirussen

De strijd tegen polio

Het bekendste enterovirus is ongetwijfeld het poliovirus. Dit virus was het meest gevreesde virus in de 1^e helft van de 20^e eeuw. Het veroorzaakte dramatische uitbraken, vooral onder kinderen en jong volwassenen. Poliovirus kan het zenuwstelsel infecteren, hetgeen kan leiden tot verlamming van de ledematen. Daarnaast kan het de ademhalingspijpen verlammen, waardoor slachtoffers de zogenaamde “ijzeren long” in moesten om mechanisch beademd te worden (sommigen voor de rest van hun leven).

In 1955 kwam er vaccin tegen polio, gemaakt door Jonas Salk, een Amerikaanse arts. Het was kort daarvoor aangetoond dat er drie verschillende typen poliovirus bestonden. Jonas Salk kweekte deze drie poliovirussen op dierlijke cellen, mixte ze en inactiverde de virussen met een chemische middel

om er een vaccin van te maken. Door middel van een enorme klinische trial toonde hij aan dat het vaccin – dat via een spuit werd toegediend – goede antistoffen opwekte die beschermden tegen polio. In 1962 kwam er een nog beter poliovaccin beschikbaar, gemaakt door Albert Sabin. Hij had poliovirus verzwakt door het heel vaak door te passeren op gekweekte cellen. Dit verzwakte vaccin virus kan nog wel vermenigvuldigen in de gevaccineerde en een afweerreactie oproepen, maar is niet meer ziekmakend. Grote voordelen van dit vaccin zijn dat er veel minder virus nodig is voor vaccinatie en dat het via de mond kan worden toegediend.

Polio de wereld uit

In 1988 is een wereldwijde campagne gestart door de Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization, WHO), Unicef en Rotary International, om polio uit te roeien, gebruikmakend van het verzwakte Sabin vaccin (en gestimuleerd door de succesvolle uitroeiing van pokken in jaren '70) [3]. Het uitroeien van polio is een enorme operatie die zijn weerga niet kent: kinderen worden gevaccineerd tot in alle uithoeken van de wereld. Inmiddels zijn al bijna 3 miljard kinderen ingeënt, waarbij meer dan 20 miljoen vrijwilligers betrokken zijn. Dit heeft geleid tot een enorme reductie van het aantal poliogevoelens en het aantal landen waar het virus rondwaart. In drie landen is het helaas nog niet gelukt om het virus uit te roeien als gevolg van complexe redenen. Het eerste is Nigeria, waar het gerucht circuleert dat je van het vaccin onvruchtbaar wordt. De andere landen zijn Afghanistan en Pakistan, waar enorm veel tegenwerking is door de Taliban. Begin deze maand was er het zoveelste trieste bericht dat er weer leden van een vaccinatie-team zijn vermoord in Pakistan.

Het uitroeien van polio is niet gemakkelijk, er is nog een groot aantal hobbels op de weg. Een bedreiging voor het slagen van de campagne is dat er nog regelmatig polio uitbraken zijn in landen waar niet voldoende gevaccineerd is. Zo is recent polio uitgebroken in Syrië, waar door de burgeroorlog het hele medische gezondheidssysteem is ontwricht. Het

gevaar is dat deze uitbraak overslaat naar andere landen. Een mogelijk nog groter probleem zijn de zogenaamde "chronische uitscheiders". Dit zijn mensen die zijn gevaccineerd met het verzwakte Sabin-virus maar niet in staat zijn om het virus op te ruimen als gevolg van bepaalde immunologische defecten. Deze mensen scheiden hun hele leven poliovirus uit in hun ontlasting en dus in het milieu. Al deze mensen zullen moeten worden opgespoord en "virusvrij" worden gemaakt, voordat er ooit sprake kan zijn van een poliovrije wereld en dus ook voordat de WHO kan besluiten om te gaan stoppen met vaccineren. Het idee is om deze mensen te behandelen met antivirale middelen. Dit idee stuit echter op twee grote problemen. Ten eerste is het opsporen van al die "chronische uitscheiders" een immens probleem aangezien deze mensen vaak geen duidelijke klinische klachten hebben. Het andere grote probleem is dat we nog helemaal geen antivirale middelen hebben tegen poliovirus (zoals we überhaupt nog maar weinig goedwerkende antivirale middelen hebben tegen verschillende virussen). De WHO heeft daarom aantal jaren geleden een dringende oproep gedaan om antivirale middelen te ontwikkelen tegen poliovirus [4]. Dergelijke middelen zijn niet alleen nodig voor behandeling van die chronische uitscheiders, maar het is ook van groot belang om antivirale middelen te hebben voor de toekomst, wanneer we mogelijk niet meer vaccineren en het poliovirus toch weer zou opduiken.

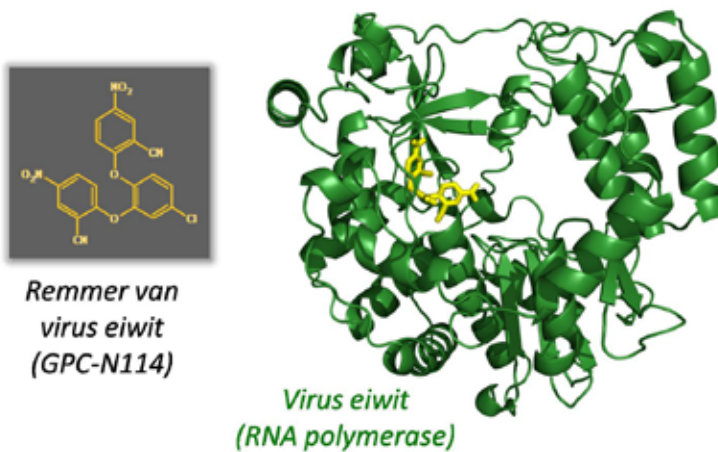
Ontwikkeling van antivirale middelen tegen enterovirussen

De groep van de enterovirussen, een subgroep binnen de picornavirus familie, bevat naast het poliovirus nog andere belangrijke ziekteverwekkers voor de mens, zoals de coxsackievirussen, echovirussen en de genummerde enterovirussen (zoals enterovirus 71). Infecties van de virussen kunnen onder meer leiden tot hersen- en hersenvlies-ontsteking, verlamingsverschijnselen en aandoeningen van de hartspier. Ook de rhinovirussen (de verkoudheidsvirussen) behoren tot de enterovirussen. Er zijn meer dan 100 verschillende

typen coxsackie-, echo-, en enterovirussen, en ook meer dan 150 verschillende rhinovirussen. Het is onmogelijk om vaccins te maken tegen al deze virussen. Om infecties met deze virussen te behandelen is er grote behoefte aan antivirale middelen, bij voorkeur breed-spectrum remmers tegen alle enterovirussen, inclusief poliovirus.

Tot nu toe is er een drietal antivirale middelen ontwikkeld tegen enterovirussen [5]. Hiertoe behoren pleconaril, een zogenaamde "capside binder", en rupintrivir, een protease remmer. Het derde middel is enviroxime, een molecuul wat in de jaren '80 is geïdentificeerd als een breed-spectrum remmer, maar waarvan pas recentelijk het werkingsmechanisme is opgehelderd (nl. remming van een cellulair lipide kinase, PI4KIII β [6]). Helaas bleken deze drie middelen niet effectief genoeg in klinische trials. Op dit moment wordt er hard gewerkt aan nieuwe en verbeterde capsid binders en protease remmers.

Een van de doelen van mijn onderzoek is te begrijpen welke cellulaire factoren en structuren door enterovirussen worden gebruikt om hun RNA genoom te vermenigvuldigen, met als doel om nieuwe doelwitten te vinden voor antivirale therapie. Samen met collega's uit de VS hebben wij aangetoond dat enterovirussen een cellulair compartiment – het Golgi complex – uit elkaar laten vallen en dat ze componenten van het Golgi complex gebruiken om virusfabrieken te maken waarin ze hun RNA vermenigvuldigen [6]. Wij hebben ook onderzocht hoe die virusfabrieken er nou eigenlijk uit zien. Dankzij nieuwe ontwikkelingen is het tegenwoordig mogelijk om opnames in 3 dimensies te maken met een elektronenmicroscop. Dus een soort intracellulaire CT-scan van een klein stukje in de cel (1/1000^e vierkante mm). In samenwerking met collega's van het LUMC hebben wij deze technologie gebruikt en als eerste laten zien dat virusfabrieken bestaan uit een uniek netwerk van buisvormige membranen [7]. Wij hebben ook aangetoond dat op deze membranen zowel virale eiwitten als ook cellulaire eiwitten zitten, die door enterovirussen worden gekaapt en gebruikt om de virusfabrieken te bouwen en/of

**Figuur 2**

Structuur van het coxsackievirus RNA polymerase in complex met non-nucleoside remmer GPC-N114. Bron: van Kuppeveld et al., unpublished results.

zich te vermenigvuldigen. Wij hebben een aantal van die cellulaire eiwitten weten te identificeren (bijv GBF1 en PI4KIII β [6]) en zijn druk bezig om hun exacte rol in de enterovirus vermenigvuldiging te karakteriseren.

Dit is niet alleen wetenschappelijk van groot belang, maar kan ook een belangrijke toepassing hebben omdat die cellulaire eiwitten een potentieel doelwit zijn voor antivirale therapie. Remmen we namelijk die cellulaire eiwitten, dan remmen we ook de virus vermenigvuldiging. Het grote voordeel van remmers van cellulaire eiwitten is dat ze een breed-spectrum werking hebben; alle enterovirussen kapen namelijk dezelfde cellulaire eiwitten om hun virusfabriek te bouwen. Dus een remmer van een cellulair eiwit zal werkzaam zijn tegen alle enterovirussen. Een mogelijk nadeel van dit type remmers zijn mogelijke bijwerkingen, omdat ook de normale functie van die eiwitten in de cel wordt geremd. Wij hebben een nieuwe remmer van PI4KIII β geïdentificeerd (samen met Galapagos BV) en aangetoond dat deze inderdaad de replicatie van alle enterovirussen remt in gekweekte cellen alsmede ook in een proefdiermodel [8]. Of remming van PI4KIII β inderdaad een goede strategie is voor het behandelen van enterovirus-infecties valt te bezien, aangezien er aanwijzingen zijn dat

remming van PI4KIII β gepaard gaat met toxische bijwerkingen [9]. Desalniettemin blijft remming een gastheerfactoren een mogelijke attractieve benadering voor het ontwikkelen van breed-spectrum antivirale middelen.

Natuurlijk zijn ook enterovirus eiwitten een belangrijk doelwit van antivirale middelen. Een voordeel van remmers van virus eiwitten is dat er minder kans is op schadelijke bijwerkingen. Bij deze remmers is het echter niet altijd zeker of ze alle enterovirussen remmen, aangezien de virus eiwitten van het ene enterovirus (bijv. poliovirus) er niet precies hetzelfde uitzien als die van een ander enterovirus (bijv. coxsackievirus).

Wat is nu eigenlijk een remmer en hoe vinden of maken we eigenlijk remmers? Traditioneel selecteren we remmers door cellen te infecteren met virus en daar dan verschillende kleine chemische moleculen ("small molecules") aan toe te voegen. Wanneer een molecuul geen effect heeft op virus vermenigvuldiging, gaan de cellen dood door de virus infectie. Maar als het molecuul wel een remmende werking heeft, dan blijft de cellaag intact. Remmers die zo worden geïdentificeerd (bijv. door collega's van het Rega Instituut van de

Katholieke Universiteit Leuven, met wie wij intensief samenwerken), gaan we dan in detail karakteriseren (d.w.z. bepalen of het doelwit een viraal of cellulair eiwit is) en verder optimaliseren (d.w.z. krachtigere versies maken). Het optimaliseren van virus remmers gebeurde in het verleden door heel veel varianten van het molecuul te maken en te testen. Tegenwoordig proberen we dit op een meer rationele manier te doen. Dit doen we bijvoorbeeld door de structuur van het complex van de remmer en het (virale of cellulaire) eiwit op te helderen. Vaak zien we dan dat de remmer in een nauwe groeve van het eiwit bindt en zijn beweging – en daarmee zijn functie – blokkeert; het werkt dus als een soort wielklem (Figuur 2). Door middel van “structure-based drug design” is het mogelijk om heel gericht te voorspellen hoe we dit molecuul moeten veranderen tot een nog betere remmer.

Er is lang gedacht dat het erg moeilijk – zo niet onmogelijk – zou zijn om breed-spectrum antivirale middelen te ontwikkelen die werkzaam zijn tegen enterovirussen. Wij – en ook collega’s met wie wij samenwerken in grote Europese netwerken – hebben veelbelovende remmers opgepikt van zowel cellulaire als virale eiwitten die werkzaam zijn tegen alle enterovirussen (dus tegen PV, EV71 en alle coxsackie-, echo-, en rhinovirussen). Deze remmers laten goede antivirale werking zien in proefdier- modellen, maar moeten nog getest worden in klinische studies in mensen. Desalniettemin ziet de toekomst er zonnig uit en is het aannemelijk dat over een aantal jaren remmers zijn ontwikkeld waarmee we infecties van enterovirussen effectief kunnen behandelen.

Referenties

1. De Clercq E. (2013). Antivirals: past, present and future. *Biochemical Pharmacology*. 85: 727-744.
2. E. De Clercq. (2012). Human viral diseases: what is next for antiviral drug discovery? *Current Opinion in Virology*. 2:572-579.
3. www.polioeradication.org
4. Enserink M. (2004). Wanted: Drug for a disappearing disease. *Science*. 303:1971
5. Thibaut H, et al. (2012) Combating enterovirus replication: state-of-the-art on antiviral research. *Biochemical Pharmacology*. 83: 185-192.
6. Belov G, van Kuppeveld F. (2012). +RNA viruses rewire cellular pathways to build replication organelles. *Current Opinion in Virology*. 2:740-747.
7. Limpens R, et al. (2011). The transformation of enterovirus replication structures: a three-dimensional study of single- and double-membrane compartments. *MBio*. 2:e00166-11.
8. Van der Schaar H, et al. (2013). A novel, broad-spectrum inhibitor of enterovirus replication that targets host cell factor PI4KIII β . *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 57:4971-4981.
9. Lamarche M, et al. (2012) Anti-hepatitis C virus activity and toxicity of PI4KIII β inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 56:5149-5156.

Zijn natuurconstanten constant?

Prof.dr. W.M.G. Ubachs

Afdeling Natuurkunde en Sterrenkunde, Vrije Universiteit, Amsterdam

Inleiding: Natuurconstanten en fijnafstemming

Sinds de tijden van Galilei streven natuurkundigen ernaar de wetten van de natuur in wiskundige formules te gieten. De natuurconstanten bepalen daarbij "de maat der dingen", want ze geven de verhoudingen weer tussen belangrijke fysische grootheden. Er is altijd voetstoots aangenomen, dat deze "constanten" en daarmee ook de wetten eeuwigheids-waarde hebben. Zo stelde Galilei zelf een wet op voor vallende lichamen op, $F=mg$, waarbij g de constante van de valversnelling representeert, door hem als universeel beschouwd. Newton toonde later aan dat de versnelling van vallende lichamen op aarde, zowel als de beweging van hemellichamen in hun banen aan het firmament, worden beschreven met de meer algemene gravitatiewet, $F=GmM/r^2$, die ook een uitdrukking geeft voor de valversnelling, $g=GM/r^2$, met M de massa van de aarde, r de straal van de aarde, en G de universele gravitatieconstante, die we nu als een fundamentele natuurconstante beschouwen. Dit leert dat planeten als het ware een "valbeweging" rond de zon ondergaan, en tegelijkertijd dat vallende appels op een bergtop, of boven het oppervlak van de maan, langzamer vallen. Volgens de nieuwste inzichten is de waarde van deze natuurconstante: $G=6.6738(8) \times 10^{-11} \text{ m}^3/\text{kg}\cdot\text{s}^2$. Het getal tussen haakjes geeft de meetfout in de bepaling van G aan.

De structuur van de materie om ons heen wordt beschreven door twee natuurconstanten, de "fijnstructuurconstante" α die de sterkte van de elektromagnetische wisselwerking bepaalt, en de massaverhouding μ van protonen en elektronen: $\mu=M_p/m_e$. De waarde van α wordt meestal gegeven als de inverse fijnstructuurconstante

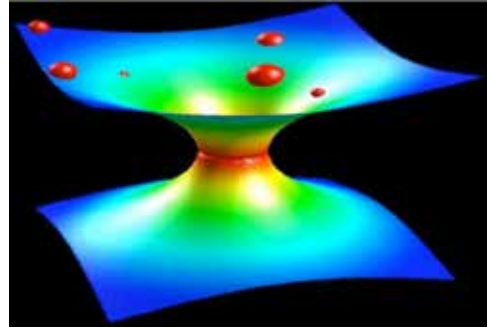
$1/\alpha=137.03599907(4)$, terwijl de waarde van de massaverhouding $\mu=1836.1526724(7)$ bedraagt. Merk op dat α en μ dimensieloze grootheden zijn, dus getallen die de structuur van de materie in ons Universum bepalen. Ze bepalen de bindingsenergie van elektronen in atomen, de sterkte van chemische bindingen in stoffen, en de onderlinge trillingsfrequenties van atomen in moleculen. De natuurkunde heeft vooralsnog geen verklaring waarom deze natuurconstanten deze waarden hebben, net zo min als voor de koppelingsconstanten van de zwakke wisselwerking (G_F), de sterkte van gravitatie (G), en de zogenaamde kosmologische constante (Λ) die de uitdijning van het heelal regelt. Veel fysici hebben zich het hoofd gebroken over het waarom achter de waarden van de fundamentele natuurconstanten. Een Duitse fysicus schreef een kort artikel waarin hij meldde dat de waarde van μ zou overeenkomen met $6\pi^5$, en dat was inderdaad het geval bij de toenmalig, in de jaren vijftig, bekende waarde van de massaverhouding, $\mu=1836.12(5)$. Wolfgang Pauli verdiepte zich in het probleem, zonder veel succes, en stierf uiteindelijk in kamer 137 van het hospitaal te Zürich. De fundamentele natuurconstanten lijken betrokken te zijn in een samenzwering die bekend is als "fijn-afstemming" (fine-tuning). De waarden, die de natuurconstanten in ons Universum aannemen, bepalen dat protonen stabiel zijn, dat er een verzameling van 100 elementen bestaat, dat melkwegstelsels kunnen vormen, dat sterren over lange periodes kunnen branden, dat ongeveer gelijke hoeveelheden van het element koolstof en zuurstof

Lezing gehouden voor de Koninklijke Maatschappij
voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage op
16 december 2013

worden geproduceerd in supernova explosies, en dat er complexe chemie op basis van koolstof kan plaatsvinden. Minieme afwijkingen in de waarden van α , μ of Λ zouden een saai Universum opleveren, waar weinig gebeurt. Mogelijk bestaan deze specifieke waarden van de natuurconstanten alleen in een lokaal, fijn afgestemd deel van het Universum, het deel van het Universum waar wij wonen. De vraag naar het waarom van de waarden van de natuurconstanten wordt door velen beschouwd als het diepste mysterie betreffende ons Universum. De theoretische natuurkunde heeft nog geen antwoord kunnen leveren, en waarschijnlijk zal zij dat ook nooit doen. De speciale samenloop is wel verklaard met het Anthropisch Principe [Barrow & Tipler 1986]: de notie dat ons Universum speciaal is omdat intelligente levensvormen, die dit Universum heeft voortgebracht, het kunnen bestuderen. Deze verklaring wordt echter door velen terzijde geschoven, omdat ze circulair is en niet-wetenschappelijk, want religieus. Anthropische scenario's zijn inderdaad metafysisch en missen de mechanistische verklaringsgrond kenmerkend voor fysische theorieën. Een *mechanistisch* kosmologisch scenario is voorgesteld, waarin via een proces van evolutie en natuurlijke selectie sequenties van multiversa worden geformeerd [Smolin 1997]. Opeenvolgende generaties universa ontstaan via voortplanting in een zwart gat ("bouncing black hole singularity"). Dit leidt uiteindelijk tot een Universum waarin complexiteit ontstaat, echter niet als doel maar als bijproduct vanwege de evoluerende condities die een Universum met 10^{17} zwarte gaten geproduceerd hebben. In een dergelijk scenario zouden minieme *variëaties* in de fundamentele natuurconstanten (te interpreteren als mutaties) cruciale ingrediënten kunnen zijn. Een van de motivaties om te zoeken naar minimaal driftende natuurconstanten in een vroege stadium van ons Universum is gerelateerd aan genoemd mysterie.

Experimentele kijk op variërende constanten

De mogelijkheid dat fundamentele natuurconstanten in de tijd variëren, of dat ze verschillende



Figuur 1

Representatie van een "bouncing black hole singularity". Aan de bovenkant een materie-invangend zwart gat. De natuurkunde heeft (nog) geen concrete theorie over de processen die plaatsvinden in het singuliere punt; het ontstaan van een Universum met andere waarden van de natuurconstanten is een hypothese.

waarden aannemen in onderscheiden delen van het (multi-)Universum, is een thema geworden van *experimentele wetenschap*. Fysici begrijpen nu tot in de fijnste details hoe de quantum-niveau structuur van atomen en moleculen afhangt van de twee relevante parameters die het spectrum bepalen, de fijnstructuurconstante α en de proton-elektron massaverhouding μ . Ze kunnen uitrekenen hoe een kleine verandering in deze waarden, $\Delta\alpha$ en $\Delta\mu$, de precieze golflengtes (of frequenties) van de spectraallijnen verschuift [Ubachs 2007]. Het verschuivingseffect wordt uitgedrukt met $\Delta f/f = K_\mu \Delta\mu/\mu$ voor een verandering in μ ; $\Delta f/f$ geeft dan de relatieve verschuiving van een spectraallijn. De evenredigheidsconstante K_μ kan worden uitgerekend met quantummechanische methoden; van belang is dat de waarde van K_μ verschillend is voor de diverse spectraallijnen van een molecuul. Zo kan worden bestudeerd of de quantumstructuur van moleculen, zoals die in het laboratorium wordt gemeten, overeenkomt met die van moleculen waargenomen in het vroege Universum. Natuurlijk moet worden meegenomen dat het Universum in de loop van de tijd is uitgedijd. Deze oprekking van de metriek veroorzaakt een roodverschuiving van alle spectraallijnen; de roodverschuiving leert dan ook hoe ver weg, of hoe oud, het absorberende

melkgwegstelsel is. De spectra van moleculen zijn vooral afhankelijk van de proton-elektron massaverhouding μ , waar we ons toe zullen beperken. Een bijkomend fenomeen is, dat onder aanname van Grote Unificatie van krachten, mogelijke

variaties van α en μ verbonden zijn, en dat μ sneller zou moeten veranderen dan α , als er al iets verandert. Dat maakt dat moleculen een goede testbasis vormen om te zoeken naar een verandering van een natuurconstante.



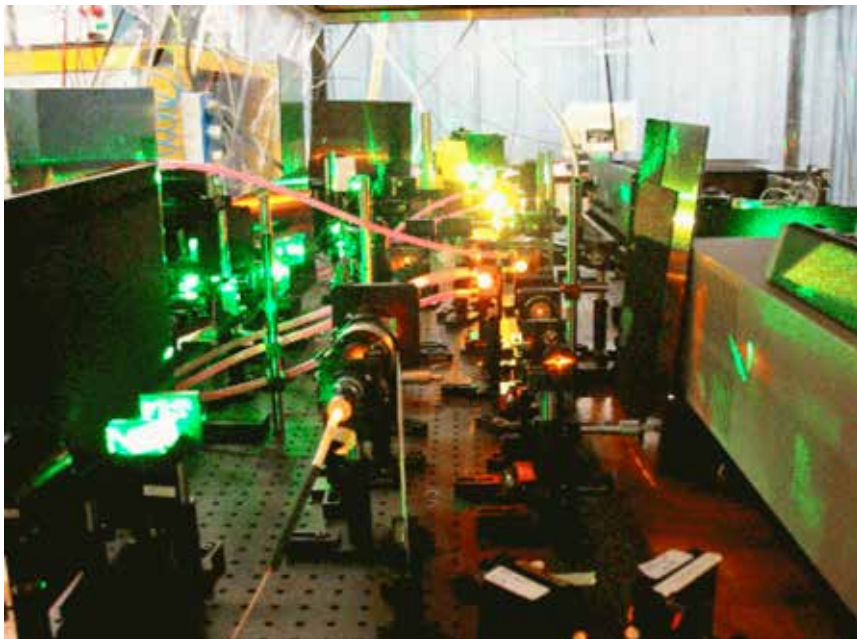
Figuur 2

Afbeelding van de vier grote telescopen (Very Large Telescopes – VLTs) van de Europese Zuidelijke Sterrenwacht (ESO) in Paranal, Chili. De schotels hebben een diameter van 8,2 meter. De UVES spectrometer, die gebruikt wordt om spectra van moleculair waterstof in het vroege Universum waar te nemen, is onderdeel van de tweede telescoop (van links), ofwel Kueyen in de Mapuche taal van de vroegere bewoners van Chili.

Laboratorium waarnemingen en vergelijkingen

Moleculair waterstof (H_2) is het meest voorkomende molecuul in het Universum en het kan worden waargenomen in de verst verwijderde gaswolken op een afstand van ruim 10 miljard lichtjaren. Om een nauwkeurige vergelijking te faciliteren moeten ook de absorptie-golflengtes in de huidige epoeche met grote precisie worden gemeten. Dergelijke metingen zijn verricht met de extreem-ultraviolette (XUV) laser, gebouwd in het LaserLaB van de Vrije Universiteit. In het laboratorium worden de spectrale absorptielijnen van het H_2 -molecuul bij golflengtes van 90-115 nm gemeten. De onderzoekers beschouwen de bouw van deze XUV-laser en

de daarmee verrichte metingen als een belangrijk wetenschappelijk resultaat. Bedenk daarbij dat er geen transparante materialen bestaan voor XUV-straling (dus geen vensters of lenzen) en dat zelfs lucht deze vorm van licht niet doorlaat [Eikema & Ubachs 2010]. De astronomische waarnemingen van dezelfde H_2 lijnen vinden plaats bij golflengtes tussen 300 en 400 nm, dus in het nabije ultraviolette en blauwe deel van het spectrum, waarvoor de aardse atmosfeer transparant is. Dat lijkt in tegenspraak, maar de golflengtes worden gedurende hun lange reis naar de aarde met meer dan een factor drie uitgerekt vanwege de uitdijning van het heelal. Dat komt dus goed uit: zonder roodverschuiving zouden de waterstoflijnen niet kunnen worden



Figuur 3

Foto van de gepulste kleurstofversterker die deel uitmaakt van de Amsterdamse extreem ultraviolette laser, waarmee in golflengte afstembare straling wordt geproduceerd tussen 90 en 115 nm, gebruik makend van diverse optische technieken.

waargenomen.

Een vergelijking tussen de golflengtes van spectraallijnen waargenomen met telescopen bij hoge roodverschuiving en dezelfde spectraallijnen gemeten in het laboratorium (dus bij roodverschuiving 0) kan gemaakt worden via de volgende formule:

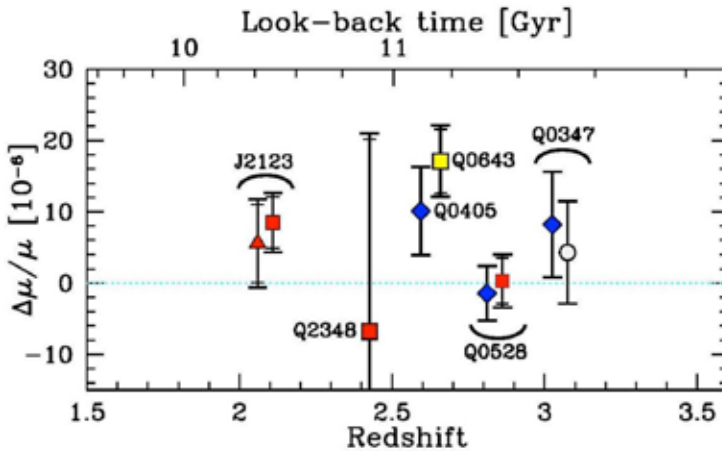
$$\frac{\lambda_i^z}{\lambda_i^0} = (1 + z_{abs}) \left(1 + K_i \frac{\Delta\mu}{\mu} \right)$$

waar bovenindices "z" en "0" de roodverschuiving aangeven. Verder geeft "z_{abs}" de roodverschuiving van de absorberende gaswolk in het ver verwijderde melkwegstelsel weer. Uit een statistische analyse, waarin een honderdtal H₂-lijnen meegenomen worden, volgt dan een waarde voor de relatieve variatie van de natuurconstante μ, uitgedrukt als Δμ/μ. Slechts van een zestal waterstofwolken in het verre Universum zijn spectra van hoge kwaliteit (goede signaal/ruis verhouding, veel lijnen zichtbaar)

waargenomen, en de resultaten van de statistische analyses zijn in grafiek opgenomen in Figuur 4. Hoewel enkele individuele resultaten van quasar-spectra een variatie van μ lijken te impliceren, is het gemiddelde resultaat over de waarnemingen aan de zes objecten als volgt samen te vatten: de relatieve verandering van de dimensieloze proton-elektron massaverhouding is minder dan 10⁻⁵, ofwel 0.001%, voor terugbliktijden van 10,5-11,5 miljard jaar. Merk op dat de leeftijd van het heelal 13,8 miljard jaar bedraagt.

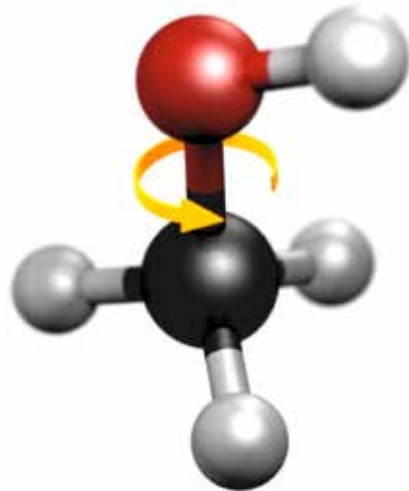
Gevoeliger moleculen: methanol

Met dit "nul"-resultaat, volgend uit de combinatie van astronomische waarnemingen en laboratoriummetingen aan H₂, doet zich de vraag voor hoe dit verbeterd kan worden. Dat kan door beter en vooral langer te meten (maar de telescooptijd op de VLT is beperkt), of door een gevoeliger meetmethode te kiezen. Uit molecuulfysische berekeningen volgt hoe de interne bewegingen van

**Figuur 4**

Overzicht van de resultaten van quasarsystemen waarin H_2 moleculen bij hoge roodverschuiving zijn waargenomen. Zes van dergelijke absorberende melkwegstelsels zijn bestudeerd voor “terugblik”-tijden tussen 10,5 en 11,5 miljard jaar. Uit de gegevens kan de conclusie getrokken worden dat de proton-elektron massaverhouding met minder dan 0.001% is veranderd. De indicaties J2123, Q2348 en dergelijke verwijzen naar specifieke quasars en hun coördinaten aan de hemel.

kernen in moleculen afhangen van μ . De wetten van de quantumfysica leren dat interne bewegingen in moleculen, waarbij “quantum-tunneling” optreedt, heel gevoelig zijn voor minieme variaties van massa. Op basis van dit principe heeft ons VU team berekend, dat een speciaal geval van interne rotatie in moleculen aanleiding geeft tot spectraallijnen die heel gevoelig zijn voor μ -variatie [Jansen 2011]. Daarbij is aangetoond dat het methanol molecuul (CH_3OH), ofwel de eenvoudigste vorm van alcohol, het meest gevoelige moleculaire systeem is om een driftende μ te detecteren. Sommige spectraallijnen van methanol hebben een gevoeligheidscoëfficiënt K_μ die duizend keer groter is dan voor H_2 .

**Figuur 5**

Het methanolmolecuul (CH_3OH) met: grijze bollen: H-atomen; zwarte bol: C-atoom, bovenste bol: zuurstofatoom. De pijl geeft de interne rotatie van de OH groep ten opzichte van de CH_3 groep in het molecuul aan.

Radioastronomie

De gevoelige spectraallijnen van methanol, die te maken hebben met rotatie en torsiebewegingen in het molecuul, vallen in het frequentiegebied van radio- en microgolffrequenties, tussen 5 and 300 GHz. Dergelijke lijnen zouden in principe waargenomen kunnen worden met radiotelescopen. Tot voor kort waren er geen ver verwijderde extragalactische

**Figuur 6**

De radiotelescoop met de 100-meter schotel van het Max Planck Instituut voor Radioastronomie in Effelsberg, in de Duitse Eifel. Dit instrument is geschikt voor het meten van frequenties tussen 1 GHz en 80 GHz.

objecten bekend waarin methanolmoleculen geïdentificeerd waren. Echter, er is één absorberend melkwegstelsel bekend in de richting van de sterke radiobron PKS1830-211, op een afstand van 7,5 miljard lichtjaren. In dat stelsel zijn reeds vele moleculen waargenomen, waaronder HC_3N , HCO^+ , en ammonia (NH_3). In samenwerking met radioastronomen van het Max Planck Instituut voor Radioastronomie in Bonn, die de beschikking hebben over de 's werelds op-een-na grootste radiotelescoop (de Effelsberg radio telescoop met een schotel van 100 meter diameter) zijn we een zoektocht gestart om methanolmoleculen waar te nemen in dat bijzondere stelsel. In enkele waarnemingscampagnes in 2011 en 2012 zijn we er inderdaad in geslaagd om vier spectraallijnen van methanol te detecteren, waaronder twee lijnen met een grote gevoeligheid. De analyse van die spectra leidt tot een limitering van een variërende natuurconstante resulterend in $\Delta\mu/\mu < 10^{-7}$ voor een terugbliktijd van 7,5 miljard jaar, meer dan de helft van de levensduur van het heelal [Bagdonaite 2013]. Dat is een factor 100 meer limiterend dan de waterstofmetingen, die wel verder terug kijken naar de oorsprong van het universum. Op dit moment wordt een internationaal onderzoeksprogramma uitgevoerd, onder aanvoering van de Amsterdamse groep, waarbij 's werelds meest gevoelige radiotelescopen worden ingezet om methanolmoleculen waar te nemen in de gaswolk in de richting van PKS1830-211: naast de Duitse Effelsberg 100m telescoop de Extended-Very Large Array (E-VLA) in New Mexico, de IRAM telescoop op de Pico Veleta nabij Granada in Zuid-Spanje, en de Atacama Large Millimeter Array

(ALMA) op de Chajnantor hoogvlakte op de Chileens-Boliviaanse grens. Zowel de IRAM als de ALMA telescoop staan op grote hoogte en hebben daar minder last van absorptie door waterdamp in de atmosfeer, waardoor hogere frequenties kunnen worden gemeten. Natuurlijk wordt ook gezocht naar methanol in verder verwijderde objecten. Mogelijk leiden die uitgebreidere observaties tot een verdere limitering op een variërende natuurconstante, beter dan het 10^{-7} niveau (ofwel 0.00001%). Of, als alternatief, die observaties tonen onomstotelijk aan dat de proton-elektron massaverhouding, een dimensieloze natuurconstante, echt verandert gedurende de ontwikkelingsgeschiedenis van het Universum. Een dergelijke vondst zou onze kijk op het Universum diepgaand veranderen.

Literatuur en Referenties

- J.D. Barrow & F.J. Tipler, *The Anthropic Cosmological Principle*, Oxford University Press (1986).
- L. Smolin, *The Life of the Cosmos*, Oxford University Press (1997).
- W. Ubachs et al., *On a possible variation of the proton-electron mass ratio; H_2 spectra in the line of sight of high-redshift quasars and in the laboratory*, Journal of Molecular Spectroscopy 241, 155 (2007).
- K.S.E. Eikema & W. Ubachs, *Precision Laser spectroscopy in the Extreme Ultraviolet*, Handbook of high resolution spectroscopy, John Wiley & Sons (2010).
- P. Jansen et al., *Methanol as a sensitive probe for spatial and temporal variations of the proton-to-electron mass ratio*, Physical Review Letters 106, 100801 (2011).
- J. Bagdonaite et al., *A stringent limit on a drifting proton-to-electron mass ratio from alcohol in the early Universe*, Science 339, 46 (2013).

Reis naar het middelpunt der aarde

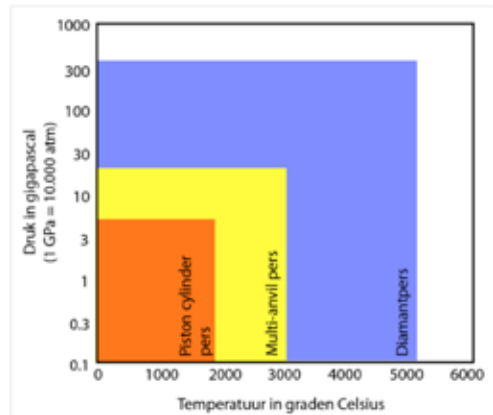
Prof.dr. W. van Westrenen,

Faculteit der Aard- en Levenswetenschappen, Vrije Universiteit Amsterdam

Processen die zich afspelen op grote diepte in de Aarde kunnen grote effecten hebben aan het aardoppervlak. Plaatbewegingen, gerelateerd aan convectiestromen in de mantel, veroorzaken aardbevingen en vulkanisme. Stromingen in vloeibaar ijzerrijk metaal in de aardkern, meer dan 3000 kilometer onder onze voeten, leiden tot het aardmagnetisch veld. De diepe Aarde is onbereikbaar: het diepste geboorde gat reikt tot een kilometer of 12, een fractie van de afstand naar het midden van de Aarde (6370 km). Daarom moet veel van onze kennis over het diepere inwendige van de Aarde afgeleid worden uit de resultaten van laboratoriumexperimenten bij hoge druk en temperatuur. Deze experimenten vertellen ons onder andere bij welke temperatuur en druk (dus op welke diepte) welke mineralen stabiel zijn, waar in de Aarde magma kan worden gevormd en met welke samenstelling. Ook kunnen fysische eigenschappen zoals de dichtheid en viscositeit van mineralen en magma experimenteel gemeten worden. Experimentele data worden met succes gecombineerd met informatie uit de seismologie. Seismologen maken gebruik van het feit dat aardbevingsgolven zich door het inwendige van de Aarde voortbewegen met een snelheid die afhangt van de gesteente-eigenschappen om nauwkeurige driedimensionale tomografische kaarten van het binnenste van de Aarde te construeren. Deze bijdrage geeft een beknopt overzicht van de belangrijkste experimentele en seismologische technieken, en laat zien hoe ze recentelijk gebruikt zijn om meer licht te werpen op de dynamische kernmantel grens op zo'n 2900 km diepte. Voor uitgebreidere informatie over het inwendige van de Aarde verwijs ik naar het boek *Hoe werkt de Aarde* van Rob de Meijer en Wim van Westrenen (ISBN 9789085710677). Dit stuk is deels gebaseerd op delen van hoofdstukken 5, 9 en 11 uit dit boek.

Hoge druk experimenten

De omstandigheden in het inwendige van de Aarde variëren van een druk van 1 atmosfeer en kamertemperatuur aan het oppervlak tot een druk van meer dan 3,6 miljoen atmosfeer bij een temperatuur van meer dan 5000 graden in het midden. Deze omstandigheden zijn toegankelijk voor laboratoriumexperimenten met behulp van hogedrukpersen. Met deze apparatuur is het mogelijk de eigenschappen van stenen bij extreme omstandigheden te meten (Figuur 1) en kunnen modellen voor de processen diep in de Aarde (en andere planeten en manen) worden getoetst en verbeterd. In Nederland gebeurt dit in aardwetenschappelijke laboratoria van de Vrije Universiteit en de Universiteit Utrecht.



Figuur 1. Een overzicht van het temperatuur-druk bereik van gangbare hogedrukpersen.

Lezing gehouden voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage op 6 januari 2014

In een 'piston-cylinder' pers worden verpoederde stukjes steen verpakt in een dichtgelaste huls edelmetaal. Deze huls, met een typisch volume van enkele kubieke millimeters, isoleert de steen chemisch van het omliggende materiaal. De huls wordt ingebed in keramisch materiaal met een hoge smelttemperatuur (meestal aluminiumoxide of magnesiumoxide) dat weer omgeven wordt door een cilindrische grafietoven. De oven wordt omgeven door meerdere cilinders van warmte-isolerend materiaal (Figuur 2). Dit geheel wordt in het midden van een holle drukplaat geplaatst. Aan een uiteinde van deze opstelling wordt een cilindrische zuiger (piston) geplaatst, waarna de drukplaat in een stalen pers met een gewicht van zo'n 500 kilo wordt gelegd. De zuiger wordt door een hydraulisch systeem naar boven geduwd, waardoor het gesteentemonster wordt samengeperst. Als de gewenste druk bereikt is, wordt de temperatuur gecontroleerd verhoogd. Na afloop van een experiment worden de edelmetalen hulzen uit de pers gehaald, ingebed in hars, doorgezaagd en gepolijst. Het gepolijste oppervlak kan vervolgens met een elektronenmicroscop geanalyseerd worden. Een piston-cylinder pers kan drukken bereiken tot 50.000 keer de atmosferische druk, overeenkomend met een diepte van ruim 150 kilometer in de Aarde, bij temperaturen tot zo'n 1800 graden. Processen die zich in de aardkorst en het ondiepste deel van de aardmantel voordoen kunnen zo worden



Figuur 2. Onderdelen voor een hoge druk experiment in een piston cylinder pers: Van links naar rechts wolframcarbide piston, talkcilinder, pyrex cilinder, grafietoven, stalen plug met kleiring. In het midden een doorsnede waarin een gouden capsule (die het gesteentemonster isoleert van zijn omgeving) en twee metalen draden van een thermometer zichtbaar zijn. De lengte van de talkcilinder is ongeveer 3 cm, met een diameter van 1,3 cm. Foto: W van Westrenen



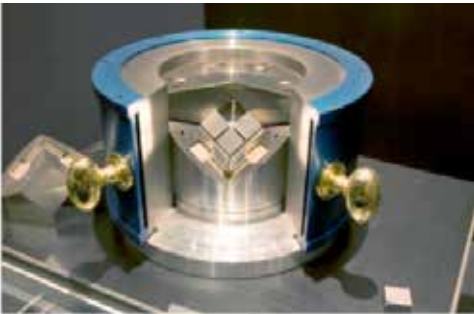
Figuur 3. De onderdelen van een typisch multi-anvil experiment, met rechtsboven het uiteinde van een tandenstoker als schaal. In het centrale gat van een keramisch octaëder (1) worden een kleine cilindrische oven (2) met twee dekseltjes (3) geplaatst. De oven wordt afgesloten door twee metalen pluggen (4) die elektrische stroom geleiden. In de oven komt een kleine keramische huls (5), waarin een gesteentemonster wordt geplaatst. De typische grootte van een octaëder na samenpersen tot een druk van 250.000 atmosfeer is bovenaan weergegeven (6). Foto: W van Westrenen.

nagebootst. Zo kunnen bijvoorbeeld de samenstelling en kristalstructuur van gevormde mineralen, of de samenstelling van een smelt als die in de experimenten geproduceerd is, worden bepaald.

Diepere reizen in de Aarde kunnen gemaakt worden in een zogenaamde 'multi-anvil' pers, waarin drukken tot 250.000 atmosfeer, overeenkomend met 700 kilometer in de Aarde, bij temperaturen tot boven de 3000 graden bereikt kunnen worden. Als basis voor multi-anvil experimenten dienen kleine keramische octaëders (Figuur 3). In een cilindervormig gat in deze octaëders wordt een gesteentevolume van minder dan 1 kubieke millimeter omgeven door keramisch vulmateriaal en een oven. De octaëders passen in het midden van een holte die gevormd wordt door acht wolframcarbide kubussen, waarvan kleine hoekjes zijn afgeslepen (Figuur 4a). Deze kubussen brengen de druk over van een oliereservoir naar het octaëder (Figuur 4b). Het stalen frame dat nodig is om ervoor te zorgen dat de druk overgebracht wordt naar het gesteentemonster heeft een massa van ongeveer 2,5 ton. Dankzij experimenten in de multi-anvil pers



Figuur 4. (a) Een gevulde octaëder (Figuur 3) ligt in de holte die ontstaat tussen vier wolframcarbide kubussen, waarvan kleine hoekjes zijn afgeslepen. De grijze plakjes die het octaëder omgeven zijn gemaakt van klei en dienen om het octaëder op zijn plaats te houden. De twee metalen draden vormen een thermometer. Foto: W van Westrenen.



(b) Een opengewerkte multi-anvil module (foto: Smithsonian Institution in Washington (V.S.)). Zichtbaar zijn drie van de acht wolframcarbide kubussen, en vier van de zes stalen schijven die op de buitenvlakken van deze kubussen duwen. Het geheel wordt omgeven door stalen beschermringen.

weten we dat de aardmantel op dieptes groter dan 660 km voornamelijk bestaat uit het mineraal magnesium-silicium perovskiet. Dit is het meest voorkomende mineraal in de Aarde, maar omdat het mineraal niet stabiel is aan het aardoppervlak is het in geen enkel museum te vinden.

In de piston cylinder en multi-anvil pers wordt voor voor het bereiken van hoge druk vooral gebruik

gemaakt van enorme krachten. Dit vereist constructie van zware stalen persen. Om de fysische en chemische eigenschappen te bepalen van gesteente dat zich op meer dan 700 km onder het aardoppervlak bevindt, wordt daarentegen gebuikt gemaakt van het verkleinen van het oppervlak waarop krachten werkzaam zijn. In een diamantpers worden de fijngeslepen oppervlakten van twee diamanten tegenover elkaar geplaatst in een stalen houder (Figuur 5). Tussen de geslepen diamantvlakken, met een diameter van 30 tot 200 micrometer, worden een aantal korrels gesteente geplaatst, ingeklemd door een metalen ring die voorkomt dat de korrels tussen de diamanten uitschieten. Met een schroefconstructie worden vervolgens de diamanten steeds dichter tegen elkaar aan gedruwd. De maximale druk die een diamantpers bij kamertemperatuur kan bereiken is groter dan de druk in het midden van de Aarde. In de diamantpers



Figuur 5. Zijaanzicht van het hart van een diamantpers (Foto: Sebastien Merkel, Universiteit Lille). Twee fijngeslepen diamanten (hoogte 4 mm per diamant) zijn met hun brede basis op metalen houders gelijmd, zodat hun smalle vlakgeslepen toppen naar elkaar toe wijzen. Tussen de vlakgeslepen toppen is een plakje rhenium metaal geklemd. In een gat midden in het rhenium kan een gesteentemonster worden geplaatst. Door de metalen houders naar elkaar toe te drukken wordt de druk tussen de diamantpunten hoger dan de druk in het midden van de Aarde.

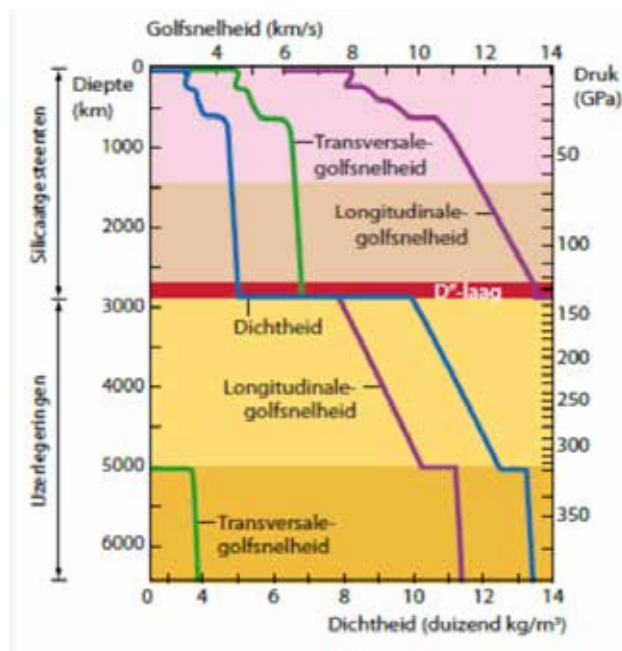
is geen ruimte voor een oven. Om gesteenten onder extreem hoge druk te verhitten wordt gebruik gemaakt van laserstralen die door de transparante diamanten heen op de gesteentekorrels worden afgevoerd. Temperaturen tot boven de 5000 °C kunnen zo bereikt worden. Door haar enorme drukbereik is de diamantpers van levensbelang voor onze kennis over de eigenschappen van de diepste gedeelten van de Aarde: de ondermantel en de metalen kern.

Seismische tomografie

Tomografie is het in kaart brengen van het inwendige van een lichaam aan de hand van "plakjes" informatie die verkregen is uit analyse van metingen die buiten dat lichaam zijn verricht. Bij seismische tomografie zijn de observaties aan het aardoppervlak afkomstig van de registratie van aardbevingsgolven in de vorm van seismogrammen. De geofysische analyse van deze gegevens levert een drie-dimensionaal beeld op van de opbouw en fysische eigenschappen van het inwendige van de Aarde.

Bij een aardbeving ontstaan twee typen aardbevingsgolven: een longitudinale of drukgolf, aangeduid met P-golf, waarvan de trillingsrichting samenvalt met de voortplantingsrichting, en een transversale of S-golf, waarvan de trillingsrichting loodrecht op de voortplantingsrichting staat. Aardbevingsgolven van iedere aardbeving verplaatsen zich zowel over het gehele oppervlak als door de Aarde heen. De voortplantingssnelheid van golven die zich door het inwendige voortbewegen is afhankelijk van de dichtheid en de stijfheid van de gesteenten in de Aarde. Per saldo wordt de seismische snelheid in de korst en mantel groter met toenemende diepte in de Aarde. De afhankelijkheid van de seismische snelheid van het lokale elastische gedrag en de lokale dichtheid in de Aarde legt de grondslag voor het in kaart brengen van het binnenste van de Aarde met hulp van aardbevingsgolven: de seismische tomografie. Door de registratie van de aankomsttijden van duizenden aardbevingen bij honderden detectoren (seismografen) te combineren kunnen kleine en grote variaties in

voortplantingssnelheid en dichtheid in het hele inwendige van de Aarde worden weergegeven (Figuur 6). Tegenwoordig bestaan er globale en regionale netwerken van een groot aantal seismometers waarvan vele verbonden zijn met een globaal of regionaal datacentrum wat leidt tot een goede beschikbaarheid van de data. Dankzij de groeiende computercapaciteit lukt het om steeds gecompliceerdere problemen op te lossen. Seismische modellen van het inwendige van de Aarde krijgen daarmee een steeds hogere resolutie; het beeld wordt dus scherper. Hierdoor krijgen we een steeds betere indruk van de eigenschappen van de delen van de Aarde waar de aardbevingsgolven doorheen gaan.



Figuur 6. Tomografische verticale doorsnede door de Aarde, met fysische eigenschappen (voortplantingssnelheden van aardbevingsgolven en dichtheid) afgeleid uit de analyse van aankomsttijden van aardbevingsgolven.

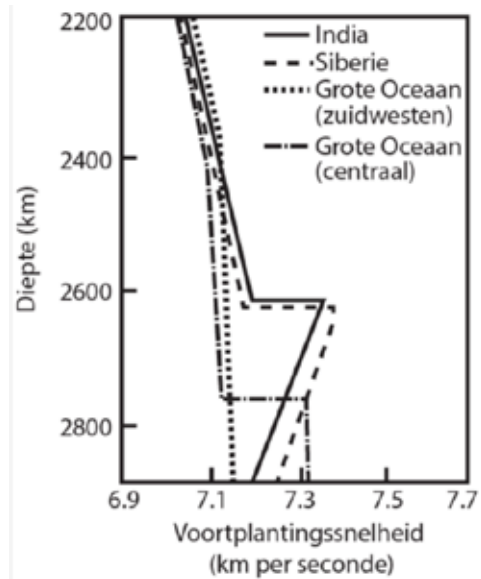
Het bij elkaar brengen van experimentele metingen van de fysische en chemische eigenschappen van

gesteenten en door middel van seismische tomografie waargenomen eigenschappen van gesteenten in de diepe ondergrond resulteert in een krachtig instrument om de Aarde 'in' te kijken. Recent werk aan de eigenschappen van de grens tussen de kern en de mantel van de Aarde geeft een aardig voorbeeld van dit instrument.

Een nieuwe blik op de kern-mantel grens

De kern-mantel grens, op een diepte van ongeveer 2900 kilometer werd tot in de jaren tachtig van de vorige eeuw gezien als weinig meer dan het contactvlak tussen de langzaam convecterende silicaatmantel en de gesmolten, turbulent stromende metalen buitenkern. Nu is het saaie beeld van dit grensgebied radicaal gewijzigd. Uit de seismische tomografie weten we nu dat de eigenschappen van de onderste 50 tot 300 kilometer van de mantel sterk verschillen van de eigenschappen van de rest van de bovenliggende mantel. In veel opzichten blijkt dit gebied actiever dan de dynamische aardkorst. Veranderingen in fysische eigenschappen bij de overgang van mantel naar kern zoals temperatuur en dichtheid zijn groter dan bij de overgang van korst naar atmosfeer. Ook is duidelijk geworden dat de eigenschappen van dit gebied een belangrijke rol spelen bij het sturen van de evolutie van het inwendige van de Aarde, en nauw betrokken is bij warmtetransport van het binnenste van de Aarde naar het oppervlak.

In het merendeel van de ondermantel lijkt niets bijzonders te gebeuren met de voortplantingssnelheid van seismische golven, waar ter wereld we ook de ondergrond in kijken. Dit leidde tot het beeld dat de aardmantel bij grotere diepten steeds eenvoudiger werd. Helemaal onderin de mantel gebeurt er echter iets vreemds: de seismische snelheden stijgen daar sprongsgewijs, veroorzaakt door een plotselinge toename in de dichtheid van het mantelmateriaal ter plaatse. Deze sprong vindt plaats op tientallen tot honderden kilometers boven de kern-mantel grens (Figuur 7). Zowel de grootte van de sprong in seismische snelheid, als de diepte waarop de verandering zich bevindt, varieert afhankelijk van de plek op Aarde. Zelfs binnen een geografisch beperkt gebied komen er grote laterale verschillen voor in de diepte

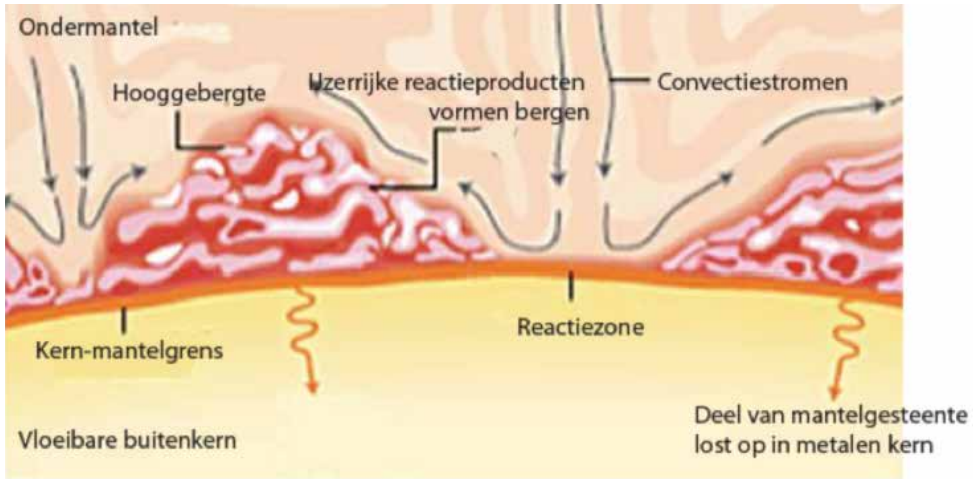


Figuur 7. Variatie in seismische snelheden net boven de kern-mantelgrens (2900 km diepte) op vier plekken in de Aarde. Een sprong in snelheden op tientallen tot honderden kilometers boven de kern-mantel grens is duidelijk zichtbaar op drie van de vier plekken.

van de overgang, waardoor alleen al onder Siberië de dikte van deze laag op de kern-mantelgrens, gemeten over een lengte van enkele tientallen kilometers langs die grens, daalt van 300 tot maar 50 kilometer. Op de kern-mantelgrens ligt dus een een gevarieerd hooggebergte, met toppen tot 300 kilometer hoog dat op de metalen kern lijkt te drijven.

Een ander opvallend kenmerk van dit gebied is dat de voortplantingssnelheid van aardbevingsgolven in deze laag sterk afhankelijk is van de voortplantingsrichting. Een aardbevingsgolf die dit gebied horizontaal passeert, heeft een andere snelheid dan een golf die er verticaal doorheen gaat. Dit suggereert dat de gesteenten in dit gebied meer textuur vertonen dan de gesteenten in de mantel erbovenop.

Aan de onderkant van dit 'anomale gebied', tegen de buitenkern aan, zijn lenzen met een dikte van enkele honderden meters gevonden waar de seismische snelheden tot meer dan 15 procent lager worden dan elders in de mantel. Dit wijst op de aanwezigheid van



Figuur 8. Cartoon van enkele processen die mogelijk het ontstaan van de heterogeniteit in de buurt van de kern-mantelgrens kunnen verklaren.

gedeeltelijk gesmolten gesteente. Het betreft hier dus gebieden met een verhoogde temperatuur. Deze magmahoudende lenzen liggen min of meer recht onder plaatsen waar zich hete pluimen in de mantel bevinden. Dit ondersteunt het idee dat een deel van de mantelpluimen geboren worden op de bodem van de mantel.

Omdat het onmogelijk is dit zeer diepe deel van de Aardmantel rechtstreeks te bemonsteren, zijn de meest plausibele verklaringen voor de bijzondere seismische eigenschappen van de kern-mantel grens voor een belangrijk deel gebaseerd op laboratorium-experimenten bij hoge druk en temperatuur, met behulp van diamantpersen.

Meerdere onderzoeksgroepen gebruikten in de jaren tachtig van de vorige eeuw deze persen om te bekijken of er chemische interactie kan plaatsvinden op de kern-mantelgrens, waar silicaatmineralen in direct contact zijn met gesmolten metaal. Bij experimenten waarin kleine korrels mantelgesteente onder hoge druk en temperatuur in aanraking werden gebracht met gesmolten ijzer, reageerden de twee materialen binnen korte tijd met elkaar. Een deel van het silicium en zuurstof uit het mantelgesteente loste op in het vloeibare metaal. Door het opnemen van zuurstof en silicium, en de daarmee gepaard gaande

vermindering van de dichtheid van het metaal, zou het voor het bovenste randje van de metalen kern mogelijk kunnen worden om via capillaire werking langs korrelgrenzen een paar honderd meter omhoog de mantel in te 'kruipen'. Eenmaal in de mantel zouden de stukjes metaal een paar honderd kilometer omhooggesleurd kunnen worden door convectiestromen in de mantel (in de vorm van mantelpluimen met hun wortel op de kern-mantelgrens), voor ze door hun ten opzichte van gesteente hoge dichtheid als een soort sneeuwvlokken weer zouden terugval- len richting de kern.

De maximale hoogte van de metaalbrokjes zou overeenkomen met de bovengrens van het hooggebergte dat op de kern-mantelgrens ligt. En omdat de dichtheid van metaal hoger is dan de dichtheid van gesteente stijgt de dichtheid van het gebergte ten opzichte van de 'gewone' opliggende mantel. Omdat de convectiestromen in de mantel niet op alle plaatsen op de kern-mantelgrens beginnen, wordt het metaal niet overal even ver mee omhooggenomen. Dit zou automatisch leiden tot het waargenomen reliëf van de bovengrens de laag (Figuur 8)

Een alternatieve verklaring voor de anomale gebieden op de kern-mantelgrens heeft te maken met de allervroegste geschiedenis van de Aarde. Uit de

chemische analyse van aards korst- en mantelgesteente en van meteorieten komt naar voren dat dertig tot vijftig miljoen jaar na het ontstaan van ons zonnestelsel de scheiding tussen mantel- en kernmateriaal in de Aarde heeft plaatsgevonden. Rond die tijd moet er zich ook een apart gesteentereservoir hebben gevormd, dat vrijwel volledig geïsoleerd van de rest van de mantel en korst gebleven is tot vandaag de dag. De onderkant van de mantel is de uitgelezen plek in de Aarde waar die isolatie kan plaatsvinden.

De geschatte samenstelling van dit reservoir heeft alle chemische kenmerken die we verwachten van de allervroegste korst die zich op de jonge Aarde vormde. Volgens geochemici is deze allervroegste huid van Moeder Aarde in een snel subductieproces van het oppervlak naar de bodem van de mantel gezakt. Het gebergte dat we daar nu tegenkomen vormt in dit model dus de begraafplaats voor de allervroegste korst. De afwijkende korst-achtige samenstelling kan uiteindelijk leiden tot het verschil in dichtheid tussen deze onderste laag en de rest van de mantel.

De verklaringen voor de afwijkende seismologische eigenschappen van de onderkant van de mantel uit de voorgaande paragrafen zijn gebaseerd op de veronderstelling dat de chemische samenstelling van dit gebied verschilt van de samenstelling van de rest van de mantel. Laboratoriumexperimenten hebben echter ook laten zien dat veranderingen in seismische eigenschappen veroorzaakt kunnen worden door

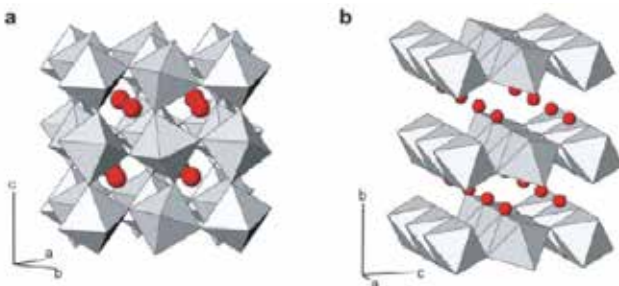
fasenovergangen in gesteente met een constante chemische samenstelling. Deze overgangen vinden plaats onder invloed van de stijging van druk en temperatuur met de diepte in de Aarde. Dergelijke faseovergangen gaan soms gepaard met een toename van het aantal zuurstofatomen waarmee positief geladen ionen in de kristalstructuur van mineralen omgeven zijn. Deze stijging zorgt ervoor dat de beschikbare ruimte in kristallen efficiënter wordt benut. De elementen komen per saldo dichter bij elkaar te zitten, waardoor het materiaal dichter wordt. De nieuwe 'hogedruk' kristalstructuur past zich zo als het ware aan de veranderde druk aan.

In 2004 slaagden twee Japanse onderzoeksgroepen er in om daadwerkelijk een faseovergang te bewerkstelligen in het mineraal perovskiet (het meest voorkomende mineraal in de mantel). De drukken en temperaturen waarbij die faseovergang plaatsvindt komen heel aardig overeen met de drukken rond de kern-mantel grens. Met enig gevoel voor drama wordt deze faseovergang ook wel 'de laatste faseovergang in de Aarde' genoemd, omdat er in de aarde geen silicaatmineralen voorkomen op diepten groter dan de kern-mantelgrens. Het nieuwe mineraal wordt postperovskiet genoemd.

In tegenstelling tot de situatie bij veel andere overgangen in de diepe Aarde wordt de faseovergang van perovskiet naar postperovskiet gekenmerkt door de manier waarop SiO_6 achtvlakken met elkaar verbonden zijn (zie Figuur 9). In postperovskiet zijn deze atoomgroepen in één richting via de ribben van de

achtvlakken met elkaar verbonden, terwijl ze in een andere richting alleen met de hoekpunten van achtvlakken aan elkaar vastzitten. In gewone perovskiet komt alleen de verbinding via hoekpunten voor.

Als gevolg hiervan heeft postperovskiet een duidelijk gelaagde structuur. Dit verschaft een mooie verklaring voor de richtingsafhankelijkheid van seismische golven in die



Figuur 9. Vergelijking tussen de kristalstructuren van de mineralen perovskiet (a) en postperovskiet (b). Magnesiumatomen (weergegeven als ballen) vullen de ruimte die tussen de grijze siliciumoctaëders overblijft.

geobserveerd wordt. Ook andere eigenschappen van postperovskiet kloppen als een bus: het heeft een hogere dichtheid dan gewone perovskiet (een verklaring voor de sprong in dichtheid bovenop de 'toppen' van het hooggebergte).

Hoewel we pas 10 jaar weten dat postperovskiet bestaat, is de overgang naar deze mineraalstructuur momenteel de meestgehoorde verklaring voor de eigenschappen van het kern-mantelgrens gebied, maar het is goed mogelijk dat in de nabije toekomst zal blijken dat alle drie de voorgestelde verklaringen voor de seismische eigenschappen op 2900 km diepte een significante bijdrage leveren.

Hoewel de combinatie van seismologie en experimentele aardwetenschappen zich momenteel nog vooral richt op fysische eigenschappen, wordt het ook langzamerhand mogelijk om een koppeling te maken met chemische eigenschappen. Zo wordt er in Amsterdam hard gewerkt aan het integreren van de warmteproductie in gesteenten (door natuurlijk radioactief verval van uranium, thorium en kalium) in modellen van de fysische eigenschappen van diepe gesteenten. Uiteindelijk zal het zo mogelijk worden om een gedetailleerd beeld te schetsen van de evolutie van het inwendige van de Aarde, en van de rol die dat inwendige speelt bij oppervlakteprocessen.

Scheurbuik. Sterven in de koude wereld van Spitsbergen.

Prof.dr. G.J.R. Maat

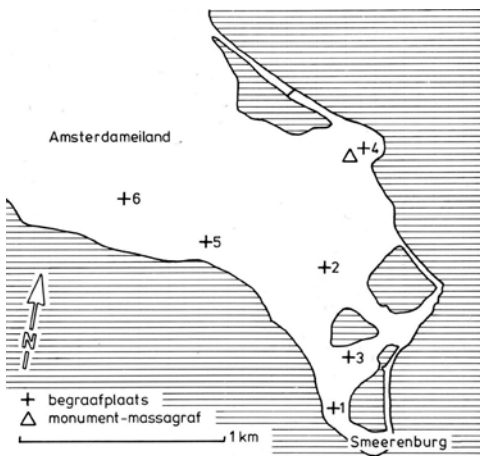
Anatomisch Laboratorium, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Inleiding en materiaal

In het kader van het Smeerenburg Project van het Arctisch Centrum van de Universiteit Groningen werd tijdens de Spitsbergen Expeditie 1980, die onder leiding stond van L. Hacquebord, door M.L.P. Hoogland en G.J.R. Maat op 16 juli 1980 een veldverkenning uitgevoerd op de landtong van Amsterdameiland. Dit eiland is gelegen op 79 graden noorderbreedte bij de noordwest hoek van de Spitsbergen Archipel. Op de landtong bevond zich tijdens de walvisvaartperiode een tijdelijke nederzetting, 'Smeerenburg' geheten, bestaande uit zeven stations met traankokerijen, houten 'tenten' en ander toebehoren. Deze werden alleen bemand tijdens de zomerperiode, wanneer de lokale wateren bevaarbaar waren. De veldverkenning had tot doel de graven op te sporen van de vele walvisvaarders

die tijdens de zomerse walvisjachten van de 17^{de} en 18^{de} eeuw waren omgekomen bij Spitsbergen en bij het pakijns dat zich van daar uitstrekt langs de vaste ijskap van de Noordpool tot in straat Davis bij Groenland. Na de toevallige ontdekking van de Spitsbergen Archipel tijdens de zoektocht van Willem Barentsz naar een vaarweg 'om de Noord' naar het verre Oosten in 1596-1997, werd het spek van het grote aantal walvissen dat zich daar bleek op te houden een aantrekkelijke bron van olie voor de 'industrie' in de Lage Landen.[1]

De hierboven genoemde veldverkenning op de derde dag na aankomst van de expeditie met het schip de Plancius resulteerde in de toevallige ontdekking van skeletmateriaal dat onder een moslaag verborgen lag buiten de bekende 'aangelegde' grafvelden (Figuur 1).[2] Na het vrij leggen van de begraving, bleek dat het hier ging om zeven oppervlakkige, zij aan zij gelegen, geïmproviseerde grafkistbodems met daarop de incomplete, deels gearticuleerde skeletresten van zeven personen (Figuur 2). De reconstructie van de lichaamshouding van de gestorvenen liet zien dat drie personen in een gestrekte houding, drie personen met de knieën opgetrokken en één persoon geknield lag (Figuur 3). De ligging van de persoon in omgekeerde richting in de kist zonder duidelijk hoofdeinde was ongetwijfeld het gevolg van desoriëntatie na een tussentijdse provisorische sneeuwbegraving (zie het geciteerde journaal aan het einde van deze paragraaf). Door de ligging van het gemeenschappelijke



Figuur 1

De ligging van de begraafplaatsen op de landtong van Amsterdameiland. Nummer 3 betreft het gezamenlijke graf van de zeven overwinteraars.

Lezing gehouden voor de Koninklijke Maatschappij
voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage op
20 januari 2014



Figuur 2

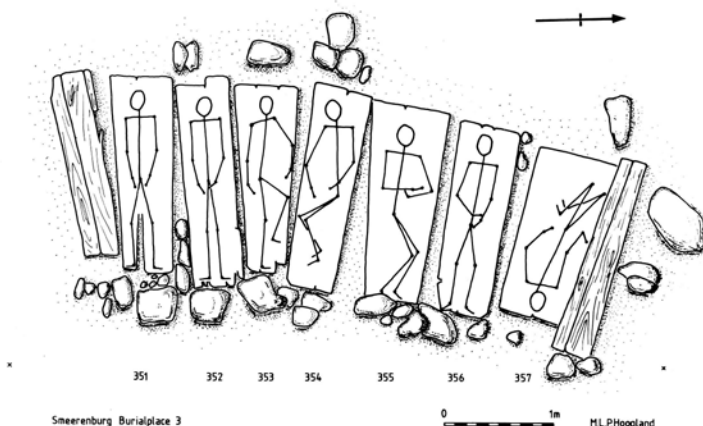
Het 'opgegraven' gezamenlijke graf van de zeven overwinteraars op Amsterdam eiland met daarop de incomplete, deels gearticuleerde skeletresten.

graf in een ten opzichte van de omgeving laag gelegen stuk terrein, bevonden de skeletdelen zich tijdens hun ontdekking in 'zomers' dooiwater. Rondom de groep kistbodems lagen een groot aantal rotsblokken die oorspronkelijk het gemeenschappelijk graf hadden afgedekt. Een dergelijke grafafdekking was toentertijd gebruikelijk en was

bedoeld als markering en als remedie tegen grafverstoring door ijsberen (zie het geciteerde journaal aan het einde van deze paragraaf).

Uit historische bronnen bleek dat de zo karakteristiek begraven personen niemand anders konden zijn dan de meermalen gezochte zeven overwinteraars die tijdens hun overwintering 1634-1635 waren omgekomen.[3] Twee eerdere pogingen om deze helden te vinden bleven vruchteloos: één in 1878 op initiatief van het 'Comité voor de IJszeevaart' tijdens de eerste tocht van de poolschoener Willem Barents ten behoeve van maritiem-meteorologische-, fysisch oceanografische-, en aardmagnetische waarnemingen in 1878,[4] en de tweede in 1906 op last van Koningin Wilhelmina door de Koninklijke Marine onder leiding van kapitein J.B. Snethlage met het pantserdekschip H.M. Friesland ten einde verdere verstoring van de graven van walvisvaarders te voorkómen.[5] Beide expedities lieten wel een gedenksteen achter op het monumentale door de mariniers van Snethlage opgerichte massagraf, waarin zij de inhoud van alle vindbare graven hadden bijeengebracht.

De mislukte overwintering van 1634-1635 op last van de Nederlandse 'Groenlantsche / Noordtsche



Figuur 3

Reconstructie van de lichaamshouding van de zeven overwinteraars aan de hand van skeletdelen die sinds het overlijden nog in anatomisch verband lagen.

Compagnie' was bedoeld om de nederzetting Smeerenburg in het voorjaar van 1635 tegen rivalen (in de eerste plaats de Engelsen) te beschermen. Een jaar eerder was, van twee tegelijkertijd aangevallen eerste overwinteringspogingen, de ene op het eiland Jan Mayen fataal verlopen, doch de andere op Smeerenburg geslaagd.[6] De walvisvaarders van deze laatste overwintering hadden kans gezien om een voorraad 'salaet' (lokaal geplukt klein formaat lepelblad) en diverse (pool-)vossen te bemachtigen. Beide bevatten vitamine C tegen het ontstaan van scheurbuik.

In het voorjaar van 1635 werden de zeven overwinteraars door de bemanningen van de nieuw aangekomen walvisvaardersvloot in de houten tent van de stad Middelburg dood, bevroren en met hun journaal aangetroffen in dezelfde lichaamshouding waarin zij werden teruggevonden bij de opgraving van 1980.[7] De in de 17^{de} eeuw uitgegeven (ver-)kort(e) tekst van het journaal en de beschrijving van wat de nieuw aangekomen walvisvaarders aantreffen in het voorjaar van 1635, verhalen van het gruwelijk lijden dat de overwinteraars hadden doorstaan.[8] Een hele reeks van opmerkingen in het journaal geeft aan waardoor de overwinteraars zijn overleden. De belangrijkste zijn:

'Den 11 September (1634) gingen de schepen van daer naar Patria. (Wij) zochten oock vlijtigh na groente (lepelblad), reen, vossen of beeren, maer konden (die) niet bekomen'.

'Den 24 November begost de scheurbuyck sich onder haer te openbaren'.

'Den 2 December nam Claes Florisz een dranck in tegen de scheurbuyck'.

'(Den) 24 dito (december) ..., want niemant van haer allen was sonder pijn'.

'Den 14 January, 1635 sturf Adriaen lansz van Delft ...'.

'Den 15 dito (januari) sturf Fetje Ottes'.

'Den 17 dito, sturf Cornelis Thijsz ...'.

'Den 7 February ...want (zij) konden de eene voet voor de ander niet setten, noch geen broot bijten, hadden vreeselijcke pijn in de leden en 't lijf, en hoe quader weer hoe slimmer; d' een spoog bloet, 'd ander loste bloet door de stoelgang, ...'.

'Den 26 (februari) zijnde de laetste dag dat sy geschreven hebben, ...wy bidden Godt met gevouwen handen, dat hy ons uit dese benaude werelt verlossen wil, alst hem belieft so sijn wy gereet, want wy mogen het dus niet langer harden sonder eten of vyer, en wy kunnen malkander niet helpen, elk moet sijn eygen last dragen'.

Tenslotte uit het commentaar van de vinders na de winter van 1634-1635: *'sy maekten kisten, tot de vier, en begroeven haer nevens de andere drie in 't sneeu; maer naderhant doen 't sneeu begon te smelten, en 't lant begost bloet te komen, begroeven sy se met aerde, 't beste dat sy konden, alle seven aen malkanders sijde, leyden steenen op haer kisten, omdat sy van 't wilt (ijsberen) niet verscheurt souden worden, naderhant isser geen meer volck op Spitsberghen gebleven'.*

De ziektekundige afwijkingen door scheurbuik die in 1980 aan de skeletresten van de overwinteraars werden aangetroffen waren identiek aan de afwijkingen gevonden bij 39 van de 50 walvisvaardersskeletten, die een maand later, op hoger terrein van het nabijgelegen eiland, voor reconstructie van de lichaamshouding van de gestorvenen werden opgegraven.

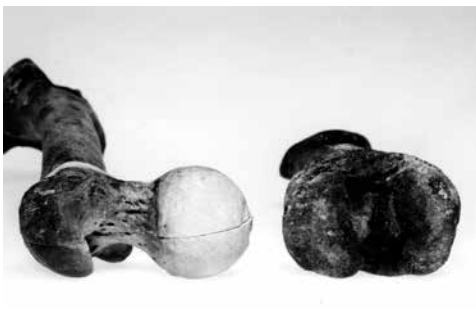
Onderzoeksmethoden en bevindingen

Op het eiland Zeeuwse Uytkiijk werden, afgezien van tien over het eiland verspreid liggende enkelgraven, in het 'centrale' grafveld 50 van de 185 met rotsblokken overdekte graven geopend, geïnspecteerd en voor diepgaander onderzoek meegenomen naar het Anatomisch Laboratorium van de Universiteit Leiden.[9] Bij alle onderzochte personen werden het geslacht en de geschatte leeftijd bij overlijden conform Europese standaarden vastgesteld.[10] Er werden allerlei niet-dodelijke ziektekundige afwijkingen vastgesteld zoals botbreuken, gewrichtsslijtage en aangeboren anomalieën. Bovendien hadden 39 van de 50 mannen actieve scheurbuik op het moment van overlijden. Eén man bleek meerdere malen van scheurbuik hersteld te zijn, doch was uiteindelijk aan een andere aandoening overleden.

De kenmerken van actieve scheurbuik aan de skeletten waren goed geconserveerd door het polaire klimaat en door de droogte in de graven ten gevolge van de relatief hoge en hellende ligging van het grafveld. Zij bestonden uit zwarte verkleuringen op de botten die het gevolg waren van bloedingen in gewrichtsholten (Figuur 4), bloedingen onder het beenvlies van de pijpbeenderen nabij de gewrichtsuitenden (Figuur 5) en bloedingen in de tandkassen. Deze verkleuringen kwamen het meest voor op de volgende plaatsen:

- symmetrisch in de enkel-, knie- en heupgewrichten, respectievelijk bij 39, 39 en 28 personen,
- veelal asymmetrisch in de schouder-, elleboog- en polsgewrichten,
- symmetrisch rond lengtescheuren in de schachten van kuit-, scheen- en dijbeenderen, respectievelijk bij 18, 16 en 7 personen,
- veelal asymmetrisch rond lengtescheuren in opperarm-, spaak- en ellepijpbeenderen.

Dat de zwarte verkleuringen van bloedingen afkomstig waren kon lichtmicroscopisch worden vastgesteld door immuno-enzymatische kleuring van gedenatureerde hemoglobineresten. Hemoglobine, een eiwit dat ijzer bevat, is de substantie in rode bloedcellen die verantwoordelijk



Figuur 4

Linker kniegewricht en bijbehorend heupgewricht van een op het eiland Zeeuwse Uykjick begraven walvisvaarder. De zwarte verkleuring van het linker kniegewricht is het gevolg van een gewrichtsbloeding. Ter vergelijking: het linker heupgewricht vertoont geen afwijking.

is voor het vervoer van zuurstof dat door de longen is opgenomen uit de ingeademde lucht naar de rest van het lichaam.[11] In het geval van de walvisvaarder, die van scheurbuik was genezen, waren de bloedingen op de pijpbeenderen van de benen lang vóór zijn dood vervangen door vierlagig 'kruimig' botweefsel. De vier lagen vertegenwoordigden het aantal keren dat de man tijdens zijn leven van scheurbuik was genezen. Microscopisch bleken de lagen naarmate zij dieper gelegen waren steeds minder ijzer afkomstig uit hemoglobine te bevatten, omdat uit oudere lagen meer ijzer voor hergebruik binnen het lichaam was gemobiliseerd.

Voor een gedetailleerdere beschrijving van de onderzoeksmethoden en bevindingen wordt verwezen naar een overzichtsartikel uit 2004.[12]



Figuur 5

Distale deel van het rechter scheenbeen van een op het eiland Zeeuwse Uykjick begraven walvisvaarder. Botscheur met bijbehorende zwarte verkleuring door een bloeding die oorspronkelijk onder het beenvlies was gelegen.

Bespreking

Een tekort aan vitamine C uit groenten en fruit leidt ook bij Europese gemeenschappen, die vergeleken met vele andere gemeenschappen een relatief lage genetische 'vatbaarheid' hebben voor scheurbuik, tot de synthese van fragiel collageen.[13] Het eiwit collageen is de voornaamste bouwstof van bloedvaatwanden, botten, pezen en bevestigingsstructuren van tandwortels in tandkassen. Aldus verzwakte vaatwanden lopen een sterk verhoogd risico om te scheuren, met grote bloedingen als gevolg (onder de huid, langs de pijpbeenderen, in de gewrichtsholten, enz.). In ernstige gevallen leidt de accumulatie van veel bloed dat op deze wijze aan de bloedcirculatie wordt onttrokken, tot de dood door een hartstilstand. Evenzo zullen botten bij overbelasting scheurtjes ontwikkelen daar waar de botwand het dunst is. Dat is nabij de gewrichtsuit-einden, de metafysen. In de onderste extremiteiten, de benen, gebeurt dit vooral symmetrisch, omdat die door het lichaamsgewicht continu symmetrisch worden belast. Door deze scheurtjes kan het beenmergbloed uit de verzwakte en beschadigde vaten gemakkelijk opwellen en het beenvlies oplichten, omdat ook dit laatste weer met hetzelfde fragiele collageen vastzit. Onder het beenvlies blijven de bloedingen zitten totdat vitamine C beschikbaar komt om het botweefsel te herstellen en de bloedingen op te ruimen. Komt vitamine C slechts spaarzaam ter beschikking en vertraagt daardoor de genezing, dan wordt de bloeding omgezet in een 'kruimige' laag botweefsel op het oorspronkelijke buitenoppervlak van de beenderen.

Het ontstaan en genezen van dergelijke scheurbuikafwijkingen werd proefondervindelijk vastgesteld en beschreven door Kodicek en Murray in 1943 bij cavia's, het enige zoogdier dat zoals de mens zelf geen vitamine C kan aanmaken.[14] Vanzelfsprekend zullen, zoals bij de pijpbeenderen, het vooral de gewrichten in de benen zijn waar symmetrische gewrichtsbloedingen ontstaan. Ook de tanden, die immers door middel van collageen bevattende bindweefselvezels in de benige tandkassen op hun plaats worden gehouden, kunnen losraken. Daarbij komt dat het tandvlees, bestaande

uit een oppervlakkig mondslijmvlies met daaronder veel collageen bevattend bindweefsel en bloedvaten, door de harde scheepskost makkelijk wordt beschadigd met mondbloedingen als gevolg. De overvloedig aanwezige micro-organismen in de mond zorgen vervolgens voor gezwollen en afstervend tandvlees, het klassieke scheurbuiksymptoom. Naar aanleiding van de sterfte door scheurbuik onder Duitse soldaten aan het front in de Roemeense Karpaten tijdens de Eerste Wereldoorlog, maakten Aschoff en Koch in 1919 een degelijke beschrijving van de ante- en postmortem scheurbuikafwijkingen, geïllustreerd met zwart-wit foto's en gekleurde lithografieën.[15] Ook toentertijd werd de pathogenese van deze ziekte nog steeds niet begrepen, zoals blijkt uit het boek uit 1919.

Waarom ontwikkelden de zeven overwinteraars al tweeëneenhalve maand na achtergelaten te zijn op Spitsbergen scheurbuik? En waarom hielp de ingenomen scheurbuikdrank niet? Onder andere uit het werk van Hirsch uit 1860 weten we dat het indertijd niet ongewoon was dat scheurbuik als volksziekte aan het einde van de winter of in het vroege voorjaar, vóór het ter beschikking komen van verse groenten en fruit, in de kustlanden langs de Noordzee uitbrak.[16] Verder is bekend dat vloten van de Verenigde Oost-Indische Compagnie die met een verre bestemming met Pasen uitvoeren (eveneens vóór het ter beschikking komen van verse groenten en fruit), harder door de scheurbuik werden getroffen dan de vloten die met Kerstmis uitvoeren.[17] Het is begrijpelijk dat de bemanning van de walvisvaart vloot, die jaar na jaar in het vroege voorjaar uitvoer om in de 'ijsvrije' wateren van de 'winterse' poolstreken te kunnen vissen en elk jaar terugkeerde naar het inmiddels weer 'winterse' Patria, een ernstig tekort aan vitamine C opbouwde en dus een groot risico liep om na korte tijd scheurbuik te krijgen.[18] Al in de 16^{de} en 17^{de} eeuw werd door apothekers en geneesheren in de Lage Landen de inname gepropageerd van verse groenten en fruit, onder andere van lepelblad ('scurvy grass'), beekpunge, mierikswortel en sinaasappelen, als remedie tegen scheurbuik.[19]

Reeds in de 16^{de} eeuw waren er voor op reis (anti-)scheurbuikdranken te koop. Zo beval onder andere de geneeskundige Pieter van Foreest 'onze scheurbuikstroop, syrupus sceletyrbicus noster' aan.[20] Dit bevatte sap van beekpunge en lepelblad met suiker. Doch al deze preparaten bevatten na bereiding door middel van drogen, koken in koperen ketels en destilleren ten gevolge van de bijkomende oxidatie geen werkzaam vitamine C (ascorbinezuur) meer. Terugkijkend zal overwinteraar Claes Florisz op twee december 1634 (zie het geciteerde journal aan het einde van de paragraaf Inleiding en Materiaal) dus weinig baat hebben gehad van het innemen van zijn 'dranck tegen de scheurbuyck'. De Engelse scheepschirurgijn James Lind toonde in 1747 de preventieve werking van limoenen aan,[21] doch vond tientallen jaren geen gehoor bij de Engelse admiraliteit. Uiteindelijk zou het de Zeeuw Paulus de Wind zijn die als eerste het scheurbuikprobleem voor de Nederlandse scheepsbemanningen oploste doordat hij in 1760 een Nederlandse vertaling van (én een belangrijke verbetering op) het werk van Lind had gemaakt. De Wind beval aan om heilzame en goed in vaten bewaarbare zuurkool op reis mee te nemen.[22] Nadat aan het einde van de 18^{de} eeuw bovendien de vitamine C rijke aardappel volksvoedsel werd, was voor een ieder de kwelling voorbij. Pas in 1932 bewezen J.L. Svirebely en A. Szent-Györgyi dat het genezend effect op scheurbuik van ascorbinezuur (vitamine C) afkomstig is.[23]

Tenslotte, waarom werd het gemeenschappelijke graf van de zeven overwinteraars niet eerder, maar pas in 1980, gevonden? De beroemde wereldatlas van Blaeu uit 1664, die 29 jaar na de beruchte overwintering van 1634-1635 werd gedrukt, bevat behalve een kaart van de Spitsbergen archipel ook een verkorte weergave van het overwinteringsverhaal. Daarbij wordt ten aanzien van de zeven slachtoffers vermeld dat: 'Hare lichamen, meer dan twintig jaren begraven, zijn soo versch en geheel, als of de ziel dar geen uur uyt geweest had; soo vrij is dit overkoude gewest van alle verderffenis en verrotting'.[24] De verslaglegger voor de atlas geeft hier weer wat in de jaren na de begraving van de overwinteraars door

bezoekers van Amsterdamseiland werd waargenomen. Kennelijk werd af en toe een kijkje genomen naar hoe de 'maten' er bij lagen. Daarmee werd de ontmanteling van het met rotsblokken afgedekte gezamenlijke graf ingezet en was het eeuwen later, nadat er ook nog eens mos overheen was gegroeid, niet meer herkenbaar in het landschap.

Dankbetuiging:

L. Hacquebord, expeditieleider.

M.L.P. Hoogland, archeoloog.

Referenties

- [1] J.R. Bruijn. *From minor to major concern: entrepreneurs in the 17th century Dutch whaling*. In: A.G.F. van Holk, H.K. s'Jacob and A.A.H.J. Temmingh. *Early European Exploration of the Northern Atlantic 800-1700*. Arctic Centre, University of Groningen. 43-54, 1981.
- [2] G.J.R. Maat. *Human remains at the Dutch whaling stations on Spitsbergen. A physical anthropological study*. In: A.G.F. van Holk, H.K. s'Jacob and A.A.H.J. Temmingh. *Early European Exploration of the Northern Atlantic 800-1700*. Arctic Centre, University of Groningen. 153-201, 1981.
- [3] 'Kort Journael, van seven persoonen die op Spitsbergen, in het overwinteren, gestorven zijn, anno 1634. By Gillis Joosten Seaghaman, in de Nieuwe street / Ordinaris Drucker van de Journalen der Zee- en Lande Reysen, 't Amsterdam, Gedruckt. In: S.P. l'Honoré Naber. *Walvisvaarten, overwinteringen en jachtbedrijven in het hoge noorden, 1633-1635*. Oosthoek's Uitgeversmaatschappij, Utrecht, 1930.
- [4] W.F.J. Mörzer Bruins. *De eerste tocht van de Willem Barents naar de Noordelijke IJszee 1878. De dagboeken van Antonius de Bruijne en Bastiaan Gerardus Baljé. Inleiding en Annotatie*. Deel 1. De Walburg Pers, Zutphen, 1985.
- [5] J.B. Snethlage. *Reisrapport: de Friesland. d) oefentocht in de Noordzee en de Noordelijke IJszee*. In: *Jaarboek van de Koninklijke Marine 1905-1906*. De Gebroeders van Cleef, 's-Gravehage, 62-66, 1907.

- [6] 'Iovrnael ofte voyagie van de Groenlantsvaerders. Nameelijck van de seven matroosen die op het eylandt (Jan Mayen) ghebleven zijn om te overwinteren ende met de doodt betaelt hebben'. Alsook: 'Journael gehouden by seven matroosen, aen't landt van Spisbergen, in de Mauritsius-Bay gelegen op de noorderbreete van 80 graden 3 minut. 't Zedert het vertrek van de visschery-scheepen der geoctroyeerde Noordsche Compagnie uyt Nederlant, zijnde den 30 augusty 1633 tot de weder-komste der genaemde schepen den 27 mey 1634'. In: S.P. l'Honoré Naber. *Walvisvaarten, overwinteringen en jachtbedrijven in het hoge noorden, 1633-1635*. Oosthoek's Uitgeversmaatschappij, Utrecht, 1930.
- [7] G.J.R. Maat, 1981.
- [8] 'Kort Journael, van seven personen die op Spitsbergen, in het overwinteren, gestorven zijn, anno 1634. By Gillis Joosten Seaghman, in de Nieuwe street / Ordinaris Drucker van de Journalen der Zee- en Lande Reysen, 't Amsterdam, Gedruckt. In: S.P. l'Honoré Naber. *Walvisvaarten, overwinteringen en jachtbedrijven in het hoge noorden, 1633-1635*. Oosthoek's Uitgeversmaatschappij, Utrecht, 1930.
- [9] G.J.R. Maat, 1981.
- [10] Workshop of European Anthropologists. *Recommendations for age and sex diagnosis of skeletons*. *Journal of Human Evolution* 9: 517-549, 1980.
- [11] G.J.R. Maat en H.T. Uytterschaut. *Microscopic observations on scurvy in Dutch whalers buried at Spitsbergen*. In: V. Capecchi en E. Rabino Massa. *Proceedings of the Palaeopathology Association in Sienna*. Sienna University Press, Sienna: 211-218, 1984.
- [12] G.J.R. Maat. *Scurvy in adults and youngsters: the Dutch experience. A review of the history and pathology of a disregarded disease*. *International Journal of Osteoarchaeology* 14: 77-81, 2004.
- [13] J.R. Delanghe, M.R. Langlois, M.L. de Buyzere en M.A. Torck. *Vitamin C deficiency and scurvy are not only a dietary problem but are codetermined by the haptoglobin polymorphism*. *Clinical Chemistry* 53: 1397-1400, 2007.
- [14] E. Kodicek and F. Murray. *Influence of a prolonged partial deficiency of vitamin C on the recovery of guinea pigs from injury to bones and muscles*. *Nature* 151: 395-396, 1943.
- [15] L. Aschoff und W. Koch. *Skorbut, eine pathologisch-anatomische Studie*. Gustav Fischer Verlag, Jena, 1919.
- [16] A. Hirsch. *Handbuch der historisch-geographischen Pathologie*. Ferdinan Enke, Erlangen, 1860.
- M.A. van Aniel. *Scheurbuik als Nederlandse volksziekte*. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 71: 610-622, 1927.
- [17] P. de Wind. *Middelen ter bewaring van de gezondheid op d' oorlog's schepen; met aanmerkingen en eene verhandeling der voornaamste ziekten op de oost-Indische schepen der Verenigde Nederlanden verm*. Door Paulus de Wind. 2^{de} druk, Pieter Gillissen, drukker van de O.I.Cie., Middelburg, 1764 (1^{ste} druk, Louis Taillefert, Dz, Middelburg 1760). Het betreft hier een vertaling van, en commentaar op J. Lind. *A treatise of the scurvy in three parts containing an inquiry into the nature, causes, and cure of that disease together with a critical and chronological view of what has been published on the subject*. (1ste druk, Sands, Murray and Cochran, Edinburgh, 1753).
- [18] G.J.R. Maat. *Scheurbuik, De nieuwe ziekte die pleegt te heerschen op de schepen der Hollanders, Bataven of Westfriezen*. In: Blussé, L. en Ooms, I.. *Kennis en Compagnie. De Verenigde Oost-Indische Compagnie en de moderne wetenschap*. Balans, Amsterdam, 117-123, 2002.
- [19] P. van Foreest. *Brief uit 1558: Over de herkenning en de genezing van scheurbuik, als een voorbeeld van andere ziekten aan Jordanus en Adam van Foreest, die zich op de geneeskunst hebben toegelegd*. In: *Observationum et curationum Tomo II, Libro XIX, Observ. XI*. Rothomagi, 1653.
- R. Dodoneus. *Medicinalium observationum exempla rara, recognita et aucta. Apud maternum Cholinum, Coloniae*, 1581.
- J. Wier. *Artzney-Buch. Von etlichen bisz an her onbekandten und unbeschriebene Kranckheiten, als da sind der Schurbauch, Varen, oder lauffende Varen, Pestilentzische Pleurisis und Brustkranckheit u.s.w.*. Bassee, franckfurt am Mayn, 1580.
- F. van der Mye. *De morbis et symptomatibus popularibus Bredanis tempore obsidionis, et eorum immutationibus pro anni victuq. Diversitate, deque medicamentis, in summa rerum inopia adhibitis*. Tractatus II. Antverpia, 1627.
- J. van Beverwyck. *Van de Blaauw-schuyt, de eygene en de gemene sieckte van Hollandt, Zelandt, Vrieslandt etc. met de eygene ende gemeene kruiden aldaar wassende te genezen*. Hendrick van Esch, Tot Dordrecht, 1642.

[20] P. van Foreest, 1558.

[21] J. Lind. *A treatise of the scurvy in three parts containing an inquiry into the nature, causes, and cure of that disease together with a critical and chronological view of what has been published on the subject.* (1ste druk, Sands, Murray and Cochran, Edinburgh, 1753).

[22] P. de Wind, 1760.

[23] J.L. Svirbely en A. Szent-Györgyi. *Hexuronic acid as the antiscorbutic factor.* *Nature* 129: 576, 1932.

[24] J. Blaeu. *Grooten Atlas oft Wereltbeschrijving.* Eerste deel. Joan Blaeu, Amsterdam, 1664.

Mens en robot in beweging

Prof.dr.ir. H. van der Kooij

Biomechanical Engineering, Technische Universiteit Delft en Universiteit Twente

Eerst gaan we kijken hoe u en ik bewegen: wat maakt de mens speciaal, hoe slim is ons lichaam, hoe verloopt de optimale aansturing van bewegingen? Een ongeluk of ziekte kan tot gevolg hebben dat we beperkt worden in onze bewegingen. We kunnen niet meer onze handen gebruiken of lopen. Robots kunnen ons helpen om weer te leren bewegen of blijvende ondersteuning bieden bij het maken van bewegingen. Graag vertel ik u op welke wijze dit kan: welke aanpak heeft het beste effect op het herstel, welke robots zijn er, hoe weten we eigenlijk wat de oorzaken van bewegingsbeperkingen zijn?

Begrijpen wat de mens beweegt

Mens is onovertroffen in aanpassen en leren

Een robot die elke morgen de koeien melkt, die onderdelen van een auto nauwkeurig in elkaar last of die met grote snelheid producten inpakt. Robots overtreffen mensen als het gaat om het nauwkeurig en zeer snel uitvoeren van bewegingen. Bij deze succesvolle toepassingen is de omgeving waarin de robot opereert goed afgebakend en gedefinieerd. De robots zijn geprogrammeerd om een specifieke taak in een bekende omgeving uit te voeren. Zij zijn dan ook vaak hulpeloos in situaties waarmee zij onbekend zijn. De mens heeft daarentegen wel het vermogen om zich continu aan te passen aan veranderingen in situaties door 'trial' en 'error'. Hij is hierdoor uitstekend in staat om nieuwe bewegingen te leren. Het zal dus nog wel even duren voordat een robot de vaatwasser in- en uitruimt of dat je met een robot een uitdagend partijtje voetbal kunt spelen.

Zenuwstelsel en spieren maken het verschil

Waarom kan een computer inmiddels beter schaken dan de mens, maar maakt een robot geen schijn van kans in een tenniswedstrijd tegen Roger Federer? Is dat alleen te danken aan ons brein of spelen er ook andere factoren een rol? Het is zeker zo dat onze hersenen vergeleken met een computer een wonder van efficiëntie zijn. Een supercomputer wint inmiddels van de wereldkampioen schaken, omdat deze beter is in het snel en exact uitrekenen van alle mogelijke combinaties op basis van beschikbare informatie. Hij gebruikt hiervoor echter wel 60.000 keer zoveel energie als de mens. Ons brein blijft echter onovertroffen als het gaat om het coördineren van bewegingen op basis van zintuiglijke informatie in een snel veranderende omgeving, zoals bij het spelen van een partijtje tennis het geval is. Het zijn echter niet alleen onze hersenen die het verschil maken. Er zit namelijk ook een zekere intelligentie in onze spieren en ruggenmerg.

Aansturing vanuit het ruggenmerg

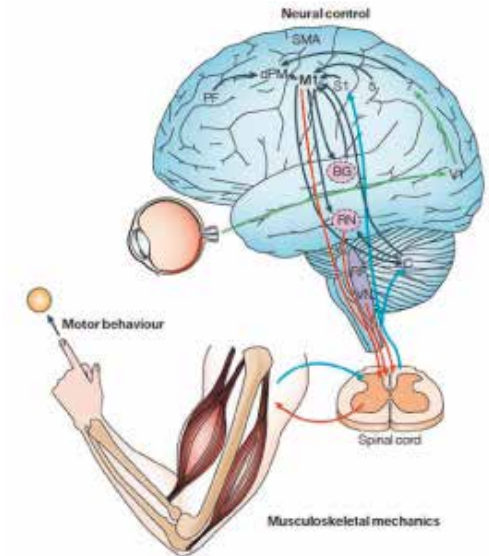
Het centrale zenuwstelsel bestaat uit de hersenen en het ruggenmerg. Het ruggenmerg ligt in het kanaal van onze wervelkolom. Het geeft signalen door van onze zintuigen naar de hersenen en van onze hersenen naar onze spieren. De zenuwcellen in het ruggenmerg zijn echter ook in staat om zonder directe tussenkomst van de hersenen een beweging te activeren. Als we een hete pan vastpakken of met onze blote voet in glas trappen dan trekken we razendsnel onze ledematen terug.

Lezing gehouden voor de Koninklijke Maatschappij
voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage op
3 februari 2014.

Hiermee voorkomen we (verder) lichamelijk letsel. Dit is een voorbeeld van een reflex. In het algemeen passen de reflexen zich aan de taak en de omgeving aan [1]. Een groot voordeel van een reflex is dat deze veel sneller verloopt dan een reactie via de hersenen. De hersenen controleren bij een reflex dus niet direct de beweging. Zij zijn echter wel in staat om deze reflexen te veranderen, door beïnvloeding van de zenuwcellen in het ruggenmerg. Denk bijvoorbeeld aan het lopen op hete kolen als Emiel Ratelband hier om vraagt. Hierbij onderdrukken de hersenen de normale terugtrek reflex. Naast reflexen kunnen netwerken van zenuwcellen in het ruggenmerg ook complexe bewegingspatronen genereren, de centrale patroon generators. Bij katten, vissen, amfibieën en vogels is het bijvoorbeeld bekend dat deze centrale patroon generators de bewegingen van de ledematen tijdens het lopen, zwemmen en vliegen regelen. Over de exacte rol van deze patroon generators bij mensen bestaat nog veel onduidelijkheid.

Spierkracht is nodig om te bewegen

Spieler leveren echter niet alleen een kracht. Ze hebben ook een aantal andere eigenschappen, die ons voordelen bieden bij het bewegen. Zo zijn spieren en pezen elastisch. Ze werken als een soort schokbreker. Wel eens per ongeluk tegen een glazen deur op gelopen? Onze spieren vangen de klap grotendeels op. De veerwerking van de spieren maakt het ook mogelijk om een gewricht te stabiliseren. Een schok wordt dan opgevangen en gecorrigeerd zonder tussenkomst van ons zenuwstelsel. Mensen kunnen hun spieren en daarmee het gewricht stijver maken, door de buigende en strekkende spieren rond een gewricht, zoals de knie, tegelijkertijd aan te spannen. De elastische eigenschappen van de spier maken het ook mogelijk om er energie in op te slaan. Deze kan dan zeer snel vrij komen bij het maken van explosieve bewegingen, zoals het trekken van een sprintje. De elasticiteit van de spieren maakt ook dat wij minder snel en nauwkeurig kunnen bewegen dan voor een robot mogelijk is. De motoren van een robot zijn immers stijf. De krachten die robots uitoefenen



Figuur 1: Het spierskelet systeem bestaat uit spieren verbonden aan het skelet. De relatie tussen spieractiviteit en bewegingen wordt beïnvloed door de biomechanische eigenschappen van spieren en ledematen. Het centrale zenuwstelsel is hiërarchisch georganiseerd en bestaat uit het ruggenmerg, de hersenstam, en de cortex. Het ruggenmerg (laagste niveau) bestaat uit tienduizenden zenuwcellen, waaronder motor neuronen die de spieren activeren en inter neuronen die sensorisch informatie van huidsensoren, spieren en gewrichten integreren met informatie uit de hersenstam en cortex. Het ruggenmerg is verantwoordelijk voor reflexen en basale bewegingspatronen. Op het tweede niveau zijn er gebieden in de hersenstam zoals de vestibulaire kernen (VN) die het gedrag van ruggenmerg kunnen beïnvloeden en een rol spelen in de balanshandhaving. Het hoogste niveau bestaat uit de cerebrale cortex. Verschillende motorische (rode lijnen) en sensorische zenuwbanen (blauwe lijnen) verbinden de spieren, het ruggenmerg en verschillende gebieden in de hersenstam en cortex (plaatje uit [2]).

kunnen heel hoog worden. Door de stijfheid van de motoren kunnen zij hun omgeving of zichzelf dan flink beschadigen.

Een andere eigenschap van spieren is dat zij dikwijls meer dan één gewricht kruisen. Hierdoor

resulteert de kracht van één spier in de beweging van meerdere gewrichten. Een mooi voorbeeld is de hand, waarbij spieren meerdere vingerkootjes overspannen. Het is dus niet mogelijk om elk kootje afzonderlijk aan te sturen. Voor het pakken van een voorwerp, zoals een beker, is dit ook helemaal niet nodig. De hand vormt zich vanzelf rond de beker. De aanspanning van de spier resulteert in een kracht rond alle vingerkootjes, waardoor een sluitende beweging van de vingers rond het voorwerp gemaakt wordt.

Bovengenoemde eigenschappen van de spier zorgen ervoor dat niet alle bewegingen van de verschillende gewrichten en ledematen afzonderlijk en direct aangestuurd hoeven te worden door ons zenuwstelsel.

Zintuigen

Onze zintuigen geven ons informatie over wat er in onze omgeving en in ons lichaam gebeurt. De informatie wordt via de sensorische zenuwcellen doorgegeven aan ons centrale zenuwstelsel. De zintuigen die vooral van belang zijn bij het maken van bewegingen zijn het gezichtsvermogen, de proprioceptie, de evenwichtszin en de tastzin. Van het bestaan en belang van onze ogen zijn we ons bewust. De andere zintuigen zijn vaak een stuk onbekender voor ons.

Onze ogen gebruiken we continu tijdens het plannen en uitvoeren van bewegingen. We pakken een boek of ontwijken een rijdende auto. Door te kijken bepalen we de plaats van de objecten. Vervolgens gebruiken we ons gezichtsvermogen voor de uitvoering van de beweging en de eventuele correctie bij afwijkingen van de geplande uitvoering van de beweging. Ook zetten we onze ogen in om de oriëntatie en beweging van ons lichaam te bepalen. Dit is belangrijk voor onze evenwichtshandhaving. Wat is de positie van ons lichaam, waar bevinden de verschillende lichaamsdelen zich en hoe bewegen ze ten opzichte van elkaar? De spierspoeltjes in de skeletspieren meten de lengte en uitrek snelheid van de spier. Door middel van de Golgi tendonorganen in de pezen weten we hoeveel spierkracht geleverd wordt. We zien het belang van dit zintuig

als we kijken naar mensen die hun proprioceptie verloren hebben. Zij weten alleen door te kijken naar hun lichaamsdelen waar deze zich bevinden. Onze visuele waarneming werkt echter met twee tot drie maal grotere tijdsvertragingen dan onze proprioceptie. Hierdoor kan men zonder proprioceptie meestal alleen nog maar langzaam bewegen en is staan en lopen niet meer mogelijk.

In het binnenoor ligt het evenwichtsorgaan. De halfcirkelvormige kanalen detecteren de snelheid van het hoofd en otolieten zijn gevoelig voor de versnellingen van het hoofd en voor de zwaartekracht. Het evenwichtsorgaan is, zoals de naam al suggereert, belangrijk bij het handhaven van het evenwicht. Toch kunnen mensen zonder dit orgaan nog prima staan en lopen. Als zij tenminste hun ogen open hebben of de ondergrond vlak is. Dit komt omdat niet alleen het evenwichtsorgaan maar ook visuele en proprioceptieve informatie gebruikt wordt om het evenwicht te bewaren. De evenwichtsorganen spelen ook een belangrijke rol in de aansturing van de ogen. Zij zorgen ervoor dat wanneer het hoofd beweegt, de ogen niet meebewegen waardoor we scherp kunnen blijven zien.

Onze huid zit vol met druk- en tast receptoren. Voor het aansturen van bewegingen is de tastzin belangrijk, omdat deze het zenuwstelsel informeert wanneer we iets aanraken of iets uit onze handen glipt. Vergeleken met de proprioceptie en evenwichtszin is de tastzin wel trager in het doorgeven van deze informatie.

Er worden tal van beslissingen genomen bij bewegen. Een aantal voorbeelden: beweeg je langzaam of snel, leg je de weg recht of gebogen af, welke spieren activeer je. Bewegen is een proces met veel onzekerheden waarbij je op basis van informatie van je zintuigen de beweging voortdurend bijstuurt. Helaas is deze informatie van de zintuigen niet perfect en zijn er aanzienlijke tijdsvertragingen in de sensorische informatie die het zenuwstelsel ontvangt en in de signalen die de hersenen naar de spieren sturen. Tijdsvertragingen in robots zijn vele malen kleiner. Ook kunnen de sensoren, zoals hoekopnemers, gyroscopen en versnellingsmeters in robots preciezer zijn dan de menselijke zintuigen.

Robots kunnen hierdoor veel nauwkeuriger en sneller bewegingen maken dan mensen.

Optimale aansturing van beweging

Onze hersenen kunnen kiezen uit tal van mogelijkheden om een beweging uit te voeren. Toch zien we vaak dat verschillende mensen een beweging op dezelfde manier uitvoeren. Hoe komt dat? Het blijkt dat onze hersenen in staat zijn om een optimale aansturing te vinden voor de uitvoering van een beweging en dat deze optimale aansturing resulteert in een optimale stereotype beweging [2-7]. Maar wat bepaalt optimaal is?

De taak bepaalt wat de optimale aansturing is, zoals uit het volgende voorbeeld blijkt. Een wandelaar van de Nijmeegse Vierdaagse wil zo weinig mogelijk energie gebruiken om zo lang mogelijk te kunnen lopen. Een sprinter op de Olympische Spelen wil daarentegen een maximale hoeveelheid energie leveren in korte tijd om z'n afstand zo snel mogelijk af te leggen. In het algemeen zoeken de hersenen naar een oplossing die de taak zo goed mogelijk uitvoert en die tegelijkertijd zo weinig mogelijk energie kost.

Naast de soort taak bepalen ook andere factoren de optimale aansturing, zoals de aanwezigheid van onverwachte externe verstoringen. Als je bijvoorbeeld loopt op een boot of in een rijdende trein, pas je je lopen aan. Je zet je benen wat wijder neer waardoor je stabiel wordt en je zult je antagonistische spiergroepen wat meer co-activeren, waardoor je gewrichten stijver en daarmee stabiel worden. Beide strategieën kosten echter wel meer energie. Soms kun je ook oplossingen kiezen die geen extra energie kosten om de verstoring te compenseren. Als je bijvoorbeeld rechtop wilt blijven staan in een zware storm, is het beter om een beetje naar voren te leunen. Normaal gesproken zou je dan vallen, maar de kracht van de wind voorkomt dat. Door slim de zwaartekracht uit te spelen tegen de krachten van de storm word je niet omver geblazen, terwijl dit geen extra spierkracht en dus energie kost.

De betrouwbaarheid van zintuiglijke informatie heeft eveneens invloed op de optimale aansturing. Meestal gebruik je de informatie van zowel

je ogen, proprioceptie als het evenwichtsorgaan om je balans te bewaren. Het is namelijk optimaal om de informatie van de verschillende zintuigen te middelen. Tijdens het stilstaan heeft dit als voordeel dat je minder heen en weer beweegt en minder energie verbruikt [8]. Maar wat gebeurt er als de visuele omgeving gaat bewegen? Stel je bijvoorbeeld voor dat je naar een wegrijdende trein kijkt. Je ogen geven dan minder informatie over de bewegingen van je eigen lichaam en meer over de bewegingen van de trein. In deze situatie is het optimaal om met name je proprioceptie en evenwichtsorgaan te gebruiken. Je ogen geven immers minder informatie over de bewegingen van je lichaam. In dit geval kan de informatie van de drie genoemde zintuigen dus niet gemiddeld worden. Het heeft tot gevolg dat je minder precies weet waar je staat en je minder goed stil kunt staan. Ook zal dit meer energie kosten.

Een ander element van belang bij de optimale aansturing is de variatie van de spierkracht die je levert. Bij het leveren van een grote krachtsinspanning is er een toename van de variabiliteit in spierkracht [9]. Dit zie je aan het beven van je spieren als je een grote kracht uitoefent. Als je een precieze beweging wilt maken is het dus belangrijk dat de spierkrachten klein zijn. Dit kan door langzamer te bewegen. Hoe sneller je immers beweegt hoe meer kracht je nodig hebt om de bewegingen te versnellen en af te remmen.

Tot slot spelen de dynamische eigenschappen van je lichaam en het voorwerp dat je manipuleert een rol bij de optimale aansturing. Hierbij gaat het dan bijvoorbeeld om het gewicht en de lengte van je spieren en de zwaarte van het voorwerp dat je hanteert. De optimale beweging om een kogel zo ver mogelijk weg te stoten is bijvoorbeeld heel anders dan die om een speer zo ver mogelijk weg te werpen. Alhoewel we op gedragsniveau veel aspecten van bewegingen kunnen voorspellen vanuit de aanname dat de hersenen een optimale oplossing vinden en gebruiken, is er nog relatief weinig bekend over hoe de hersenen dit exact doen. Duidelijk is dat er verschillende hersengebieden bij betrokken zijn (zie figuur 1). Veel onderzoek

is echter nog nodig om de onderliggende processen te doorgronden.

Veranderingen in bijvoorbeeld de betrouwbaarheid van zintuiglijke informatie, externe verstoringen of dynamische eigenschappen van het lichaam en voorwerpen beïnvloeden dus de optimale aansturing. Hoe snel kunnen mensen schakelen van de ene optimale oplossing naar de andere? Hoe snel passen we onze aansturing aan? In het algemeen geldt dat aanpassingen die nodig zijn om de taak foutloos uit te voeren sneller gaan dan de aanpassingen die nodig zijn om de benodigde energie te minimaliseren. In sommige gevallen passen we ons zeer snel aan, binnen (enkele) seconden. Dit kan echter ook uren tot dagen tot weken vergen.

Beperkt in beweging

Uit je bed stappen, je tas inpakken, de trap aflopen ... Dit zijn voor velen van ons vanzelfsprekende bewegingen. We vergeten vaak dat hier vele jaren oefening aan vooraf zijn gegaan. In onze vroege kinderjaren proberen we eindeloos voorwerpen te pakken en te verplaatsen, vallen en op te staan, onze eerste stappen te zetten. Door te oefenen leer je te bewegen. Zonder te bewegen verloor je te bewegen. Voor de fijne motoriek, nodig voor bijvoorbeeld sporten, dansen en musiceren is continue oefening een vereiste.

Voor mensen met een bewegingsbeperking zijn veel bewegingen niet vanzelfsprekend. Een dwarslaesie, beroerte, aangeboren afwijkingen als Cerebrale Parese en Duchenne en ziektes als Parkinson en Multiple Sclerose, kunnen verstrekende gevolgen hebben voor de bewegingsmogelijkheden. De primaire oorzaak van een bewegingsbeperking kan in de hersenen, het ruggenmerg, de zenuwen of in de spieren liggen. Veranderingen in het ene onderdeel van het lichaam zullen doorwerken in de andere lichaamsonderdelen. Deze zijn immers onlosmakelijk met elkaar verbonden en passen zich continu aan de omstandigheden aan. In veel gevallen zullen de niet of minder aangedane gebieden functies overnemen van de aangedane gebieden. We spreken dan van compensatie strategieën. Kun je je rechterhand niet meer gebruiken? Dan ga je

zo veel mogelijk bewegingen met je linkerhand doen. Het kan ook voorkomen dat de aanpassingen ongewenst zijn, de zogenaamde maladaptatie. Als je bijvoorbeeld door inactiviteit je spieren minder gebruikt, worden je spiervezels snel kleiner. Hierdoor kun je steeds minder kracht leveren, waardoor je nog minder kunt doen.

Mensen met een bewegingsbeperking kunnen daarvoor behandeld worden. Er wordt altijd gestart met een diagnose om de behandeling af te stemmen op de specifieke situatie van het individu. Vervolgens zal de behandeling bestaan uit een combinatie van revalidatie, bestrijding van symptomen indien mogelijk, en vervanging of ondersteuning van uitgevallen functies. De biomedische technologie speelt hierbij een grote rol. Voorbeelden waaraan de Universiteit Twente en de Technische Universiteit Delft werken zijn: diepe hersenstimulatie die tremors onderdrukken en stijfheid verminderen bij mensen met Parkinson, neurostimulatie van het ruggenmerg om chronische pijn te verminderen, vervangen van een geamputeerde ledemaat door een (neuro-)prothese, het vervangen van versleten kraakbeen door kunstmatig gekweekt kraakbeen, door telemedicine mensen thuis te laten revalideren in plaats van in een instelling.

Therapierobots

Door therapie leren mensen met een bewegingsbeperking weer (beter) bewegen. De afgelopen 20 jaar zijn therapierobots ontwikkeld om de hand-, arm- en beenfunctie te ondersteunen. Ik ga u nu een aantal voorbeelden geven van robots die wij ontwikkelen.

Sinds jaar en dag zijn er goed geschoolde fysiotherapeuten die mensen helpen om te revalideren. Waarom zijn er dan robots nodig om mensen weer te laten bewegen?

Sommige therapievormen zijn lichamelijk zeer belastend voor de fysiotherapeut, met name looptherapie. De inzet van de therapierobot betekent een fysieke ontlasting voor de therapeut. Therapeuten kunnen dan ook meerdere mensen tegelijk behandelen, omdat de robot een gedeelte van de therapie over kan nemen. Deze verlaging van

Oorzaken van bewegingsbeperkingen

Cerebrale parese (CP). Mensen met cerebrale parese hebben een beschadiging van de hersenen tijdens hun ontwikkeling in en voor het eerste levensjaar opgelopen. Cerebrale parese komt in 0,2% van de levend geborenen voor. De bewegingsbeperkingen zijn van dien aard, dat er permanente revalidatie nodig is. Er is bijvoorbeeld sprake van een verminderd vermogen om de spieren vrijwillig aan te sturen, ongecontroleerde spiersamentrekkingen en abnormale reflexen.

Beroerte (CVA). In Nederland krijgen 35.000 mensen per jaar een beroerte. De meest voorkomende zijn het herseninfarct en de hersenbloeding. De motorische stoornissen zijn vergelijkbaar met mensen met cerebrale parese, met het verschil dat de verschijnselen aan één zijde van het lichaam optreden.

Duchenne spierdystrofie (DMD). Duchenne spierdystrofie is een aangeboren en langzaam verlopende progressieve spierziekte die alleen bij jongens en mannen voorkomt. 1 op de 3.500 mannen heeft deze ziekte. Door de afwezigheid van het eiwit dystrofine in de spiercel functioneert de spier niet naar behoren en is sprake van een verminderde spierkracht. De spieren in de benen verzwakken het eerst, waardoor rond de leeftijd van 13 jaar een rolstoel nodig is. De armen verzwakken tussen

het 10e en 16e jaar, alhoewel de handfunctie redelijk in tact blijft.

Dwarslaesie. Mensen met een dwarslaesie kunnen bepaalde lichaamsdelen niet meer bewegen en voelen. Door een beschadiging van het ruggenmerg is de verbinding tussen de hersenen en spieren onderbroken. Dit leidt altijd tot een blijvende handicap. De ernst hangt af van de mate en de hoogte van de beschadiging. De spieren verliezen aan massa en kracht omdat zij niet meer of minder geactiveerd worden. Er kan ook spasticiteit optreden door reflexen die via het ruggenmerg lopen. In Nederland zijn er jaarlijks 400 mensen die een dwarslaesie krijgen.

Multiple sclerose (MS). Elk jaar zijn er 1.800 mensen die MS krijgen. De aantasting van de impulsgeleidende laag rond de zenuwen (myelineschede) leidt tot een verstoring in de signaalgeleiding. Het gevolg is dat spieren minder goed kunnen worden aangespannen, hetgeen resulteert in krachtverlies. Ook kunnen tremors en spasticiteit optreden.

Parkinson. Jaarlijks krijgen 4.500 mensen de ziekte van Parkinson. Het is een progressieve ziekte die verband houdt met de versnelde veroudering van het zenuwstelsel. Het afsterven van cellen in de hersenen die dopamine produceren veroorzaakt beven in rust en stijfheid en traagheid in het bewegen.

de arbeidsintensiviteit van de therapie is belangrijk met het oog op de vergrijzing, waardoor er steeds minder mensen zijn om zorg te leveren aan de groeiende groep ouderen. Robots worden niet moe. Zij zijn dan ook bij uitstek geschikt voor ondersteuning bij intensieve therapievormen. Verhoging van de intensiviteit van de therapie is namelijk een bepalende factor voor de snelheid van herstel [10]. Het herstel van de revalidant kan eenvoudig gevolgd worden omdat de robot continu alle bewegingen en krachten registreert. In de huidige praktijk bestaan er grote verschillen in therapie die

mensen krijgen. De keuze is met name gebaseerd op de scholing en ervaring van de fysiotherapeut. Als de optimale therapie vastgesteld kan worden voor een individu, biedt een therapierobot het voordeel dat deze behandeling gestandaardiseerd kan worden. Het is de verwachting dat de robots ook zelfstandig thuis gebruikt kunnen gaan worden. Intensieve therapie kan dan thuis plaats vinden en op afstand gevolgd en bijgestuurd worden door de therapeut. Dit is kostenbesparend en vaak ook gewenst door de revalidant die het liefst zo snel mogelijk weer thuis wil zijn.

LOPES waar het allemaal mee begon

In Nederland en voor ons begon het onderzoek naar therapierobots met de toekenning van de NWO-Vernieuwingsimpuls in 2001 voor de ontwikkeling van LOPES (Lower extremity Powered ExoSkeleton). LOPES is een exoskelet voor de benen dat ingezet kan worden om mensen weer te leren lopen. Het uitgangspunt bij het ontwerpen was dat de revalidant aangemoedigd wordt om zelf zo actief mogelijk te zijn tijdens het lopen. Net zoals de fysiotherapeut dit doet. Als de betreffende persoon bijvoorbeeld zelf zijn voet niet voldoende kan optillen, bestaat het gevaar van struikelen. We helpen dan bij het omhoog tillen van de voet. We ondersteunen alleen de loopbeweging wanneer het nodig is. Deze benadering vraagt om een selectieve en nauwkeurige aansturing. LOPES heeft dan ook geen stijve en zware motoren, die in industriële robots gebruikt worden. Net zoals onze spieren zijn de motoren in LOPES elastisch [11]. Hierdoor is het gemakkelijker om de krachten nauwkeuriger te regelen. Bovendien voelen deze elastische motoren voor de gebruiker ook een stuk zachter en prettiger aan. Als een robot het lopen ondersteunt, zal een mens zelf steeds minder gaan doen om zo minder energie te verbruiken. Aanpassingen in bewegingssturing om het energieverbruik te minimaliseren gaan in het algemeen echter vrij langzaam. LOPES is dan ook zo geprogrammeerd dat zijn inspanningen zo minimaal mogelijk gehouden worden. Op dit punt past hij zich sneller aan dan de mens. Op deze wijze voorkomen we dat de revalidant zich door LOPES 'laat lopen' en zelf niet meer actief is.

LOPES en andere trainers

Er zijn sinds 2001 verschillende looptrainers op de markt zoals de Lokomat van Hocoma (Zwitserland), Reoambulator van Motorika (Israël), Gait Trainer van Reha-Stim (Duitsland) en G-EO van Reha Technologies (Zwitserland). Wat maakt LOPES nu anders dan bovengenoemde robots? Deze looptrainers zijn positie- in plaats van kracht- gestuurd. Dit betekent dat de loopbeweging door het apparaat wordt opgelegd in plaats van dat de revalidant zelf de beweging maakt. Daarnaast kunnen de

heup en het bekken in de looptrainers niet bewegen. In LOPES zijn deze bewegingen wel mogelijk: de heup kan naar binnen en buiten draaien en het bekken voor- en zijwaarts bewegen. Op basis van onze kennis van de mechanica van het lopen menen wij dat de extra vrijheid om te bewegen in LOPES van belang is. Wij zien het lopen als een gecontroleerde manier van voorwaarts vallen. Door onder andere een gecoördineerde plaatsing van je voeten controleer je de stabiliteit van het lopen. Je verandert de aard van het lopen als je het mensen onmogelijk maakt om te vallen, zoals bij de andere looptrainers gebeurt. Hiermee ontnemen je de revalidant de mogelijkheid om essentiële vaardigheid als balanshandhaving bij het lopen te verbeteren. Bij de ontwikkeling van LOPES zijn we uitgegaan van de volgende drie uitgangspunten: de aard van het lopen wordt zo weinig mogelijk beïnvloed, de mens is zelf zo actief mogelijk en de mens mag fouten maken om te leren. Verschillende wetenschappelijke onderzoeken naar de effecten van ondersteuning op het leren van motorische vaardigheden onderstrepen het belang van deze uitgangspunten.

De helpende hand van de robot. Je bestuurt met de muis de cursor op je scherm, de kraanmachinist bestuurt met de joystick de grijper die in het zand graaft. Door de beweging van onze handen sturen we een voorwerp, zoals de muis of de kraan aan, waarvan we vervolgens de bewegingen kunnen



Figuur 2. LOPES, een robot ontwikkeld door de Universiteit Twente, die de loophtherapie ondersteunt.

zien. De cursor beweegt over ons computerscherm en de kraan zwaait door de lucht. De relatie tussen de bewegingen van je hand en de bewegingen van het voorwerp dat je aanstuurt zijn echter niet altijd één op één. Als je de muis bijvoorbeeld 1 cm naar rechts beweegt, gaat de cursor op het scherm bijvoorbeeld 10 cm naar rechts. Vaak leren we zeer snel deze nieuwe relatie te leggen tussen het maken van onze handbewegingen en aansturing van het object. Dit wordt ook wel visueel-motorische adaptatie genoemd. In hoeverre levert ondersteuning van een robot bij dit type beweging nu een positieve bijdrage aan het aanleren van zo'n nieuwe taak? Hier hebben wij onderzoek naar gedaan door een robot te bevestigen aan de hand van proefpersonen tijdens een veel gebruikt visueel-adaptatie experiment. En de conclusie? Hoe meer mensen geholpen worden bij het uitvoeren van een visueel-motorische taak, hoe minder ze uiteindelijk zelf leerden om deze taak uit te voeren [12]. Latere vergelijkbare studies bevestigden onze bevindingen [13].

Balanceren op een smalle richel. Onderzoekers uit de groep van Daniel Ferris (USA) hebben laten zien dat het leren lopen op een smalle richel langzamer gaat als je de proefpersonen helpt door ze gedeeltelijk stabiel te maken [14]. De conclusie uit deze studie is dat het maken van fouten, zoals van het richeltje vallen, essentieel is voor het leren van een nieuwe taak.

Ratten leren lopen. Een recente publicatie in Science van de EPFL in Lausanne [15] heeft aangetoond welke aspecten belangrijk zijn bij het herstel van motorische functies bij ratten met een dwarslaesie. Een groep ratten kreeg therapie op een lopende band aangeboden, waarbij de romp was ingeklemd. Hierdoor konden ratten niet naar voor en achter en zijwaarts bewegen. De andere groep kreeg een meer actieve therapie, waarin de rompbewegingen niet beperkt waren en de ratten zich daardoor vrij konden bewegen. Ook kreeg deze groep een beloning voor het (proberen te) lopen. In beide groepen werd tijdens de therapie het lichaamsgewicht gedeeltelijk ondersteund, het ruggenmerg elektrisch gestimuleerd en er werden

medicijnen toegediend. De uitkomsten van het onderzoek toonden aan dat het verschil in herstel bijzonder groot was. De groep ratten die loopbandtherapie had gekregen, vertoonde geen controle over hun spieren en kon niet zelfstandig lopen. De andere groep kon wel zelfstandig lopen, zelfs over obstakels. Overigens wel met medicatie en stimulatie van het ruggenmerg. Ook bleek dat bij deze ratten veel meer connecties tussen de hersenen en het ruggenmerg ontstaan waren tijdens de training. De conclusie was dat het niet goed is om de normale loopbeweging te beperken en dat actieve participatie en functionele doelgerichte training noodzakelijk voor herstel zijn. Alhoewel de overtuigende resultaten van deze studie bij dieren niet zomaar van toepassing zijn op mensen, liggen ze in lijn met de experimenten die wij hebben uitgevoerd en met de uitgangspunten van ons LOPES-ontwerp.

Effecten LOPES therapie positief

In samenwerking met Roessingh Research & Development hebben we in 2008 onderzocht in hoeverre LOPES gebruikt kan worden bij de therapie voor mensen die een CVA hebben gehad. Een veelvoorkomende klacht bij deze groep is, dat zij de knie van hun aangedane been niet meer goed kunnen buigen. Aan het onderzoek hebben 8 mensen met chronische CVA deelgenomen, die problemen met het buigen van de knie hadden. De resultaten van de studie laten zien dat de loopsnelheid vooruit is gegaan, de buiging van de knie toenam en er geen negatieve bijverschijnselen waren. De betrokken revalidanten en therapeuten accepteerden LOPES en zagen de meerwaarde van deze vorm van therapie. In 2010 zijn we in samenwerking met wederom Roessingh Research & Development gestart met onderzoek naar de effecten van het gebruik van LOPES bij de revalidatie van mensen met een dwarslaesie. Inmiddels hebben 12 deelnemers de training met goed gevolg afgerond. Een training duurt 8 weken met driewekelijkse sessies van maximaal 45 minuten. Dit resulteerde bij deze groep mensen in een toename in uithoudingsvermogen, loopsnelheid, balans, en spiersterkte. De therapie had geen

negatieve bijeffecten. Na afloop van de therapie vielen de deelnemers weer enigszins terug. Dit onderstreept het belang van permanente (LOPES) therapie voor deze groep mensen.

LOPES naar de kliniek

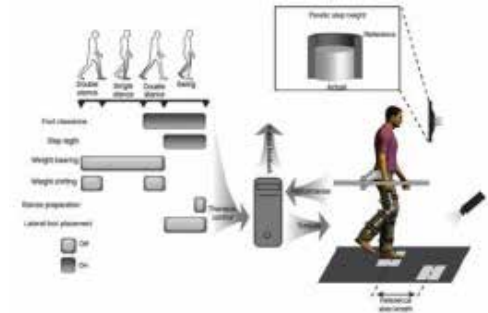
Alhoewel de eerste studies naar de effecten van LOPES een positief effect laten zien, is het aantal onderzochte personen veel te klein om een gefundeerde vergelijking te kunnen maken met de effecten van andere looptrainingsrobots en conventionele therapie. In 2010 zijn we dan ook in samenwerking met de bedrijven Demcon (Oldenzaal) en MOOG (Nieuw Vennep) begonnen met de ontwikkeling van een vernieuwde LOPES voor gebruik in revalidatiecentra en ziekenhuizen. Alle ervaringen met de huidige LOPES nemen we mee bij het herontwerp. Er wordt bijvoorbeeld gewerkt aan een verbeterde aansturing van het principe 'ondersteun de gebruiker alleen daar waar nodig tijdens het lopen'.

Ook heeft de vernieuwde LOPES meer mogelijkheden om het lopen te ondersteunen. Daarnaast kan de gebruiker sneller in het apparaat bevestigd worden en is er een verbeterde gebruikersinterface voor de revalidant en therapeut beschikbaar. Sinds het najaar van 2012 staat deze LOPES in revalidatiecentra Het Roessingh (Enschede) en de Sint Maartenskliniek (Nijmegen). LOPES wordt ingezet bij de revalidatie van mensen met zowel chronische als acute problemen. De verwachting is dat LOPES gekocht zal worden door instellingen over de hele wereld. Wanneer LOPES in meerdere klinieken staat kunnen ook grootschalige klinische effectstudies worden gestart.

Rondje lopen met de mobiele LOPES

De meeste robotische looptrainers, waaronder ook LOPES, ondersteunen het lopen op een lopende band. Volgens sommige onderzoekers

kleven hier nadelen aan [16]. Lopen op een lopende band beperkt zich tot rechthoekig lopen, hetgeen de functionele mogelijkheden beperkt. Je kan



Figuur 3: Gebruikers Interface van LOPES. De therapeut kan bepalen welk aspect van het lopen ondersteund moet worden door het apparaat en wanneer gedurende de loopcyclus. Door middel van projecties op de lopende band en een computer scherm weet de revalidant wat hij moet doen en hoe goed hij het doet. Het gaat bijvoorbeeld om het optillen van de voet tijdens de zwaai, of het plaatsen van de voeten op een bepaalde plek.

bijvoorbeeld niet iets ophalen of wegbrengen, zoals je in het dagelijks leven telkens doet. Ook is de visuele informatie anders op een lopende band omdat je zelf niet door de ruimte beweegt. Om



Figuur 4: Impressie van het ontwerp van de mobiele LOPES. Deze robot ondersteunt het lopen zonder gebruik te maken van een lopende band.

de werkelijkheid dichter te benaderen zijn we in samenwerking met King Abdullah City for Science and Technology (Saoedi Arabië) gestart met het ontwikkelen van een mobiele LOPES. Het grote voordeel is dat deze mobiele LOPES niet gebonden is aan een plek waar een loopband aanwezig is. Hij kan overal gebruikt worden, zoals in de huiskamer of op straat. Het lopen hoeft zich niet te beperken tot het lopen in een rechte lijn. Hierdoor kan het lopen geïntegreerd worden in dagelijkse handelingen.

Freebal maakt arm lichter

Sinds 2003 zijn we actief in het ontwikkelen van robots voor de training van de armen. Het gaat dan met name om de therapie voor mensen die na een CVA een beperkte armfunctie hebben. Meer dan de helft van de mensen die een CVA heeft gehad, heeft deze beperking. Bij dit gebrek aan arm-hand coördinatie speelt het optreden van abnormale en onvrijwillige koppelingen tussen bewegingen een rol. In de dagelijkse praktijk vertaalt dit zich naar een beperking van het strekken van de elleboog tijdens het reiken, wat de uitvoering van activiteiten waarvoor je je arm nodig hebt ernstig belemmert. Om iets aan dit probleem te doen hebben we in samenwerking met Baat Medical (Hengelo) en Roessingh Research and Development (Enschede) de Freebal ontwikkeld.

De Freebal is een apparaat dat door gebruik te maken van veren het gewicht van de arm gedeeltelijk kan compenseren. Hierdoor manifesteren de onvrijwillige koppelingen tussen de activatie van verschillende spiergroepen zich niet of minder. We zien dat het bewegingsbereik toeneemt na training met de Freebal. De gewichtscompensatie van de arm maakt dat de revalidanten verder kunnen reiken en minder snel vermoeid raken. Hierdoor kan men langer oefenen. In een eerste studie naar de effecten van de therapie bleek dat de verbeteringen in de armfunctie vergelijkbaar waren met de verbeteringen gehaald met meer geavanceerdere robots [17].

Inmiddels wordt de Freebal verkocht door de marktleider op het gebied van revalidatierobotica,

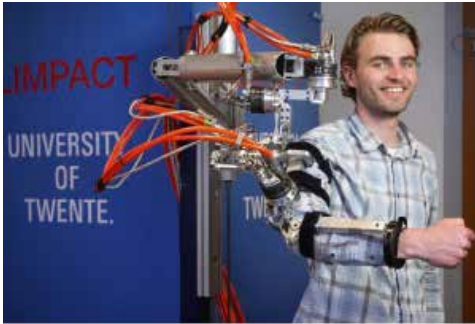
Hocoma (Zwitserland), onder de naam Armeo-Boom. Er vindt nu een studie naar de implementatie van de Armeo-Boom plaats in zeven revalidatiecentra in Nederland: het ROBAR-onderzoek. Inmiddels hebben 70 mensen, die een CVA hebben gehad, deelgenomen aan de studie. De reacties van de therapeuten die deelnemen aan het onderzoek zijn erg enthousiast. In het merendeel van de centra wordt de Armeo-Boom nu ook al ingezet bij de reguliere behandeling, buiten het ROBAR-onderzoek om. Soms zelfs ook bij groepen met andere aandoeningen.



Figuur 5: De Armeo-Boom wordt door het Zwitserse bedrijf Hocoma over de hele wereld verkocht. Het ontwerp is gebaseerd op de Freebal van de Universiteit Twente. Het apparaat compenseert het gewicht van de arm, waardoor de revalidant de arm verder uit kan strekken. Hierdoor kan de revalidant langer oefenen, hetgeen een positief effect heeft op het herstel.

Metten met Limpact

Een eenvoudig apparaat als de Freebal, zonder motoren, laat goede resultaten bij de therapie zien, zoals een toename in het armbereik. We zijn echter ook gestart met de ontwikkeling van een door motoren aangedreven exoskelet voor de arm. De reden is dat je met zo'n exoskelet heel nauwkeurig kunt meten wat de gevolgen van een CVA zijn voor de armfunctie en wat de veranderingen zijn tijdens het herstel. Met een exoskelet kun je krachten en verstoringen aanbieden. Door de reactie van de deelnemers te meten kunnen we nauwkeurig



Figuur 6: De Limpact is een exoskelet voor de armen waarmee veranderde eigenschappen van spieren, reflexen, en vrijwillige aansturing nauwkeurig gemeten kunnen worden.

abnormale koppelingen van bewegingen, spasticiteit en de spierfunctie in kaart brengen en volgen in de tijd.

Revalidatie thuis

De Freebal, Limpact en veel andere therapierobots voor de armen beperken zich bij de revalidatie tot de schouder, elleboog en het polsgewricht. Vanuit technologisch oogpunt is dit begrijpelijk omdat de hand complex is met veel kleine gewrichten dicht op elkaar. Het is moeilijk om een apparaat te ontwerpen dat de handfunctie ondersteunt en tegelijkertijd de hand niet in de weg zit. Voor mensen met een beperking in het bewegen van de armen is het echter essentieel dat ook de functie van de hand meegenomen wordt in het herstel. Sinds 2009 nemen we deel aan twee Europese projecten, het MIAS-ATD project en SCRIPT project om apparaten te ontwikkelen die de revalidatie van de handfunctie ondersteunen. Het MIAS-ATD project heeft als doel om te onderzoeken wat de mogelijkheden zijn van kunstmatige, elektrische stimulatie van de handspieren. We hebben aangetoond dat het mogelijk is om met kleine, goed gepositioneerde elektrodes de vingers aan te sturen [18]. Ook kunnen hiermee mogelijk kleine en grote voorwerpen vastgepakt worden. De vervolgstap is om deze elektrische aansturing van de hand te combineren met die van de ondersteuning van de arm. Dit wordt geïntegreerd in functionele, doelgerichte oefeningen

als het oppakken en verplaatsen van voorwerpen. Binnen het SCRIPT project gaan we hand-orthesen ontwikkelen en testen voor de ondersteuning van de handfunctie. Bij beide Europese projecten is het doel te komen tot apparaten die geschikt zijn voor thuisgebruik. Hierbij gebruikt de revalidant het apparaat zonder directe tussenkomst van een therapeut of technicus.

Werkt robottherapie?

Het onderzoek naar therapeutische robots is begonnen in 1993 met de ontwikkeling van de MIT-MANUS [19]. Sindsdien zijn er veel therapeutische robots ontwikkeld voor zowel de armen als benen. Enkele van deze apparaten zijn commercieel verkrijgbaar. Inmiddels zijn ook de grootschalige klinische onderzoeken naar het effect afgerond en kunnen we de balans, of beter de tussenbalans, opmaken.

Voor wat betreft de armen laten twee systematische reviews [20, 21] van gepubliceerde studies zien dat het effect van de robottherapie positief is. Er is een verbetering van de motorische functie van de arm te zien. Een kanttekening is dat er geen verbetering is waar te nemen bij de meer functionele testen. Bij deze testen gaat het om de handelingen die we in ons dagelijkse leven verrichten, zoals het oppakken van voorwerpen. Een verklaring hiervoor is dat de therapierobots die in de studies meegenomen waren de schouder en de elleboog ondersteunden maar niet de hand.

Het effect van therapierobots voor ondersteuning van het lopen is niet eenduidig. Sommige studies laten een therapeutisch effect van ondersteuning zien dat vergelijkbaar is met conventionele therapie [22]. Andere studies geven aan dat conventionele therapie een veel beter effect heeft dan een door een robot ondersteunde looptraining [23, 24]. Een mogelijke verklaring voor de minder goede prestaties bij looptherapie met robots in sommige studies is dat alleen de op de markt verkrijgbare robots geëvalueerd zijn. Zoals we eerder zagen beperken deze de bewegingsmogelijkheden van het lopen, waardoor het niet mogelijk is fouten te maken en waardoor de persoon niet uitgedaagd wordt zelf

actief te participeren.

Mijn conclusie is dat de tussenbalans voor therapierobots redelijk positief is, maar dat er nog veel ruimte voor verbetering is. Bij de therapie voor de armen is de meeste winst te behalen in het meenemen van de handfunctie. Voor wat betreft de benen is verbetering mogelijk door de inzet van robots die de loopbeweging minder beperken en opleggen en de actieve participatie van de mens meer stimuleren. Een voorbeeld van zo'n robot is LOPES.

Meten

Therapie met robots heeft een positief effect op de verbetering van bewegingsmogelijkheden. Wat is de oorzaak van dit effect? We weten niet of de positieve effecten van (robot)therapie komen door een verandering in de hersenen, het ruggenmerg of in de spieren. Het is belangrijk om te weten op welke niveaus er in welke mate veranderingen optreden om het herstel beter te begrijpen. Op deze wijze kunnen therapieën worden geoptimaliseerd en afgestemd op het individu. Geen enkele mens is gelijk. Ook bij de evaluaties van het gebruik van LOPES en de Freebal zien we dat bij sommige deelnemers de effecten van de robottherapie zeer groot waren en bij andere klein. Wanneer we dit van te voren kunnen voorspellen en begrijpen zijn we in staat om de robottherapie beter toe te snijden op de mogelijkheden van de revalidant. Het is een algemene uitdaging in de geneeskunde om vóór de behandeling te herkennen bij wie een behandeling effect zal hebben in plaats van dit erna te constateren. Dit levert gigantische kostenbesparingen op en belast de te behandelen persoon niet onnodig.

Kracht van systeemidentificatie

Om de oorzaken van bewegingsbeperkingen te onderzoeken gebruiken we de methode van systeem-identificatie. Het uitgangspunt is dat we op het systeem waarover we iets willen weten een verstoring aanbrengen en meten welke veranderingen dit te weeg brengt. Dit doen we door bijvoorbeeld met een apparaat de pols heen en weer te bewegen om vervolgens de activiteit in spieren en hersenen

te meten. Met deze gegevens maken we modellen die een wiskundige beschrijving geven van de relatie tussen de verstoring en de gemeten reactie. De kracht van de systeemidentificatie ligt op verschillende vlakken. Een grote hoeveelheid data wordt teruggebracht tot een model met een beperkt aantal parameters. Parameters kunnen bijvoorbeeld zijn de stijfheid van het gewricht of de sterkte van reflexen. Systeemidentificatie is ook goed toepasbaar in gesloten lus systemen waarin de relatie tussen oorzaak en gevolg ambivalent is. We kunnen bijvoorbeeld stellen dat de spieractiviteit in de benen leidt tot een loopbeweging. Met evenveel geldigheid kunnen we beweren dat bewegingen resulteren in spieractiviteit in de benen, omdat ons zenuwstelsel de beweging continu bijstuurt. De systeemidentificatie methoden maken het mogelijk om in een gesloten lus systeem oorzaak en gevolg van elkaar te onderscheiden [25].

TMS robot meet hersen-spier connectie

Het is belangrijk om te weten in hoeverre bij iemand met een bewegingsbeperking de zenuwbanen intact zijn. Deze verbinden namelijk de hersenen met de spieren en zijn dus onmisbaar bij het aansturen van beweging. We (de-)activeren het specifieke deel in de hersenen dat de motoriek aanstuurt, de motorische cortex, om in kaart te brengen welke reactie dit in de spieren van de betreffende persoon geeft. Dit doen we door Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS) [26]. Een op het hoofd bevestigde spoel geeft een korte magnetische puls af die een elektrisch stroompje in de hersenen opwekt. De positie en oriëntatie van de spoel is hierbij van belang omdat dit de mate van stimulatie en dus ook de spierrespons bepaalt. Wij hebben een robot ontwikkeld die dit nauwkeurig kan doen. Deze is gekoppeld aan een systeem dat de bewegingen van het hoofd kan meten. Hierdoor is het ook mogelijk om nauwkeurig de hersenen te stimuleren als het hoofd beweegt, bijvoorbeeld tijdens het lopen.

In de toekomst willen we deze robot gestuurde TMS integreren in LOPES. Dit betekent dat we tijdens de looptherapie de sterkte van de connecties tussen de hersenen en beenspieren kunnen vaststellen en

volgen. Op deze wijze bepalen we het effect van de therapie op functionele connecties tussen hersenen en spieren [27]. Ook kan TMS gecombineerd worden met robotondersteuning om veranderingen in de hersenen teweeg te brengen [28] die een positioneel effect hebben op motorisch leren. Deze ontwikkeling maakt onderdeel uit van een project dat is opgezet door het bedrijf Advanced Neuro Technology (Enschede). Zij willen de TMS robot inzetten bij de behandeling van epilepsie, Parkinson, de spierziekte ALS en depressie.

Registratie van opgewekte hersengolven

Bij het bijsturen en aanleren van bewegingen is het van belang dat de proprioceptieve informatie vanuit de spieren wordt doorgegeven aan de hersenen. Dit gebeurt ook via de zenuwbanen die door het ruggenmerg lopen. We onderzoeken de mogelijkheid om de werkzaamheid, de zogenaamde functionele integriteit, van deze opgaande banen vast te stellen door de registratie van hersengolven (EEG). Deze worden opgewekt door met een apparaat de pols van een proefpersoon te bewegen, terwijl deze met zijn pols een constante kracht uitoefent. Wanneer deze methode betrouwbaar en gevoelig blijkt, kan zij ook geïntegreerd worden in therapierobots voor diagnostische en prognostische doeleinden.

Benen in balans

Bij bewegingsbeperkingen zoals CVA en de ziekte van Parkinson is één kant van het lichaam meer aangedaan bij het uitvoeren van bewegingen dan de andere kant van het lichaam. Dit komt omdat één kant van de hersenen is beschadigd en de andere kant niet of veel minder. Het gevolg is dat de symptomen het sterkst zijn aan de andere zijde van het lichaam. (Het gegeven dat bewegingsbeperkingen aan de andere zijde van het lichaam optreden als waar de hersenen zijn beschadigd bij mensen met CVA en Parkinson, wordt veroorzaakt door kruising van de motorische en sensorische cortico-spinale banen).

Veel dagelijkse taken voeren we uit met zowel de rechter- als linkerkant van het lichaam. Vaak zal bij iemand met een bewegingsbeperking, de kant van het lichaam welke nog het beste kan bewegen de



Figuur 7: Opstelling op de Universiteit Twente waarmee we hersengolven (EEG) meten die opgewekt worden door mechanische verstoringen van de pols. Hiermee proberen we te bepalen hoe goed de sensorische informatie van de spieren naar de cortex overgedragen wordt via de sensorische zenuwbanen die door het ruggenmerg lopen (zie figuur 1).

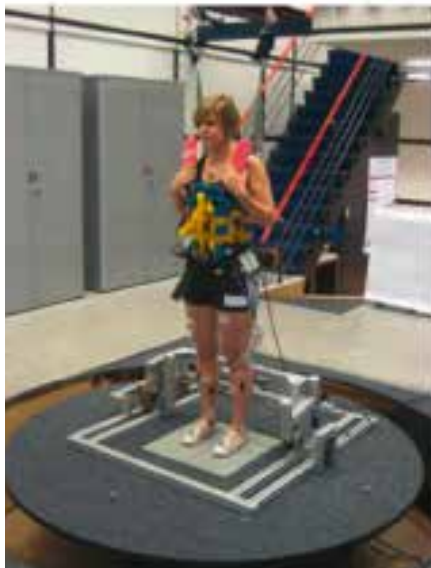
minder goede kant compenseren. Bij het gebruik van de armen en bij het lopen is dit vaak goed met het blote oog te zien. Tijdens het staan is dat echter niet het geval. We hebben dan ook een methode ontwikkeld om nauwkeurig te bepalen hoeveel elk been bijdraagt aan het bewaren van het evenwicht tijdens het staan. Dit is gedaan door mensen uit balans te brengen. Met behulp van systeem identificatie technieken is vervolgens bepaald wat de bijdrage van elke been is aan de balanshandhaving. Voorheen dacht men dat de gewichtsverdeling over beide benen een goede afspiegeling was van in hoeverre je elk been gebruikt om je evenwicht te bewaren tijdens het staan. Uit ons onderzoek is echter het volgende naar voren gekomen. Voor mensen die een CVA hebben

gehad en mensen met een amputatie [29, 30] is er geen relatie tussen de hoeveelheid gewicht die je op een been zet en de mate waarin dat been wordt gebruikt voor de handhaving van de balans.

Met de ontwikkelde methode is het mogelijk om na te gaan wat het effect van een therapie op de balanshandhaving is. Zijn veranderingen toe te schrijven aan het herstel van het aangedane been of aan het feit dat het niet aangedane been meer is gaan doen? Deze kennis is van belang voor het bepalen van de therapie. Als er geen herstel in het aangedane been optreedt, dan kan de therapie bijvoorbeeld gericht worden op het aanleren van effectieve compensatiestrategieën.

Balans bij Parkinson

In het kader van het nationale BrainGain programma is de methode om de bijdrage van elk been aan balanshandhaving te bepalen verder ontwikkeld en toegepast op mensen met de ziekte van Parkinson. De resultaten laten zien dat in deze groep de



Figuur 8: We ontwikkelen modellen van hoe mensen hun evenwicht bepalen en hoe de balanshandhaving is verstoord door verschillende aandoeningen. Dit doen we door mensen op een bewegend platform te laten staan en te meten hoe ze hierop reageren.

meerderheid een asymmetrische balanshandhaving heeft. Het ene been levert dus een grotere bijdrage aan de balans dan het andere. Dit is niet verrassend omdat bij de ziekte van Parkinson de ene kant van het lichaam vaak meer is aangedaan dan de andere. Wat we echter ook zagen is dat het minder aangedane been perfect compenseert voor de verminderde controle in het andere been. Als we beide benen samen namen was er namelijk geen verschil te meten tussen balanshandhaving bij mensen met Parkinson en een controlegroep zonder deze ziekte. De hersenen en het lichaam passen zich in dit geval dus aan de gevolgen van Parkinson aan.

Vallen bij ouderen

Allemaal vallen we wel eens, het is niet uitzonderlijk. Meestal staat men weer op en gaat verder. Vallen bij ouderen is echter wel problematisch. De botten zijn bij ouderen brozer, waardoor zij dus sneller iets kunnen breken. De oorzaak van vallen bij ouderen ligt vaak in een balansstoornis. De valproblematiek bij ouderen is immens. Zo valt een derde van de ouderen boven de 65 jaar minstens één maal per jaar [31]. Hiervan resulteert 10% van de vallen in een letsel, zoals een breuk of andere fracturen. Overlijden aan de gevolgen van een val is de belangrijkste doodsoorzaak bij mensen boven de 65 jaar [32]. Helaas is het nog niet goed mogelijk om van te voren ouderen te herkennen die een verhoogd valrisico hebben. Als we dit kunnen voorspellen kunnen passende maatregelen genomen worden. Dit zal een grote impact hebben op de gezondheidszorg en de kwaliteit van leven van ouderen.

Onze ambitie in het Balroom-project is om te proberen te voorspellen wanneer er sprake is van een verhoogd valrisico bij ouderen. Daarnaast willen we ook de onderliggende oorzaken beter vast kunnen stellen. Redenen waarom ouderen vaker vallen kunnen bijvoorbeeld zijn: minder spierkracht, tragere reacties of minder betrouwbare informatie van de zintuigen. In een korte meettijd gaan we in ons onderzoek zoveel mogelijk informatie vergaren over de verschillende aspecten die van invloed zijn op de balanshandhaving bij ouderen. Dit doen we wederom door gebruik te maken van de systeem

identificatie technieken. Als ouderen staan, brengen we kleine mechanische storingen aan, zoals het heen en weer bewegen van de ondergrond en het duwen en trekken aan de rug. Tegelijkertijd stimuleren we de zintuigen, door het vlak waarnaar de oudere kijkt te laten bewegen en de evenwichtsorganen te prikkelen. Een hypothese die we onderzoeken binnen dit project is in hoeverre ouderen zich minder snel en adequaat kunnen aanpassen aan veranderingen in de omgeving, waardoor zij sneller vallen.

Ondersteuning van beweging

Mensen die ten gevolge van een ongeluk of ziekte blijvende problemen hebben met bewegen kunnen hulpmiddelen gebruiken als ondersteuning. Deze maken verschillende bewegingen gemakkelijker of weer mogelijk. Bekende voorbeelden zijn de kruk en rolstoel. Recentelijk worden draagbare exoskeletten, ook wel robotpakken genoemd, als een alternatief hiervoor gezien. Onze ervaring en kennis die wij hebben opgedaan met de ontwikkeling van exoskeletten voor therapeutische doeleinden, zoals LOPES en de Limpact gebruiken wij nu voor de ontwikkeling van draagbare exoskeletten.

Mindwalker

Mensen met een (gedeeltelijke) dwarslaesie zijn meestal rolstoel gebonden. Een draagbaar exoskelet dat de benen beweegt zou een uitkomst kunnen zijn. Er zijn een aantal exoskeletten op de markt waarin mensen die verlamd zijn, weer kunnen lopen. Voor de Rewalk van Argo Medical Technologies (Israel) en eLEGS van Ekso Bionics (Verenigde Staten) zijn echter nog wel krukken nodig. Voor de Rex van Rex Bionics (Nieuw Zeeland) zijn geen krukken nodig. Dit joystick gestuurde apparaat heeft echter als nadeel dat je er alleen heel langzaam mee kunt lopen, namelijk 3 meter per minuut. De Universiteit Twente en Universiteit Delft werken nauw samen in het Europese project de Mindwalker. Het streven is om een exoskelet te ontwikkelen waarmee mensen met verlamde benen weer kunnen lopen met een normale snelheid zonder krukken. Het uitgangspunt is dat de balans aan de ene kant bewaard wordt door de plaatsing van de voeten door het exoskelet en

aan de andere kant door de coördinatie van de romp door de persoon met de dwarslaesie zelf. Hiervoor is het nodig dat we begrijpen hoe mensen hun voeten plaatsen tijdens het lopen om hun evenwicht te bewaren. Als we in staat zijn om dit te voorspellen, kunnen we de robot zo programmeren dat hij de voeten van de gebruiker op de juiste plek neerzet. Met een computersimulatie hebben we aangetoond dat bovenstaande aanpak werkt. Ook is het benodigde exoskelet in het eindstadium van ontwikkeling. In 2013 wordt het exoskelet getest door mensen met een dwarslaesie en evalueren we de effecten. Onze projectpartners uit België, Italië en Duitsland doen onderzoek of het mogelijk is de Mindwalker aan te sturen door middel van gemeten activiteit van de hersenen (EEG) en armspieren (EMG).

Optimale mens-robot interactie

Exoskeletten zouden ook gebruikt kunnen worden om het lopen lichter te maken van mensen die wel kunnen lopen, maar snel vermoeid raken. Denk hierbij bijvoorbeeld aan ouderen. Ook hierin werken de Universiteit Twente en Technische Universiteit Delft met elkaar samen. Binnen het Europese Evryon project ontwikkelen wij computersimulaties waarmee we kunnen voorspellen wat de beste manier is om het lopen te ondersteunen. Uitgangspunt hierbij is de aanname dat mensen proberen hun spieren en reflexen zo aan te sturen dat zij hun energieverbruik minimaliseren. Het doel is om een exoskelet met de optimale mens-machine interactie te vinden. Hierbij houdt de mens de controle over zijn bewegingen, maar helpt het apparaat bij de uitvoering ervan. Op basis van bovengenoemde computersimulaties hebben wij de Xpedx ontwikkeld. Dit is een lichtgewicht exoskelet, omdat deze geen motoren en batterijen nodig heeft. In plaats daarvan werkt het met slimme veerconstructies. We onderzoeken nu hoe mensen hun bewegingen aanpassen als zij dit exoskelet dragen en of het lopen minder energie kost.

Preventie van bewegingsproblemen

Onze kennis en ervaring op het gebied van therapierobots en draagbare exoskeletten gebruiken we recentelijk ook voor preventie. Fysieke overbelasting

van het bewegingsapparaat in zware beroepen is dikwijls de oorzaak van arbeid gerelateerde gezondheidsklachten en ziekteverzuim. Zeker met het oog op de tendens om tot op hogere leeftijd door te werken is het noodzakelijk om de fysieke belasting van arbeiders in traditioneel zware beroepen te verminderen. Het gaat hierbij bijvoorbeeld om medewerkers in de metaalindustrie en auto-industrie, maar ook in de zorg waarin de rug en schouders vaak worden overbelast.

Ondersteuning van de arts

Robots kunnen ook ingezet worden voor de ondersteuning van medici. De bekendste operatierobot die artsen ondersteunt is de Da Vinci robot. Deze wordt met name gebruikt voor prostaat operaties. De



Figuur 9: Een eerste versie van de XPED. De Universiteit Twente en Technische Universiteit Delft zijn een exoskelet aan het ontwikkelen dat het lopen makkelijker maakt. Ons onderzoek richt zich erop om hulpmiddelen voor medewerkers in de fabriek te ontwikkelen. De bedoeling is dat wij de mens extra robot-handen en -armen geven, waarmee zij hun werk net zo intuïtief en snel kunnen doen als zouden zij hun eigen handen gebruiken. Dit echter zonder dat het bewegingsapparaat de volle last hoeft te dragen.



Figuur 10: Een exoskelet ontwikkeld door SARCOS (VS). Het maakt mensen sterker en ontlast het spier-skelet systeem bij het tillen en manipuleren van zware objecten. De Universiteit Twente en Technische Universiteit Delft werken samen aan een generatie van exoskeletten die menselijke handelingen ondersteunt zonder daarbij de mens te beperken en de mens volledig in controle laat.

chirurg bedient de grijpers en tangetjes van de robot door middel van zijn voeten en handen, waardoor de robot de operatie uit kan voeren. De arts ziet op een beeldscherm precies wat er in het lichaam gebeurt. Binnen het MIRIAM-project dragen wij bij aan de ontwikkeling van een robot die gebruikt kan worden voor prostaat biopsies binnen een MRI-scanner. De robot stuurt dan een naald naar de prostaat die een biopsie neemt.

Tenslotte

Menselijke bewegingen onderscheiden zich positief van die van robots wanneer het gaat om het zich aanpassen aan nieuwe omstandigheden en het leren van nieuwe taken. Verschillen tussen robot en mens zijn niet alleen toe te schrijven aan de menselijke hersenen, maar ook aan intelligentie in het ruggenmerg en in de spieren. De mens kan de robotica inspireren in de ontwikkeling van een nieuwe generatie robots die zich beter kan aanpassen en op basis van ervaringen leert. Robots zijn zeer nuttig bij de revalidatie van mensen met bewegingsbeperkingen en om bewegingen van mensen te ondersteunen. In dit type robot moet je de krachten die de robot uitoefent nauwkeurig kunnen regelen. In deze toepassingen

waarin mens en robot samen bewegen is het ook belangrijk dat het apparaat zich aanpast aan de mens. Voor revalidatie betekent dit dat de robot alleen ondersteunt wanneer dit nodig is en voor de rest de beweging zo weinig mogelijk beïnvloedt. De therapierobot moet zo min mogelijk doen, omdat anders de mens op het apparaat gaat vertrouwen in plaats van zelf te (leren) bewegen. Voor de ondersteuning van bewegingen van mensen is het belangrijk dat de robot 'weet' wat de mens wil, zodat hij de mens helpt en niet tegenwerkt.

Veel van het onderzoek dat in dit artikel besproken is loopt nog en veel vragen zijn niet volledig beantwoord. Zo weten we bijvoorbeeld nog steeds niet wat voor een individuele persoon de beste therapie is en wat de effecten van een therapie zijn op de hersenen, het ruggenmerg en de spieren. Ook al lijken exoskeletten veelbelovend, meer onderzoek naar de optimale mens-machine interactie is nog nodig voordat deze technologie breed toepasbaar zal zijn. Tot op heden hebben we veelal (elektro-)mechanische oplossingen en methoden gebruikt om mensen te ondersteunen in het leren en uitvoeren van bewegingen. Er zijn echter ook hoopgevende ontwikkelingen op het gebied van elektrische stimulatie van hersenen, ruggenmerg en spieren en toepassingen van medicijnen om eigenschappen van zenuwcellen te beïnvloeden. Ik denk dat een combinatie van robotondersteuning, elektrische stimulatie en medicatie de toekomst heeft. De eerder aangehaalde studie, waarbij ratten met een dwarslaesie leren lopen, zijn bijzonder veelbelovend [15]. De toepassing op mensen is nog ver weg, maar onderzoek toont aan dat het wellicht voor de mens ook zou kunnen werken. In Amerika heeft een groep laten zien dat de combinatie van elektrische stimulatie van het ruggenmerg en intensieve therapie de vrijwillige controle over de beenspieren terug heeft gebracht bij iemand die al heel lang verlamd was [33]. De noodzakelijke combinatie van expertise voor dit onderzoek is aanwezig binnen MIRA (het instituut voor biomedische technologie en technische geneeskunde) van de Universiteit Twente. Ook het platform NEUROCONTROL binnen IMDI biedt nieuwe mogelijkheden om de plasticiteit van ons zenuwstelsel beter te begrijpen en te benutten zodat

bewegingsbeperkingen beter behandeld kunnen worden. Wij zijn reeds begonnen om de mogelijkheden te onderzoeken van elektrische stimulatie van de hersenen. Hiermee blijkt het mogelijk om het leren van nieuwe motorische taken te beïnvloeden. In de toekomst willen we ook nauwer samenwerken met neurowetenschappers. Op deze wijze kunnen we de resultaten van dierstudies sneller vertalen naar meer toegepast onderzoek dat de behandeling van mensen met bewegingsbeperkingen ten goede komt.

Dit artikel is gebaseerd op de oratie die prof. Van der Kooij uitsprak op 20 september 2012.

Referenties

- 1 E. de Vlugt, et al., "Adaptation of reflexive feedback during arm posture to different environments," *Biol Cybern*, vol. 87, pp. 10-26, Jul 2002.
- 2 S. H. Scott, "Optimal feedback control and the neural basis of volitional motor control," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 5, pp. 534-546, Jul 2004.
- 3 H. van der Kooij, et al., "An adaptive model of sensory integration in a dynamic environment applied to human stance control," *Biol Cybern*, vol. 84, pp. 103-15, Feb 2001.
- 4 E. Todorov and M. I. Jordan, "Optimal feedback control as a theory of motor coordination," *Nature Neuroscience*, vol. 5, pp. 1226-1235, Nov 2002.
- 5 E. Todorov, "Optimality principles in sensorimotor control," *Nature Neuroscience*, vol. 7, pp. 907-915, Sep 2004.
- 6 J. Izawa, et al., "Motor adaptation as a process of reoptimization," *Journal of Neuroscience*, vol. 28, pp. 2883-2891, Mar 12 2008.
- 7 H. Geyer and H. Herr, "A muscle-reflex model that encodes principles of legged mechanics produces human walking dynamics and muscle activities," *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, vol. 18, pp. 263-73, Jun 2010.
- 8 H. van der Kooij and R. J. Peterka, "Non-linear stimulus-response behavior of the human stance control system is predicted by optimization of a system with sensory and motor noise," *J Comput Neurosci*, vol. 30, pp. 759-78, Jun 2011.
- 9 K. E. Jones, et al., "Sources of signal-dependent noise during isometric force production," *J Neurophysiol*, vol. 88, pp. 1533-44, Sep 2002.

- 10 G. Kwakkel, et al., "Intensity of leg and arm training after primary middle- cerebralartery stroke: a randomised trial," *Lancet*, vol. 354, pp. 191-196, Jul 17 1999.
- 11 J. F. Veneman, et al., "Design and evaluation of the LOPES exoskeleton robot for interactive gait rehabilitation," *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, vol. 15, pp. 379-86, Sep 2007.
- 12 E. H. van Asseldonk, et al., "Influence of haptic guidance in learning a novel visuomotor task," *J Physiol Paris*, vol. 103, pp. 276-85, Sep-Dec 2009.
- 13 J. Luttggen and H. Heuer, "Robotic guidance benefits the learning of dynamic, but not of spatial movement characteristics," *Exp Brain Res*, Jul 27 2012.
- 14 A. Domingo and D. P. Ferris, "Effects of physical guidance on short-term learning of walking on a narrow beam," *Gait & Posture*, vol. 30, pp. 464-468, Nov 2009.
- 15 R. van den Brand, et al., "Restoring Voluntary Control of Locomotion after Paralyzing Spinal Cord Injury," *Science*, vol. 336, pp. 1182-1185, Jun 1 2012.
- 16 J. Hidler and P. S. Lum, "The road ahead for rehabilitation robotics," *Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 48, pp. Vii-X, 2011.
- 17 H. van der Kooij, et al., "Preliminary results of training with gravity compensation of the arm in chronic stroke survivors," *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2009, pp. 2426-9, 2009.
- 18 A. J. Westerveld, et al., "Selectivity and Resolution of Surface Electrical Stimulation for Grasp and Release," *Ieee Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 20, pp. 94-101, Jan 2012.
- 19 N. Hogan, et al., "Mit - Manus - a Workstation for Manual Therapy and Training .2.," *Telem manipulator Technology*, vol. 1833, pp. 28-34, 1993.
- 20 G. B. Prange, et al., "Systematic review of the effect of robot-aided therapy on recovery of the hemiparetic arm after stroke," *Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 43, pp. 171-183, Mar-Apr 2006.
- 21 G. Kwakkel, et al., "Effects of robot-assisted therapy on upper limb recovery after stroke: a systematic review," *Neurorehabil Neural Repair*, vol. 22, pp. 111-21, Mar-Apr 2008.
- 22 L. Ada, et al., "Mechanically assisted walking with body weight support results in more independent walking than assisted overground walking in non-ambulatory patients early after stroke: a systematic review," *Journal of Physiotherapy*, vol. 56, pp. 153-161, 2010.
- 23 J. Hidler, et al., "Multicenter Randomized Clinical Trial Evaluating the Effectiveness of the Lokomat in Subacute Stroke," *Neurorehabilitation and Neural Repair*, vol. 23, pp. 5-13, Jan 2009.
- 24 T. G. Hornby, et al., "Enhanced gait-related improvements after therapist- versus robotic-assisted locomotor training in subjects with chronic stroke - A randomized controlled study," *Stroke*, vol. 39, pp. 1786-1792, Jun 2008.
- 25 H. van der Kooij, et al., "Comparison of different methods to identify and quantify balance control," *J Neurosci Methods*, vol. 145, pp. 175-203, Jun 30 2005.
- 26 P. Talelli, et al., "Arm function after stroke: Neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation," *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, pp. 1641-1659, Aug 2006.
- 27 C. M. Stinear, et al., "Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity," *Stroke*, vol. 38, pp. 466-466, Feb 2007.
- 28 M. Jacobs, et al., "Plasticity-inducing TMS protocols to investigate somatosensory control of hand function," *Neural Plast*, vol. 2012, p. 350574, 2012.
- 29 E. H. F. van Asseldonk, et al., "Disentangling the contribution of the paretic and non-paretic ankle to balance control in stroke patients," *Experimental Neurology*, vol. 201, pp. 441-451, Oct 2006.
- 30 M. J. Nederhand, et al., "Dynamic Balance Control (DBC) in lower leg amputee subjects; contribution of the regulatory activity of the prosthesis side," *Clinical Biomechanics*, vol. 27, pp. 40-45, Jan 2012.
- 31 M. E. Tinetti, et al., "Risk-Factors for Falls among Elderly Persons Living in the Community," *New England Journal of Medicine*, vol. 319, pp. 1701-1707, Dec 29 1988.
- 32 K. A. Hartholt, et al., "Costs of falls in an ageing population: A nationwide study from the Netherlands (2007-2009)," *Injury-International Journal of the Care of the Injured*, vol. 43, pp. 1199-1203, Jul 2012.
- 33 S. Harkema, et al., "Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study," *Lancet*, vol. 377, pp. 1938-1947, Jun 4 2011.

Vogels en hun omgeving: gezond en fit in een wereld van verandering

Mw.prof.dr. B.I. Tieleman

Afdeling Dierecologie, Centrum voor Ecologische en Evolutionaire Studies, Rijksuniversiteit Groningen

Inleiding

De wereld verandert. Dat staat vast, ook voor een vogel. Hoe blijf je als vogel gezond en fit in een veranderende wereld? Ik neem u mee in een aantal voorbeelden van actueel onderzoek naar deze vraag. Denkend over een veranderende wereld komen er verschillende scenario's van verandering op. Wie reist, komt steeds opnieuw in een andere omgeving. Wie blijft, ziet de omgeving ook veranderen. Op reis over planeet Aarde kan men terecht komen in subtropische woestijnen, arctische toendra's, tropische regenwouden, gematigde streken en allerlei andere habitats. Vogels in elk van die omgevingen zijn aangepast aan de lokale situatie, met hun fysiologie, hun gedrag, en zelfs hun levensloop. Dergelijke aanpassingen worden bepaald door genen – door evolutionaire processen zoals natuurlijke selectie – en door omgevingsfactoren. Het is nuttig om de relatieve bijdrage van beide componenten te onderzoeken om te begrijpen hoe vogels (kunnen) omgaan met verandering. Blijft een vogel op één locatie, dan verandert de leefomgeving ook. Droge seizoenen wisselen natte seizoenen af, zomers gaan over in winters, afhankelijk van de plaats op Aarde. Dergelijke seizoenspatronen zijn vaak voorspelbaar. De verwachting is dan ook dat evolutie heeft geleid tot jaarpatronen van aanpassingen van vogels aan voorspelbaar wisselende omstandigheden, die deels te maken hebben met de omgeving en deels met de vogeltaak van het seizoen (broeden, ruien, trekken). De voorspelbaarheid van de omgevingsveranderingen staat momenteel onder druk, door klimaatverandering. Regens blijven uit. Winters zijn opeens zacht. Voorjaars komen vroeger. Vogelonderzoek naar klimaatverandering richt zich o.a. op de vraag of en hoe vogels de verandering

kunnen bijhouden. Een laatste type verandering van leefomgevingen is een veel abruptere versie: natuurlijke gebieden worden omgeploegd tot akkers, bossen worden gekapt, agrarische activiteiten worden geïntensiveerd, dorpen en steden worden uitgebreid. Dat zijn enorme veranderingen voor vogels, en natuurbeschermingsvragen dienen zich aan: Kunnen vogels zich aanpassen? Kunnen we ze helpen aanpassen? Ook hier is het van belang om te begrijpen hoe de mechanismen werken waarmee vogels zijn aangepast. De nadruk van mijn lezing ligt op één component van de fysiologie van vogels, te weten het immuunsysteem. Ik wil u laten zien hoe het begrip daarvan van belang kan zijn om te bepalen hoe vogels omgaan met verandering.

Ecologische fysiologie van vogels

Fysiologie bepaalt het functioneren van een vogel in zijn omgeving. Het verbindt de omgeving enerzijds met overleving en voortplanting van het individu anderzijds. Daarmee is fysiologie deel van de fundering van de populatie-ecologie, die de aantallen en verspreiding van vogels bestudeert. Los van een fundamentele fascinatie voor fysiologie van dieren die leven onder heel uiteenlopende, en soms extreme, omstandigheden kan fysiologie dus ook bijdragen aan het maken van voorspellingen over vogelpopulaties. De aandacht voor fysiologie binnen de ecologie is geleidelijk gegroeid en veranderd. In de jaren '70 en '80 lag de nadruk op energie en stofwisseling. Een invloedrijke publicatie uit die tijd is "The prudent parent: energetic adjustments

Lezing gehouden voor de Koninklijke Maatschappij
voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage op
17 februari 2014

in avian breeding”, van de twee Groningse hoogleraren Rudi Drent en Serge Daan [1]. De vraag die Drent en Daan stelden was: Hoe hard zouden vogels moeten werken om jongen groot te brengen? Dat raakt aan een fundamenteel probleem waar ecologen al decennialang op puzzelen, namelijk de balans tussen voortplanting en overleving. Die verschilt nogal tussen soorten, en ook tussen individuen binnen een soort. Drent en Daan zeiden: *“We will argue that the working capacity of the parents is limited (in proximate fashion) by **physiological constraints** defining a sustained work level in metabolic terms. In some situations parent birds may ignore this physiological warning level, but the penalty will be a **loss of condition** which will in turn entail **increased mortality**. At this point much of the **evidence is circumstantial**...”* Met andere woorden... er zijn grenzen aan hoe hard een vogel moet werken, en als hij daarover heen gaat, dan gaat dat ten koste van zijn lichaamsconditie. Maar we begrijpen niet precies hoe. Dat was 1980. Dit stuk is een klassieker geworden, wereldwijd, en wordt nog steeds veel geciteerd.

Onderzoek in de jaren '80 en '90 liet zien dat hard werken inderdaad sterfte in de hand werkt. Experimentele studies waarin oudervogels meer kuikens te verzorgen kregen dan ze zelf hadden geproduceerd rapporteerden een lagere overleving van die oudervogels [2]. Dit betekende een bevestiging van het voorspelde verlies aan lichaamsconditie, maar wat er nu precies veranderd was in de fysiologie van de vogel was nog niet duidelijk. Diercoloogen begonnen andere fysiologische systemen te betrekken bij hun onderzoek: oxidatieve stress en DNA-schade, endocrinologie en afweer. Een deel van dat onderzoek richtte zich met name op de processen in de vogellichamen, zoals verouderingsprocessen. Een ander deel benadrukte de koppeling met de omgeving: hoe blijft een vogel gezond gegeven de omgeving waaraan hij is blootgesteld? Het onderzoek van mijn groep valt onder dat laatste thema.

Werkend op het grensvlak van fysiologie en ecologie, ligt onze nadruk op de interacties tussen energiebalans en afweersysteem, in twee groepen

zangvogels, namelijk leeuweriken en roodborsttapuiten. Ons leeuwerikenwerk omvat onderzoek naar de evolutie van fysiologische en levensloopeigenschappen in tropische, woestijn- en gematigde streken. Vergelijkbaar werk aan Afrikaanse, Europese en Aziatische roodborsttapuiten in gevangenschap geeft inzicht in de bijdragen van genen en omgeving bij het bepalen van deze eigenschappen. Tezamen vertellen onze projecten aan leeuweriken en roodborsttapuiten hoe vogels omgaan met geografische en seizoensvariatie in omgevingsfactoren.

Het afweersysteem van wilde vogels in uiteenlopende omgevingen

Er zijn twee hypothesen die zouden verklaren hoe en waarom het afweersysteem tussen vogels varieert. De eerste, de “levensloop-hypothese” poneert dat lang-levende vogels een beter afweersysteem hebben dan korter levende soorten. De achterliggende gedachte is dat het bij een hogere levensverwachting evolutionair loont om meer tijd, energie en nutriënten te investeren in het ontwikkelen van een goed functionerend afweersysteem. De levensverwachting van vogels vertoont, na corrigeren voor lichaamsgrootte, grote verschillen tussen soorten (en populaties) die in uiteenlopende gebieden leven. Levensverwachting is bovendien nauw verbonden met de investering in voortplanting, en met de energiestofwisseling. Vogels in de tropen en in de woestijn maken kleinere legfels, hebben een lager metabolisme en leven langer dan vogels in gematigde streken of op de arctische toendra. Dit geldt in grote lijnen voor alle vogelsoorten, ook voor de leeuweriken die mijn groep en ik onderzoeken. Leeuweriksoorten in de woestijn en in de tropen leggen meestal twee eieren per nest (Figuur 1). Leeuweriken in Nederland leggen er vier of vijf. De voorspelling volgens de “levensloop-hypothese” zou zijn dat het afweersysteem van leeuweriken beter is naarmate ze minder eieren leggen (en langer leven).

De tweede hypothese, de “omgevings-hypothese” stelt dat vogels die leven in een omgeving waar de kans groter is dat ze een ziekte oplopen, evolutionair zijn uitgerust met een beter afweersysteem.

**Figuur 1**

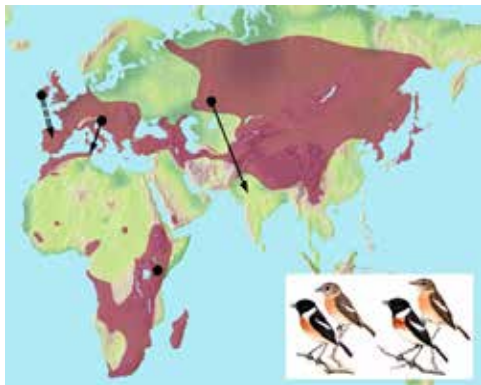
Nest van Witbandleeuwerik in Mahazat as-Sayd. Leeuweriken in de woestijn leggen meestal twee eieren. (Foto: Irene Tieleman).

Dit klinkt logisch, maar toch heeft dit idee relatief weinig aandacht gekregen omdat veel vogelonderzoek redeneert vanuit de levensloopvariatie [3]. Het doen van voorspellingen over en metingen aan het ziekterisico in uiteenlopende omgevingen is ook niet eenvoudig. Maar de verwachting is dat de tropen en gematigde streken risicovolle plekken zijn, in vergelijking met de woestijn, die relatief schoon zou zijn. Deze hypothese levert dan ook een tegengestelde voorspelling op ten opzichte van de levensloop-hypothese: leeuweriken uit tropen en gematigde streken zouden een beter afweersysteem hebben dan leeuweriken uit de woestijn. Dit laatste is ook wat onze metingen aan (een gedeelte van) het afweersysteem van leeuweriken in verschillende omgevingen laten zien [4]. Het afweersysteem van leeuweriken varieert weinig met hun levensloop, maar veel meer met de omgeving waarin ze leven. Nu is een belangrijke aanname, en een belangrijke route voor vervolgonderzoek, dat het ziekterisico varieert met de omgeving. Onze eerste exploraties van verschillen

in microbiële gemeenschappen tussen gebieden lijken dit te bevestigen [4,5], maar er is nog veel werk te verzetten. Het meetbaar maken van het ziekterisico is ook van groot belang met oog op andere veranderingen in de omgeving, zoals de eerder genoemde klimaat- en habitatverandering.

Het afweersysteem in een jaarrond perspectief

Het afweersysteem van vogels varieert substantieel in de loop van het jaar en die variatie is voor een aanzienlijk deel genetisch bepaald [6]. Het onderzoek van mijn groep heeft als eerste dit jaarperspectief gepresenteerd, evenals de eerste inzichten in de onderliggende mechanismen. Hiertoe hebben we onder meer de Roodborsttapuit onderzocht. De Roodborsttapuit is een wijdverbreide soort (Figuur 2), die voorkomt in allerlei verschillende klimaten. Hun fysiologie en levensloop volgen de patronen die algemeen bij vogels gevonden worden. Roodborsttapuiten uit de tropen (Kenia) leggen kleine legsels, in gematigd Europa



Figuur 2

Kaart met verspreiding van de Roodborsttapuit. Roodborsttapuiten komen in heel uiteenlopende klimaten voor. (Bron: Max Planck Instituut voor Ornithologie).

(Oostenrijk) zijn deze iets groter en in een continentaal klimaat (Kazachstan) zijn ze het grootst. Door Roodborsttapuiten uit deze verschillende klimaten bij elkaar te brengen, te houden en te fokken in gevangenschap, kan men onderzoeken welke variatie genetisch is bepaald en welke door de omgeving. De Kazachen, die in het wild jaarlijks de grootste seizoensvariatie in omgevingscondities – karakteristiek voor een continentaal klimaat – beleven, laten in gevangenschap, onder milde en constante omstandigheden, ook de grootste variatie in hun energiestofwisseling en hun afweersysteem zien. De Kenianen, die jaarrond onder prettige tropische omstandigheden leven, hebben een ander jaarpatroon, met de kleinste fluctuaties. De Europeanen zijn intermediair. De verschillen tussen populaties blijven in gevangenschap behouden, en kruisingen tussen de populaties bevestigen dat deze verschillen grotendeels genetisch bepaald zijn.

Dat een deel van de seizoensvariatie in het afweersysteem door de omgeving bepaald wordt hebben we onder meer ontdekt bij de Veldleeuwerik (Figuur 3). Tijdens een meerjarig onderzoek naar het afweersysteem van Veldleeuweriken in een Nederlandse onderzoekspopulatie vonden we een aantal verschillen tussen jaren [7]. Voorlopig verklaren we

die door verschillen in omgevingsfactoren, zoals temperatuur en voedselbeschikbaarheid, tussen die jaren. We hebben ook ontdekt dat een deel van onze broedvogels naar Frankrijk gaat om te overwinteren, terwijl een ander deel in Nederland blijft. Intrigerend genoeg lijkt het erop dat de Franse overwinteraars een beter afweersysteem hebben dan de Nederlanders. Terwijl ze dus allemaal in dezelfde Nederlandse populatie broeden. Deze resultaten sluiten aan bij de overtuiging in natuurbeschermend Nederland, dat de wintervoedselsituatie voor akkervogels in Nederland slecht is. Dit zou mede een verklaring zijn voor de afname van meer dan 95% van de Nederlandse Veldleeuweriken sinds begin jaren '70. Vooral nog vragen deze waarnemingen en correlaties om degelijk experimenteel werk om de onderliggende mechanismen goed bloot te leggen.

Een microbieel toekomstperspectief

Nu in het afgelopen decennium het afweersysteem van wilde vogels geleidelijk en gedeeltelijk in kaart is gebracht, dienen zich meerdere onderzoeksperspectieven voor de toekomst aan. Een belangrijke stap zal zijn in kaart te brengen welke omgevingsfactoren bepalen wat er van een vogelafweersysteem wordt gevraagd. Wat zijn de evolutionaire selectiedrukken op het afweersysteem? Welke risico's loopt



Figuur 3

Jonge Veldleeuwerik net na het verlaten van het nest, in onze studiepopulatie in Drenthe. (Foto: Irene Tieleman).

een wilde vogel op ziekte en verzwakking, hoe variëren die met de omgeving en in de loop van de tijd? In aanpalende wetenschapsvelden hebben in het afgelopen decennium twee andere ontwikkelingen plaatsgevonden, die grote consequenties hebben voor de dierecologische kijk op en het begrip van de fysiologie van wilde vogels. De eerste ontwikkeling is de *next generation sequencing*-technologie in de microbiologie, die de wereld inmiddels heeft doordrongen van de diversiteit, alomtegenwoordigheid en invloedrijke rol van micro-organismen. De kennis van de ecologie van microbiële gemeenschappen groeit razendsnel en laat onder meer zien dat er grote biogeografische verschillen zijn. Daarnaast is de medische wetenschap inmiddels doordrongen van de belangrijke rol die symbiotische micro-organismen spelen in de gezondheid van mensen. Dit zal voor wilde vogels niet anders zijn. Micro-organismen zijn een belangrijk onderdeel van de omgeving van wilde vogels en spelen een nog niet onderzochte, maar waarschijnlijk significante rol in de fysiologie van wilde vogels. Meer dan genoeg uitdagingen voor een volgende generatie dierecologen.

Literatuur

- [1] Drent, R. & Daan, S. 1980 The prudent parent - energetic adjustments in avian breeding. *Ardea*. **68**, 225-252.
- [2] Daan, S., Deerenberg, C. & Dijkstra, C. 1996 Increased daily work precipitates natural death in the kestrel. *J. Anim. Ecol.* **65**, 539-544.
- [3] Horrocks, N. P. C., Matson, K. D. & Tieleman, B. I. 2011 Pathogen pressure puts immune defense into perspective. *Integr. Comp. Biol.* **51**, 563-576.
- [4] Horrocks, N. P. C., Hegemann, A., Matson, K. D., Hine, K., Jaquier, S., Shobrak, M., Williams, J. B., Tinbergen, J. M. & Tieleman, B. I. 2012 Immune indexes of larks from desert and temperate regions show weak associations with life history but stronger links to environmental variation in microbial abundance. *Physiol. Biochem. Zool.* **85**, 504-515.
- [5] Horrocks, N. P. C., Matson, K. D., Shobrak, M., Tinbergen, J. M. & Tieleman, B. I. 2012 Seasonal patterns in immune indices reflect microbial loads on birds but not microbes in the wider environment. *Ecosphere*. **3**.
- [6] Versteegh, M. A., Helm, B., Kleynhans, E. J., Gwinner, E. & Tieleman, B. I. 2014 Genetic and phenotypically flexible components of seasonal variation in immune function. *Journal of Experimental Biology*. **217**, 1510-1518.
- [7] Hegemann, A., Matson, K. D., Both, C. & Tieleman, B. I. 2012 Immune function in a free-living bird varies over the annual cycle, but seasonal patterns differ between years. *Oecologia*. **170**, 605-618.

Geheugen en synaptische plasticiteit

Memory and synaptic plasticity

Prof.dr. C.C. Hoogenraad

Vakgroep Celbiologie, Departement Biologie, Bètafaculteit, Universiteit Utrecht

Nederlandse samenvatting

Wat gebeurt er precies in ons brein zodat we dingen kunnen leren, begrijpen en onthouden? Hoe onthouden we bijvoorbeeld waar we wonen en de namen van onze vrienden? Om te begrijpen hoe herinneringen worden opgeslagen in ons brein, heb ik u tijdens mijn lezing kennis laten maken met moleculair biologische processen in onze hersenen. Ik heb met name de contactpunten tussen zenuwcellen (synapsen), waar de overdracht van de signalen plaatsvindt, met u besproken. Veel hedendaagse studies laten zien dat herinneringen worden opgeslagen door de verbindingen tussen zenuwcellen te veranderen. In mijn onderzoeksgroep proberen we te begrijpen wat er op celniveau gebeurt in de hersenen. Het kweken van zenuwcellen maakt het mogelijk om met zeer geavanceerde microscopische technieken te zien wat er in levende cellen gebeurt. In hoeverre zijn contactpunten tussen zenuwcellen flexibel? Welke processen zijn belangrijk voor synaptische veranderingen? En vooral welke moleculen zijn hier bij betrokken?

Introduction

The brain is the center of the nervous system and the most complex biological structure known. All thoughts, emotions, memories, behaviors, dreams and other aspects of cognition arise within the brain. The brain coordinates the abilities to move, touch, smell, taste, hear, and see. It enables people to form words, understand mathematics, communicate with others, make decisions, compose and appreciate music, plan ahead, and even fantasize. It comes as no surprise that alterations in brain function accounts for many, if not most, neurological and psychiatric disorders.

The human brain consists of more than a 10¹¹

(100 billion) neurons, which process and transmit information in the form of electrical signals. Communication between neurons occurs at specialized junctions called synapses. Over the last century, basic neuroscience has taught us a great deal about the molecular and cellular mechanisms of synapse formation, stability and function. Precise control of synaptic development and connectivity is critical for maintaining accurate neuronal network activity and normal brain function. Now it is widely believed that information in the brain can be stored in the form of altered structure and chemistry of synapses, and/or by the formation of new synapses and the elimination of old ones (Yuste and Bonhoeffer, 2001). This so-called plasticity of synapses is believed to be the basis of learning and memory in the brain.

It is not surprising that the inappropriate loss of synaptic stability can lead to the disruption of neuronal circuits and to brain diseases. Whether due to genetics, drug use, the aging process, virus infections, or other various causes, dysfunction in neuronal communication is almost certainly the underlying cause of many psychiatric and neurological diseases, such as mental retardation, schizophrenia, Parkinson's disease, autism, Alzheimer's disease, compulsive behavior and addiction. Recent studies show that many neuropsychiatric diseases are characterized by synaptic pathology, including abnormal density and morphology of dendritic spines, synapse loss, and aberrant synaptic signaling and plasticity (Penzes et al., 2011; van Spronsen

Lezing gehouden voor de Koninklijke Maatschappij
voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage op
3 maart 2014

and Hoogenraad, 2010). For Alzheimer's disease, synaptic loss is the best current pathologic correlate of cognitive decline, and synaptic dysfunction is evident long before synapses and neurons are lost. The synapse thus constitutes an important target for treatments to slow progression and preserve cognitive and functional abilities in the disease. Understanding brain disorders is, at least in part, a matter of understanding the biochemical and cell biological basis of synaptic function and plasticity. In this review, we discuss recent evidence that alteration in synapse structure and function underlie several psychiatric and neurologic disorders. We describe our current understanding of the molecular organization of excitatory and inhibitory synapses and propose that basic cell biological mechanisms link synapse function with neuropsychiatric health and disease.

Microanatomy of the Synapses

Chemical synapses consist of presynaptic axon terminals harboring synaptic vesicles and a postsynaptic region (usually on dendrites) containing neurotransmitter receptors (Figure 1). The pre- and postsynaptic sites are separated by a gap of 20-25 nm, the synaptic cleft (Bourne and Harris, 2008; Sheng and Hoogenraad, 2007). A wide variety of cell adhesion molecules hold pre- and postsynaptic membranes together at the appropriate separation. Recently, several cell adhesion molecules, including N-cadherin have been implicated in synapse formation and function. In humans, alterations in genes encoding the cell adhesion molecules neuroligins (NLGN) and neurexins (NRXN) have recently been implicated in autism, directly linking synaptic proteins to cognition and its disorders (Sudhof, 2008).

Presynaptic structure and function

The nerve impulse - or action potential - traveling along the axonal membrane of the presynaptic neuron cannot cross the synaptic cleft to communicate with postsynaptic neurons. Therefore, the electric signal is carried at the synapse by neurotransmitters, such as glutamate or gamma-aminobutyric acid (GABA). These neurotransmitters are made

by the presynaptic neuron and stored in synaptic vesicles at presynaptic terminals (see Figure 1). Synaptic vesicles make contact with a thickening of the presynaptic plasma membrane, named the active zone, where vesicle fusion and exocytosis of neurotransmitters occurs (Sudhof, 2008). Genetic and biochemical studies from mice, *C. elegans* and *Drosophila* have identified numerous proteins involved in controlling synaptic vesicle fusion and neurotransmitter release (Jin and Garner, 2008). The docking and fusion of vesicles at the presynaptic membrane is at least controlled by the soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) complex. Many other presynaptic proteins bind to SNAREs and regulate the formation or disassembly of this complex, while others control Ca²⁺-dependent neurotransmitter release (Jin and Garner, 2008). Other studies show a critical role for presynaptic molecules in the pathology of neurodegenerative disease. For example, the presynaptic protein α -synuclein is involved in the pathogenesis of Parkinson's disease (Waxman and Giasson, 2009)

Postsynaptic structure and function

Neurotransmitters released from the presynaptic terminal act upon neurotransmitter receptors on the membrane of the postsynaptic neuron. Whether a synapse is excitatory or inhibitory determines the postsynaptic current displayed, which in turn is a function of the type of receptors and neurotransmitters operating at the synapse (see Figure 1). There are two types of postsynaptic receptors that recognize neurotransmitters - ligand gated ion channels (ionotropic receptors) and G-protein coupled (metabotropic) receptors. The binding of glutamate to amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA)-type and N-methyl-D-aspartate (NMDA)-type ionotropic glutamate receptors leads to excitatory synaptic transmission (Malinow and Malenka, 2002), while the interaction of GABA to ionotropic GABA(A) receptors allows an influx of negatively charged chloride ions and provides the major form of inhibitory synaptic transmission (Jacob et al., 2008).

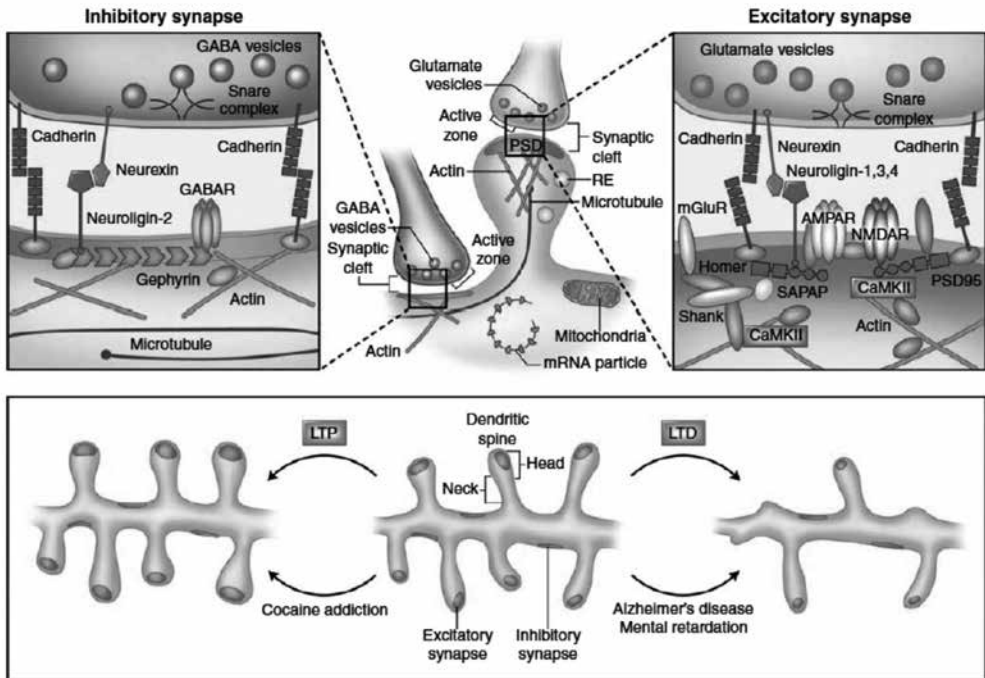


Figure 1
Molecular architecture of inhibitory and excitatory synapses

The top panels show schematic diagrams of excitatory and inhibitory synapses. Excitatory synapses target on mature mushroom-shaped spines containing a prominent postsynaptic density (PSD) and inhibitory synapses are present along the dendritic shaft lacking postsynaptic thickening. Various organelles support the synapse; mitochondria provide energy, poly-ribosomes and RNA particles allow local proteins synthesis, recycling endosomes transports internalized synaptic receptors back to the plasma membrane and the cytoskeleton regulates spine dynamics. The abundant actin cytoskeleton is connected to the PSD and is the primary determinant of spine shape and motility. Transient invasion of dynamic microtubule into dendritic spines can regulate formation of spine head protrusions and rapid spine growth. Excitatory and inhibitory synapses contain a unique set of channels, scaffolding proteins and other post-synaptic molecules. The microanatomy of the inhibitory and excitatory synapse and their organization of proteins and protein-protein interactions are depicted in the left and right panel, respectively. Major families of postsynaptic proteins are shown including scaffolding proteins, adhesion molecules and receptors.

The lower panel shows a simplified schematic representation of major morphological events occurring in dendritic spines upon LTP (left) or LTD (right). In Alzheimer's disease and mental retardation signaling cascades are triggered similar to LTD, leading to thinner, immature spines. In contrast cocaine addiction shows similarities with LTP, resulting in bigger, mushroom shaped, mature spines. The molecular and morphological changes of the synapse are hallmarks of the disease pathology and are responsible for the cognitive alterations in neuropsychiatric diseases. Abbreviations: GABA, γ -Aminobutyric acid; RE, recycling endosomes; PSD, post synaptic density; CamKII, Ca²⁺/calmodulin dependent kinase II; SAPAP, Synapse-associated protein 90/ postsynaptic density-95-associated protein; LTP, Long term potentiation; LTD, Long term depression. (This figure is adapted from Van Spronsen and Hoogenraad, 2010).

Neuronal signal processing is mediated by integration of excitatory and inhibitory synaptic inputs. A single neuron usually has hundreds or thousands of excitatory and inhibitory synapses at its dendrites or cell body and whether this neuron fires an action potential depends on the summed up input of all these synapses. If the postsynaptic neuron receives many strong inhibitory synaptic inputs, the likelihood of the cell to fire an action potential is very low. Therefore, precise regulatory mechanisms must exist to maintain the balance of excitatory and inhibitory synaptic transmission, the so-called “E/I balance”. Alteration in the E/I synapse balance has been proposed for many brain disorders, including autism and schizophrenia (Sudhof, 2008).

Immediately behind the postsynaptic membrane is an elaborate complex of interlinked proteins called the postsynaptic density (PSD), where adhesion molecules, receptors and their associated signaling proteins are highly concentrated (see Figure 1). The presence of a prominent PSD is characteristic of excitatory synapses, in contrast, inhibitory synapses lack postsynaptic thickening (Bourne and Harris, 2008; Sheng and Hoogenraad, 2007). The PSD is identified by electron microscopy as electron-dense material of ca. 20-30 nm thick and ca. 300 nm wide. PSDs are primarily composed of glutamate receptors, ion channels, cell adhesion molecules, and signaling enzymes, as well as membrane trafficking, cytoskeletal and scaffolding proteins (Sheng and Hoogenraad, 2007). Key among these are NMDA and AMPA receptors, postsynaptic density-95 (PSD-95), Ca²⁺/calmodulin dependent kinase II (CamKII), neuroligin (NLGN), Shank family proteins, synapse-associated protein-associated protein (SAPAP) and actin. The PSD primarily functions as a postsynaptic organizing structure – it clusters receptors, adhesion molecules and channels and assembles a variety of signaling molecules at the postsynaptic membrane (Kennedy et al., 2005; Renner et al., 2008).

Glutamate receptors and PSD proteins play a central role in excitatory synaptic plasticity. Current models show that intense NMDA receptor activation triggers a signaling cascade in the PSD that induces recruitment of AMPA receptors into the

postsynaptic membrane, leading to long-term potentiation (LTP) of synaptic strength, whereas weaker prolonged activation of NMDA receptors leads to removal of postsynaptic AMPA receptors and hence long-term depression (LTD) (Malinow and Malenka, 2002). Thus, it is of key importance that the trafficking of synaptic AMPA receptors is carefully controlled in order to modify synaptic strength during plasticity. Misregulation of synaptic trafficking may contribute to various brain disorders by preventing appropriate synaptic signaling and plasticity (Shepherd and Huganir, 2007).

Spine morphology controls synaptic function

Dendritic spines are small membranous protrusions that contain the postsynaptic machinery, including glutamate receptors, postsynaptic density (PSD), actin cytoskeleton, and a wide variety of membrane-bound organelles, such as smooth endoplasmic reticulum, mitochondria and endosomes (see Figure 1) (Sheng and Hoogenraad, 2007). Typical spines have a bulbous head connected to the dendritic shaft through a thin spine neck. Electron microscopy studies identified several categories of spines based on their shape and size - thin, stubby, cup and mushroom shaped spines (Bourne and Harris, 2008). Live imaging studies showed that spines are remarkably dynamic, changing size and shape over timescales of seconds to minutes and of hours to days (Holtmaat and Svoboda, 2009). Dynamic changes in spine morphology are closely linked to changes in strength of synaptic connections (Yuste and Bonhoeffer, 2001). Mushroom spines have larger, more complex PSDs with a higher density of glutamate receptors and are more sensitive to glutamate (Kasai et al., 2003). The size of the spine head is correlated with the dimensions of the PSD and the size of the presynaptic active zone (Bourne and Harris, 2008).

Spine morphology is subject to rapid alteration dependent on neuronal activity and glutamate receptor activation. Induction of LTP causes enlargement of spine heads, while activity patterns that induce long-term depression LTD causes

spine head shrinkage (see Figure 1) (Kasai et al., 2003; Yuste and Bonhoeffer, 2001). Long term *in vivo* two-photon fluorescence imaging showed that dendritic spines undergo structural changes in size and shape after novel sensory experience (Holtmaat and Svoboda, 2009). Interestingly, abnormal spine structures are often associated with various neurological disorders, such as Fragile X syndrome, Rett's syndrome and Down syndrome (Penzes et al., 2011; van Spronsen and Hoogenraad, 2010).

Recent studies have identified several cell biological pathways that regulate dendritic spine morphology. Trafficking of recycling endosomes by motor protein myosin Vb leads to spine enlargement (Wang et al., 2008). Transient invasion of dynamic microtubule into dendritic spines is associated with the formation of spine head protrusions and rapid spine growth (Jaworski et al., 2009). Most signaling pathways controlling spine shape seem to directly or indirectly regulate the actin cytoskeleton (Hotulainen and Hoogenraad, 2010). It is therefore not surprising that several genes that encode factors involved in spine structure and organization have been found mutated in human brain disease. GTPase-activating proteins and guanine exchange factors are mutated in individuals with mental retardation and autism (Newey et al., 2005). LIM kinase 1, a serine/threonine kinase controlling actin dynamics, and CYLN2 encoding for the microtubule plus-end binding protein CLIP-115, are hemizygotously deleted in Williams-Beuren syndrome, leading to abnormal thin spines, mental retardation and visuospatial cognitive deficits (Hoogenraad et al., 2004). Consequently, there is now considerable interest in understanding the underlying molecular mechanisms of spine pathology and the relationship between spine alterations and cognitive deficits.

Neuropsychiatric disorders and synapse alteration

Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease are caused by gradual neuronal death, leading to decline in movement control, memory

and cognition. The role of synaptic pathology in Alzheimer's disease is particularly interesting, since β -amyloid ($A\beta$) oligomers, which are formed after proteolytic cleavage of the amyloid precursor protein (APP) may interfere with basic synaptic mechanisms at an early disease stage (Selkoe, 2002). Moreover, alterations in synaptic receptor trafficking, abnormal spine morphology and defects in synaptic function have been reported in animal models of neuropsychiatric disorders including addiction and schizophrenia as well as in models of mental retardation, such as Fragile X syndrome. Recently, autism has been associated with mutations in synaptic adhesion and scaffolding molecules, which most likely has important consequences for E/I balance. Interestingly, the symptoms of each of these disorders manifest at distinct stages of life, suggesting that dysregulation of synaptic structure and function can coincide with unique deficits in cognition and behavior depending on when the disruptions occur across the lifespan (see Figure 2) (Penzes et al., 2011; van Spronsen and Hoogenraad, 2010).

Discussion and future directions

In recent years genetic linkage studies have identified a number of synaptic genes contributing to neuropsychiatric disorders. At the same time, basic neurobiological research has led to a better understanding of the molecular composition, structure, and function of synapses (Sheng and Hoogenraad, 2007). Still new pathways upstream of the synapse are discovered in which failure of the cellular machinery leads to synaptic dysfunction and neuropsychiatric phenotypes. Small non-coding microRNAs (miRNA) that repress the translation of target mRNAs are emerging as important pathophysiological mechanisms for neurological and psychiatric disease. Abnormal regulation of protein turnover, chromatin remodeling and genomic imprinting are also suggested to result in synapse pathology. In some cases, such as in Fragile X syndrome, the basic neurobiological mechanisms underlying the symptoms are well studied and become more clear, but in other cases the pathways

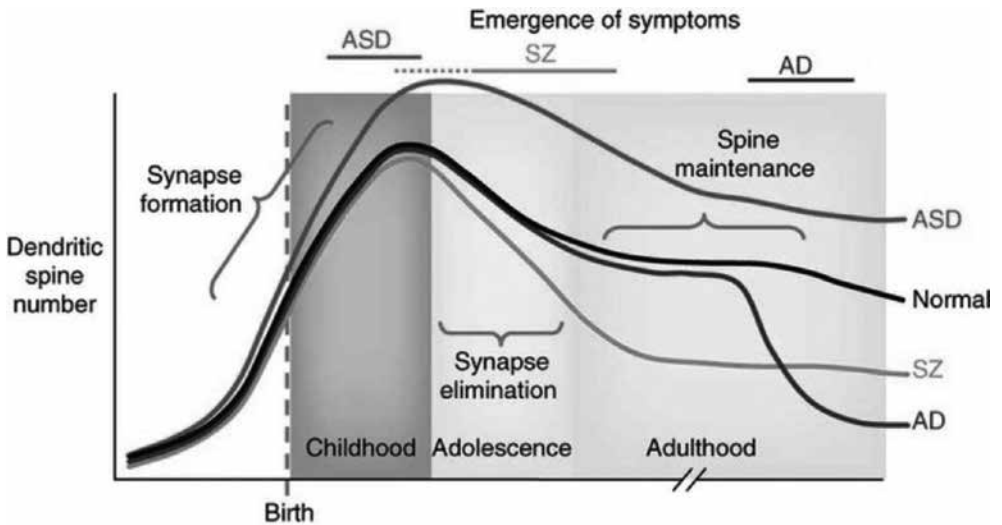


Figure 2

Dendritic spine number fluctuations in the normal and diseased brain.

Putative lifetime trajectory of dendritic spine number in the in a normal subject (black line), in ASD, in schizophrenia (SZ) and in Alzheimer's disease (AD). Bars across the top indicate the period of emergence of symptoms and diagnosis. In normal subjects, spine numbers increase before and after birth; spines are selectively eliminated during childhood and adolescence to adult levels. In ASD, exaggerated spine formation or incomplete pruning may occur in childhood leading to increased spine numbers. In schizophrenia, exaggerated spine pruning during late childhood or adolescence may lead to the emergence of symptoms during these periods. In Alzheimer's disease, spines are rapidly lost in late adulthood, suggesting perturbed spine maintenance mechanisms that may underlie cognitive decline. (This figure is adapted from Penzes et al., 2011).

are only beginning to be elucidated. Loss of function of a single gene in Fragile X syndrome or a limited number of genes in Williams-Beuren syndrome gives an unique opportunity to uncover basic neurobiological mechanisms underlying neuropsychiatric diseases. Unfortunately this model does not account for the common forms of most neuropsychiatric disorders, which are etiologically heterogeneous and complex, and likely determined by the combination of variants and/or defects in multiple genes, each playing a small effect. For example, polymorphic variants in genes encoding synaptic proteins have recently been identified in genome-wide association studies as important determinants of the risk of developing Alzheimer's disease. Thus, neuropsychiatric diseases illustrate the importance of synapse-specific molecules for normal synapse composition and plasticity. To gain better

insight into how synapse pathology underlies psychiatric and neurological disease, it is essential to combine basic research with clinical genetic studies. In this way, knowledge about synapse function at the basic level has immediate and significant impact on clinically relevant issues. Finally, synaptic molecules are also important future targets for protective treatments, to slow disease progression and preserve cognitive and functional abilities by preserving synaptic structure and function.

REFERENCES

Bourne, J.N., and Harris, K.M. (2008). Balancing structure and function at hippocampal dendritic spines. *Annu Rev Neurosci* 31, 47-67.
 Holtmaat, A., and Svoboda, K. (2009). Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat Rev Neurosci* 10, 647-658.

- Hoogenraad, C.C., Akhmanova, A., Galjart, N., and De Zeeuw, C.I. (2004). LIMK1 and CLIP-115: linking cytoskeletal defects to Williams syndrome. *Bioessays* 26, 141-150.
- Hotulainen, P., and Hoogenraad, C.C. (2010). Actin in dendritic spines: connecting dynamics to function. *J Cell Biol* 189, 619-629.
- Jacob, T.C., Moss, S.J., and Jurd, R. (2008). GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci* 9, 331-343.
- Jaworski, J., Kapitein, L.C., Gouveia, S.M., Dortland, B.R., Wulf, P.S., Grigoriev, I., Camera, P., Spangler, S.A., Di Stefano, P., Demmers, J., *et al.* (2009). Dynamic microtubules regulate dendritic spine morphology and synaptic plasticity. *Neuron* 61, 85-100.
- Jin, Y., and Garner, C.C. (2008). Molecular mechanisms of presynaptic differentiation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 24, 237-262.
- Kasai, H., Matsuzaki, M., Noguchi, J., Yasumatsu, N., and Nakahara, H. (2003). Structure-stability-function relationships of dendritic spines. *Trends Neurosci* 26, 360-368.
- Kennedy, M.B., Beale, H.C., Carlisle, H.J., and Washburn, L.R. (2005). Integration of biochemical signalling in spines. *Nat Rev Neurosci* 6, 423-434.
- Malinow, R., and Malenka, R.C. (2002). AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 25, 103-126.
- Newey, S.E., Velamoor, V., Govek, E.E., and Van Aelst, L. (2005). Rho GTPases, dendritic structure, and mental retardation. *J Neurobiol* 64, 58-74.
- Penzes, P., Cahill, M.E., Jones, K.A., VanLeeuwen, J.E., and Woolfrey, K.M. (2011). Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci* 14, 285-293.
- Renner, M., Specht, C.G., and Triller, A. (2008). Molecular dynamics of postsynaptic receptors and scaffold proteins. *Curr Opin Neurobiol* 18, 532-540.
- Selkoe, D.J. (2002). Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 298, 789-791.
- Sheng, M., and Hoogenraad, C.C. (2007). The postsynaptic architecture of excitatory synapses: a more quantitative view. *Annu Rev Biochem* 76, 823-847.
- Shepherd, J.D., and Huganir, R.L. (2007). The cell biology of synaptic plasticity: AMPA receptor trafficking. *Annu Rev Cell Dev Biol* 23, 613-643.
- Sudhof, T.C. (2008). Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease. *Nature* 455, 903-911.
- van Spronsen, M., and Hoogenraad, C.C. (2010). Synapse pathology in psychiatric and neurologic disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10, 207-214.
- Wang, Z., Edwards, J.G., Riley, N., Provance, D.W., Jr., Karcher, R., Li, X.D., Davison, I.G., Ikebe, M., Mercer, J.A., Kauer, J.A., and Ehlers, M.D. (2008). Myosin Vb mobilizes recycling endosomes and AMPA receptors for postsynaptic plasticity. *Cell* 135, 535-548.
- Waxman, E.A., and Giasson, B.I. (2009). Molecular mechanisms of alpha-synuclein neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta* 1792, 616-624.
- Yuste, R., and Bonhoeffer, T. (2001). Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 24, 1071-1089.

Een uitgebreide versie van dit artikel is verschenen in *Current Neurology and Neuroscience Report*, mei 2010.

Meer informatie over dit onderzoek is te vinden op de volgende websites: <http://www.cellbio.nl>, <http://fastfacts.nl/content/casper-hoogenraad-lerende-cellen>, en het youtube kanaal van het 'hoogenraad lab'.

Moderne scheidingstechnologie voor een duurzame toekomst

Mw.prof.dr.ir. M.C. Kroon

Afdeling Scheidingstechnologie, Technische Universiteit Eindhoven

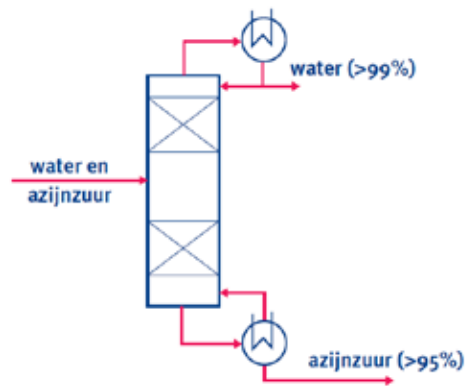
Inleiding

Scheidingstechnologie is een essentieel onderdeel van de scheikunde. Het woord 'scheikunde' zegt het immers al: de kunde van het scheiden. Toch denken veel mensen bij scheikunde vooral aan chemische reacties. Dat is onterecht, want per reactiestap zijn er gemiddeld wel drie verschillende scheidingsstappen nodig om een product zuiver in handen te verkrijgen. Scheidingsprocessen vergen maar liefst 50-80% van de investeringen en operationele kosten van een chemische fabriek [1]. Als je in staat bent om een scheiding efficiënter uit te voeren, dan leidt dat gelijk tot een significante verlaging van de kosten en de milieubelasting, en een stijging van de winst. Het is dus uiterst aantrekkelijk om nieuwe efficiëntere scheidingsmethoden te ontwikkelen.

Een scheidingsproces is het omgekeerde van een mengproces. Mengen gaat spontaan. Als je bijvoorbeeld een scheutje azijn in een glas water doet, dan lost de azijn vanzelf op. Daar hoeft je niets aan te doen. Je kunt het mengproces versnellen door te roeren, maar uiteindelijk zal er altijd een homogeen mengsel van water en azijn worden gevormd. Wil je het water en de azijn weer van elkaar scheiden om zuiver water en zuiver azijn te verkrijgen, dan moet je het spontane proces omkeren. Dat is verre van gemakkelijk en het gaat al helemaal niet spontaan. Scheiden kost energie, en scheidingstechnologen stoppen hier al eeuwenlang letterlijk en figuurlijk heel veel energie in.

Conventionele scheidingsmethoden maken vaak gebruik van het toevoegen of onttrekken van energie aan een mengsel om een scheiding te bewerkstelligen. Het meest bekende en industrieel toegepaste voorbeeld is destillatie. Je kunt bijvoorbeeld een mengsel van water en azijn scheiden met behulp van destillatie (Figuur 1). Water kookt

bij 100 °C, terwijl azijnzuur pas kookt bij 118 °C [2]. Bij opwarming zal het water dus iets sneller verdampen dan de azijn. Het verdampte water stijgt op, en kan na condensatie worden opgevangen aan de bovenkant van de destillatiekolom. De azijn blijft achter in de vloeistoffase en zakt naar de bodem van de kolom. Hoe goed een destillatie kan worden uitgevoerd hangt af van het verschil in vluchtigheid tussen beide componenten. Omdat het verschil in vluchtigheid tussen water en azijn klein is, zal deze scheiding moeizaam verlopen en bij lange na niet perfect zijn. Dat betekent bijvoorbeeld dat de bodemstroom uit de destillatiekolom nog wat water bevat.



Figuur 1

Destillatie van water en azijnzuur

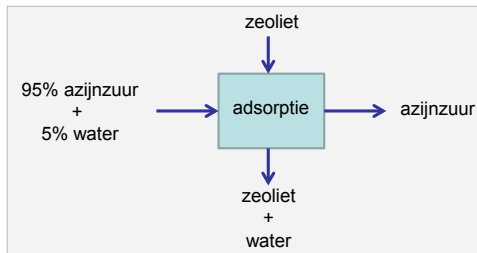
Bovendien kost destillatie ontzettend veel energie. De belangrijkste reden is dat de energie die

Lezing gehouden voor de Koninklijke Maatschappij
voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage op
17 maart 2014

vrijkomt in de condensator aan de top niet hergebruikt kan worden in de reboiler onder in de kolom, want de temperatuur in de condensator (100 °C) is lager dan in de reboiler (118 °C). Daarom voeg je energie toe aan de reboiler in de vorm van stoom (gemaakt door verbranding van olie of gas), en onttrek je energie in de condensator met behulp van koelwater. In feite ben je dus grote hoeveelheden olie aan het verbranden om koelwater op te warmen in plaats van deze energie te gebruiken voor de scheiding van water en azijn. Dat maakt destillatie een inherent inefficiënte scheidingstechnologie.

Moderne scheidingstechnologie

In de natuur vinden scheidingsprocessen niet plaats door middel van destillatie. In plaats daarvan worden stoffen zeer selectief verwijderd door slechts de afscheiding van één type molecuul (bijv. door een transport door een celwand of hechting aan een andere stof) toe te staan, terwijl alle andere stoffen niet kunnen worden afgescheiden (en niet hoeven te worden verdampt). Dit kost allereerst veel minder energie. Bovendien is de stof die selectief in de natuur wordt verwijderd veelal een minderheidscomponent, die voorkomt in lage concentraties. Moderne scheidingstechnologen proberen de natuur te imiteren. Vooral wanneer een van de componenten in grote meerderheid (bijvoorbeeld voor meer dan 98%) aanwezig is, zijn conventionele scheidingsmethoden minder geschikt. Het wordt bijvoorbeeld steeds lastiger om de laatste restjes water uit de azijn te halen met behulp van destillatie [3]. Uit energetisch oogpunt is het vooral aantrekkelijk om de componenten, die slechts in beperkte hoeveelheid aanwezig zijn, zeer selectief uit een mengsel te verwijderen. Dat kan worden bereikt door gebruik van hulpstoffen, die de ongewenste bijproducten veel sterker aantrekken dan het hoofdproduct. Het laatste restje water kan bijvoorbeeld efficiënt van de azijn worden verwijderd door adsorptie met behulp van een zeoliet als hulpstof (Figuur 2). Zo zijn zeer hoge scheidingsfactoren haalbaar. Dit soort scheidingstechnologieën wordt ook wel affiniteitscheidingen, aantrekkelijke scheidingen, genoemd.



Figuur 2
Azijn/water scheiding met behulp van adsorptie

Voorbeelden van affiniteitscheidingen zijn adsorptie, absorptie en extractie. Mijn onderzoek richt zich met name op het ontwikkelen van nieuwe selectieve hulpstoffen voor affiniteitscheidingen op basis van hun fasegedrag. Het gebruik van deze nieuwe selectieve hulpstoffen kan het energieverbruik van de chemische industrie drastisch omlaag brengen en daarmee ook uit energetisch en economisch oogpunt zeer aantrekkelijk zijn.

Biologische solvents

Ik ben vooral erg geïnteresseerd in het gebruik van duurzame en hernieuwbare selectieve hulpstoffen. Daarbij denk ik vooral aan toepassing van biologische oplosmiddelen, die van nature in planten voorkomen, als selectieve extractanten en absorbentia. Twee klassen van biologische solvents lijken veelbelovend: (i) natuurlijke ionische vloeistoffen, en (ii) natuurlijke diep eutectische oplosmiddelen (Figuur 3).

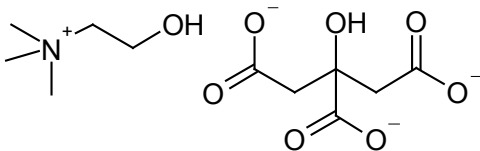


Figuur 3
Een natuurlijk diep eutectisch oplosmiddel (links) en een natuurlijke ionische vloeistof (rechts)

Natuurlijke ionische vloeistoffen

Ionische vloeistoffen zijn vloeibare zouten met een smeltpunt onder de 25 °C [4]. Ze bevatten kationen en anionen, net zoals gewone zouten, maar ze zijn vloeibaar bij kamertemperatuur. Dat komt omdat de ionen relatief groot en asymmetrisch zijn en daardoor niet makkelijk een kristalrooster kunnen vormen. Ionische vloeistoffen hebben een aantal interessante eigenschappen, waaronder een hoge elektrische geleidbaarheid, een groot vloeistofbereik en een groot oplosend vermogen voor zowel polaire als apolaire verbindingen [4]. Maar de meest opvallende eigenschap van ionische vloeistoffen is wel hun extreem lage vluchtigheid. Ionische vloeistoffen verdampen simpelweg niet. Daardoor leiden ze niet tot emissies en kun je ze ook niet inademen of ruiken. Dat is de reden voor hun veilige en milieuvriendelijke imago [4]. Echter, er valt wel wat af te dingen op het milieuvriendelijke karakter van traditionele ionische vloeistoffen. Deze worden bijvoorbeeld gemaakt uit olie en zijn vaak niet biologisch afbreekbaar. De truc is om de kationen en anionen zo te kiezen dat de ionische vloeistof wel 'groen' is [5] en de gewenste eigenschappen vertoont.

Natuurlijke ionische vloeistoffen bestaan volledig uit ionen die van nature in de cellen van planten voorkomen. Het zijn dus zogenaamde plant metabolieten. Natuurlijke kationen zijn bijvoorbeeld choline of betaïne, terwijl veel zuurrestgroepen (zoals acetaat, lactaat, citraat, malaat, maleaat, etc.) fungeren als anion (Figuur 4). Het grote voordeel van natuurlijke ionische vloeistoffen ten opzichte van traditionele ionische vloeistoffen is dat ze volledig hernieuwbaar en biologisch afbreekbaar zijn [5]. Ze zijn (vooralsnog) echter relatief duur.



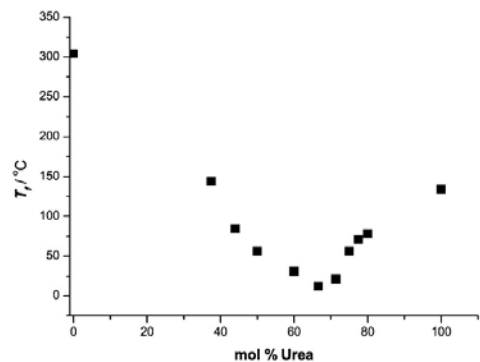
Figuur 4

De natuurlijke ionische vloeistof choline citraat

Natuurlijke diep eutectische oplosmiddelen

Diep eutectische oplosmiddelen zijn mengsels van tenminste één vaste waterstofbrug-donor (een zuur, een alcohol, een aldehyde, een suiker, een amide, etc.) en tenminste één vaste waterstofbrugacceptor (een zout, een aminozuur, etc.). Als je die twee vaste stoffen mengt, levert dat een vloeistof op bij kamertemperatuur, door de bijzondere chemische interacties tussen de twee stoffen (waterstofbrugvorming) [6,7].

Het oudste en bekendste voorbeeld van een diep eutectische vloeistof is het mengsel van ureum (donor, smeltpunt ca. 135 °C) en choline chloride (acceptor, smeltpunt ca. 302 °C), dat in de mengverhouding 2:1 slechts een smeltpunt van 12 °C heeft (Figuur 5), zodat dit mengsel gebruikt kan worden als vloeibaar oplosmiddel bij kamertemperatuur [8].



Figuur 5

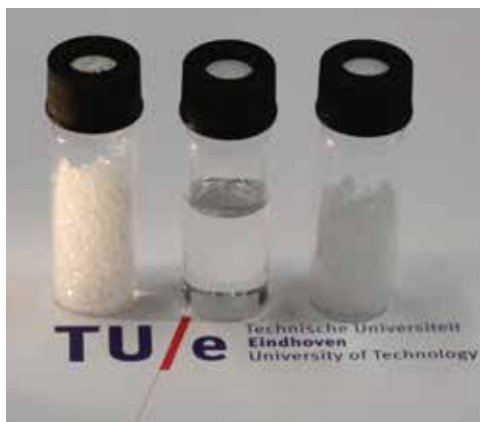
Smeltpunt van het ureum + choline chloride mengsel als functie van de compositie

Diep eutectische oplosmiddelen hebben veelal dezelfde eigenschappen als ionische vloeistoffen. Ze hebben ook een zeer lage dampspanning bij kamertemperatuur, een groot vloeistofbereik en een groot oplosend vermogen voor verschillende typen stoffen. Maar ze zijn wel veel goedkoper dan de meeste ionische vloeistoffen, omdat ze gemaakt worden via een simpel mengproces, zodat je geen dure synthese- en zuiveringsstappen nodig hebt. Bovendien heb je een extra vrijheidsgraad bij het ontwerpen van een geschikt diep eutectisch

oplosmiddel: je kunt zowel het type donor en het type acceptor, alsook hun verhouding kiezen (terwijl bij een ionische vloeistof de verhouding tussen kation en anion vastligt ten gevolge van elektroneutraliteit) [6].

Een ander voordeel van diep eutectische oplosmiddelen is dat je ze kunt terugwinnen door een component toe te voegen die de waterstofbruginteracties tussen de twee bestanddelen verbreekt. Op dat moment is de vloeistoffase niet langer stabiel en slaat het diep eutectische mengsel neer als vaste stof. Een voorbeeld is het neerslaan van het diep eutectisch oplosmiddel bestaande uit appelzuur en glycine (vloeibaar in een molaire ratio van 1:1) door toevoeging van ethanol [7].

Natuurlijke diep eutectische oplosmiddelen bestaan volledig uit waterstofbrugdonoren en -acceptoren die van nature in de cellen van planten voorkomen. Voorbeelden van natuurlijke donoren zijn organische zuren (zoals appelzuur, citroenzuur, oxaalzuur, etc.), monosaccharides (zoals glucose, fructose, trehalose, etc.) en amides (zoals ureum). Voorbeelden van natuurlijke acceptoren zijn zouten (zoals choline chloride, betaïne, etc.) en aminozuren (alanine, proline, histidine, glycine, etc.). De mengsels van deze natuurlijke donoren en acceptoren zijn volledig



Figuur 6

De vloeistof in het midden (een natuurlijk diep eutectisch oplosmiddel) is gevormd door de twee vaste stoffen links (een suiker) en rechts (een aminozuur) met elkaar te mengen.

biologisch afbreekbaar en veelal niet-giftig.

In de afgelopen drie jaar heb ik met mijn onderzoeksgroep meer dan 650 verschillende natuurlijke donor/acceptor combinaties onderzocht. Daarbij hebben we inmiddels ruim 60 verschillende combinaties gevonden die in bepaalde molaire verhoudingen een natuurlijk diep eutectisch oplosmiddel vormen (Figuur 6) [8]. Ik verwacht dat er in de komende tien jaar nog veel meer (vooral nog onbekende) diep eutectische oplosmiddelen zullen worden ontdekt. Eigenschappen en mogelijke toepassingen zullen worden onderzocht. Experimentele screening zal worden gecombineerd met theoretische voorspellingen. Tevens zullen de nieuwe biologische solvents speciaal voor specifieke toepassingen worden ontwikkeld. Ik verwacht vooral dat biologische solvents toepassing zullen gaan vinden in duurzame processen in een toekomstige bio-gebaseerde economie.

Duurzame toepassingen

In mijn eigen onderzoek pas ik de nieuwe biologische solvents vooral toe als duurzame en hernieuwbare selectieve hulpstoffen in moderne scheidingstechnologie. Ik zal nu wat dieper ingaan op drie voorbeelden van toepassingen van de nieuwe biologische solvents: (i) ontzilting, (ii) bio-raffinage en (iii) CO₂-afvang.

Ontzilting

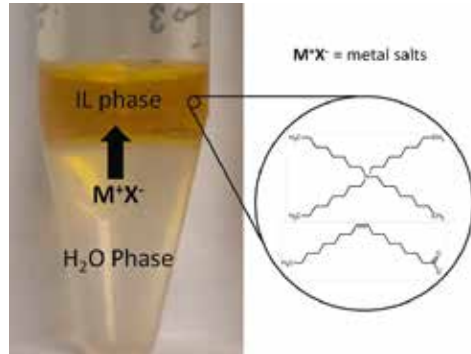
Bijna zeven miljard mensen bevolken onze aardbol en dat aantal groeit snel. Rond 2050 zijn we waarschijnlijk al met negen miljard. Het wordt hoe langer hoe lastiger om al die mensen, die steeds vaker in grote miljoenensteden wonen, van voldoende drinkwater te voorzien. Nu al hebben meer dan een miljard mensen geen toegang tot schoon drinkwater. Met ontziltingstechnologie kun je uit zeewater heel goed drinkwater maken. Maar dat kost heel veel energie.

Vrijwel alle bestaande methoden gaan uit van het verwijderen van water uit zeewater, waardoor het zout overblijft. Het meest bekende voorbeeld is destillatie, waarbij het water verdampt en daarna weer condenseert. Andere veelgebruikte methoden

zijn kristallisatie (waarbij het water uitkristalliseert tot ijs en een geconcentreerde zoutoplossing achterblijft) en omgekeerde osmose (waarbij een membraan onder druk water doorlaat maar zout tegenhoudt). Omdat er erg veel water in zeewater zit (96,5%) kosten al deze technieken veel energie. In het gunstigste geval heb je nog altijd zo'n 290 kJ energie nodig per liter te ontzilten zeewater [10]. Ter vergelijking: als dat elektrische energie zou zijn, dan kon je er een 40 Watt gloeilamp twee uur op laten branden. En dan hebben we het nog maar over één liter. Een gemiddelde ontziltingsfabriek produceert maar liefst 130 miljoen liter water per dag.

Uit energetisch oogpunt is het veel verstandiger om niet het water af te scheiden, maar de kleinere hoeveelheid zout selectief uit het zeewater te halen. Daarvoor heb je een hulpstof nodig die wel zout aantrekt, maar geen water. Hydrofobe natuurlijke ionische vloeistoffen kunnen hier een oplossing bieden [11]. Ionische vloeistoffen kunnen zout goed oplossen (ze zijn zelf ook ionisch), maar zijn niet altijd mengbaar met water. Zo wordt het mogelijk om met een ionische vloeistof zout uit zeewater te extraheren, waarbij het water in zuivere vorm overblijft. Dat kost nog maar 17 kJ per liter te ontzilten zeewater. Zo kan dus 94% energie op het ontziltingsproces worden bespaard. Dat maakt dit proces economisch en ecologisch gezien zeer interessant. Ik stop daarom veel energie in het screenen van geschikte natuurlijke ionische vloeistoffen voor de zoutverwijdering. Daarbij kijk ik overigens niet alleen naar zeezout (natriumchloride) maar ook naar bijvoorbeeld de zouten van zware metalen met bijvoorbeeld fosfaten.

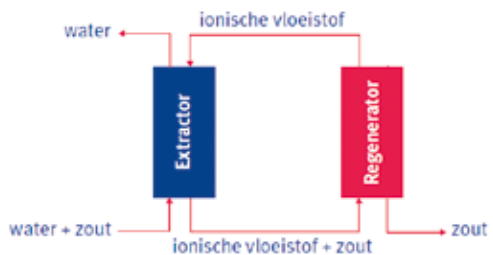
De keuze van de natuurlijke ionische vloeistof bepaalt de selectiviteit voor verwijdering van een bepaald metaalzout. Zo vonden we bijvoorbeeld dat de natuurlijke ionische vloeistof tetraoctylammonium linoleaat zeer goed ijzer, mangaan en zinkzouten kan verwijderen uit water (Figuur 7) [12]. Het bleek dat sommige natuurlijke ionische vloeistoffen de zouten niet verwijderen door middel van extractie, maar dat er ion uitwisseling kan plaatsvinden [13]. Deze ionische vloeistoffen werken dus als vloeibare ionenwisselaars.



Figuur 7

Selectieve zoutextractie met behulp van de natuurlijke ionische vloeistof tetraoctylammonium linoleaat

Bij extracties is de regeneratiestap het meest energie-intensief. Het zout dat uit het water is verwijderd, zit immers chemisch gebonden aan de natuurlijke ionische vloeistof. Het vergt vervolgens energie om het zout in zuivere vorm in handen te krijgen. Te denken valt bijvoorbeeld aan elektrodepositie, een behandeling met koolstofdioxide of het verlagen van de temperatuur, waardoor het zout neerslaat [14]. Pas daarna is de ionische vloeistof opnieuw te gebruiken. De regeneratiestap bepaalt dus de uiteindelijke economische haalbaarheid van het proces. Het totale proces voor selectieve zoutextractie met behulp van een natuurlijke ionische vloeistof inclusief regeneratie en hergebruik van deze hulpstof staat weergegeven in Figuur 8.



Figuur 8

Proces voor selectieve zoutextractie m.b.v. een natuurlijk ionische vloeistof

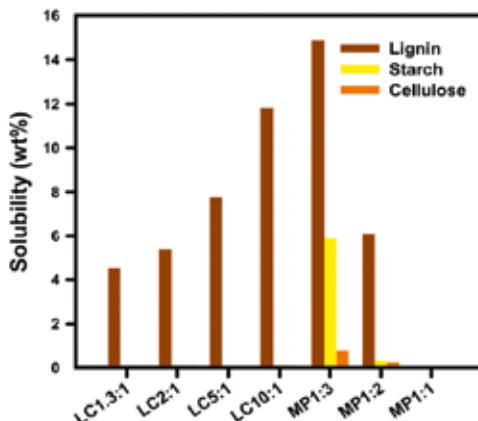
Bioraffinage

In een toekomstige bio-gebaseerde economie zullen chemicaliën uit biomassa worden geproduceerd. Het liefst wordt hiervoor lignocellulosische biomassa gebruikt (zoals hout of stro), omdat het gebruik hiervan niet concurreert met voedselproductie. Hout is echter een complex mengsel van cellulose, lignine, hemicellulose, water, zouten en diverse andere stoffen. Deze stoffen zullen eerst van elkaar gescheiden moeten worden, voordat je waardevolle producten uit de verschillende fracties kunt maken. Hierbij is de lastigste stap het scheiden van cellulose (de vezels die zowel hout als papier stevigheid verlenen) van lignine (de lijm die deze vezels bij elkaar houdt). Momenteel wordt deze scheidingsstap uitgevoerd bij hoge temperatuur (>150 °C) en vaak onder toevoeging van chemicaliën, waarbij de cellulosevezels deels kapot gaan en/of degraderen [15]. Als er bijvoorbeeld papier gemaakt moet worden van de cellulose, leidt deze fractioneringsstap tot een lagere papierkwaliteit. Bovendien is er veel energie nodig om de fractionering uit te voeren. Deze wordt momenteel geleverd door het verbranden van de afgescheiden lignine.

Het zou veel slimmer zijn om cellulose en lignine te scheiden met behulp van een selectieve hulpstof, die één van beide biopolymeren selectief oplost. Natuurlijke diep eutectische oplosmiddelen zijn hiervoor veelbelovende hulpstoffen. Recentelijk is namelijk gesuggereerd dat planten in tijden van droogte diep eutectische oplosmiddelen (mengsels van suikers en zuren) in hun cellen vrijmaken om een vloeistof als alternatief voor water aan te maken (en niet alleen om de osmotische druk te verhogen), zodat het metabolisme door kan gaan en de plant niet sterft [16]. Daarom kan worden verwacht dat dit soort vloeistoffen in staat zijn om plant metabolieten (zoals cellulose en lignine) op te lossen.

Experimenten in mijn groep aan de TU/e hebben inderdaad laten zien dat diep eutectische oplosmiddelen in staat zijn om lignine in zeer hoge mate op te lossen bij milde temperaturen tussen de 60 en 80 °C, terwijl cellulose veel slechter oplost (Figuur 9) [8]. Dit verschil in oplosbaarheid kan worden

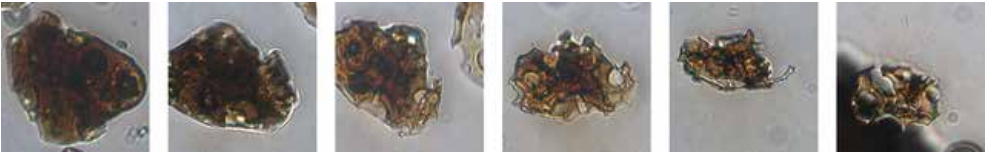
gebruikt om lignine selectief uit hout te extraheren met behulp van een natuurlijk diep eutectisch oplosmiddel.



Figuur 9

Oplosbaarheid van lignine, zetmeel en cellulose in een aantal verschillende diep eutectische oplosmiddelen bij 60 °C

Na extractie van de lignine (Figuur 10) kunnen de (niet-opgeloste) cellulosevezels worden afgefilterd. Deze cellulose is van hoge kwaliteit (lange vezels, weinig degradatie) en is daarom zeer geschikt voor de productie van papier. Door vervolgens water aan het diep eutectisch oplosmiddel toe te voegen, slaat de opgeloste lignine neer en kan die ook worden gewonnen door middel van filtratie. Deze zwavelvrije lignine hoeft niet verbrand te worden, maar kan dienen als grondstof voor hoogwaardige chemicaliën en biologisch plastic. Uiteindelijk houd je dan het solvent over met water en wat reststoffen. Er is dan alleen energie nodig om het diep eutectische oplosmiddel te recyclen en de verwachting is dat dat een reductie van zo'n 40% in energieconsumptie oplevert, vergeleken bij het huidige papierproductieproces [17].



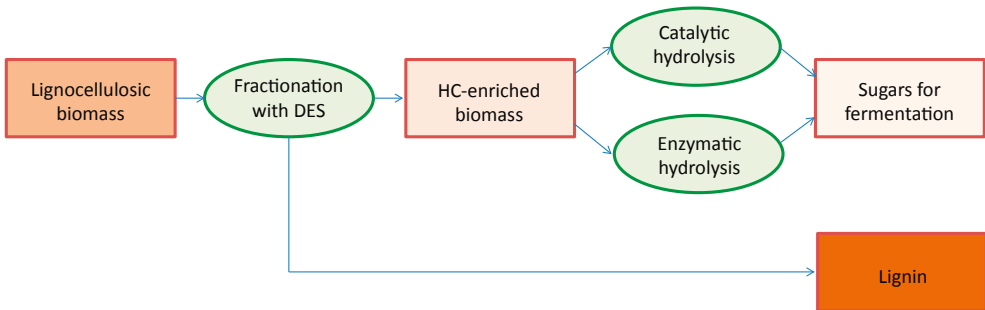
Figuur 10

Microscopafbeeldingen die laten zien hoe een korreltje lignine bij kamertemperatuur oplost in een diep eutectisch oplosmiddel. Het totale tijdsverloop is drieënhalf uur.

Hoe goed het natuurlijk diep eutectisch oplosmiddel werkt, is afhankelijk van de precieze samenstelling van het type hout waarop je het loslaat. De methode is bij uitstek geschikt voor relatief kleinschalige bioraffinagefabrieken waarin lokale gewassen worden verwerkt. Dat heeft als bijkomend voordeel dat je het hout niet over een grote afstand hoeft aan te voeren. Zowel de chemisch als de papierindustrie heeft inmiddels veel interesse getoond in de vinding [17].

Nadat de lignine efficiënt uit hout is verwijderd via extractie, hoeven de overgebleven cellulosevezels niet per se als pulp te worden gebruikt, maar ze kunnen ook verder worden afgebroken (via hydrolyse) naar glucose, waaruit een grote range van chemicaliën en brandstoffen kan worden gemaakt

via fermentatie (Figuur 11). Deze hydrolysestap kan ook zeer efficiënt worden uitgevoerd in een diep eutectisch oplosmiddel, omdat het solvent zelf kan werken als zure katalysator (bijvoorbeeld door keuze van een organisch zuur als de waterstofbrugdonor in het diep eutectisch oplosmiddel) en omdat de zeer hoge oplosbaarheden leiden tot een hoge reactiesnelheid. Tevens is enzymatische hydrolyse mogelijk, omdat recentelijk is aangetoond dat diep eutectische oplosmiddelen enzym-tolerant zijn [18]. Een voorbeeld is de laccase-gekatalyseerde oxidatie van ABTS in een diep eutectisch oplosmiddel, waarbij voor het eerst is aangetoond dat dit enzym ook werkzaam is in een omgeving met een zeer lage waterconcentratie [16].



Figuur 11

Mogelijke procesroutes voor omzetting van lignocellulosische biomassa met behulp van een diep eutectisch oplosmiddel

Recentelijk bleek dat andere plantmetabolieten (zoals terpenen, flavonoiden, anthraquinonen, etc.) ook selectief en efficiënt geëxtraheerd kunnen met behulp van een diep eutectisch oplosmiddel [16]. Tevens kunnen we inmiddels verschillende

natuurlijke verbindingen (zoals vluchtige vetzuren en water) van elkaar scheiden door een diep eutectisch oplosmiddel als entrainer in een extractieve destillatiestap te gebruiken [19].

CO₂-afvang

Koolstofdioxide (CO₂) is een belangrijke antropogeen (geproduceerd door menselijke activiteiten) broeikasgas dat bijdraagt aan de opwarming van de aarde. Er worden steeds meer processen ontwikkeld om CO₂ af te vangen uit grote industriële stromen, zowel uit zuur aardgas (voor verbranding) als uit rookgassen (na verbranding).

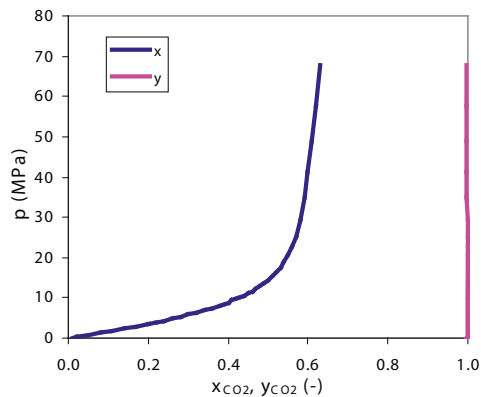
De meest gebruikte methode voor CO₂-afvang na verbranding is absorptie met behulp van een waterige amine-oplossing [20]. Ondanks de grote absorptiecapaciteit, kleeft hieraan wel een aantal nadelen: (i) zeer hoog energieverbruik tijdens de regeneratie en (ii) emissies van grote hoeveelheden giftige amines naar de lucht.

Voor CO₂-afvang voor verbranding (vaak bij hogere drukken) worden momenteel fysische absorbentia, zoals Fluor solvent, Selexol of Purisol gebruikt [21]. De regeneratiekosten zijn in dit geval veel lager, maar de absorbentia zelf zijn een stuk duurder en vaak is er (dure) koeling nodig, omdat de absorptiecapaciteit hoger is bij lagere temperatuur. Bovendien is de selectiviteit van de scheiding slechter. Met name korte alkanen (ethaan, propaan, butaan) worden ook door de fysische solvent geabsorbeerd, terwijl deze componenten wel calorische (en dus economische) waarde hebben.

Er wordt momenteel veel onderzoek gedaan naar betere (selectieve, duurzame en goedkope) absorbentia voor CO₂. De natuurlijke solvents (zowel ionische vloeistoffen en diep eutectische oplosmiddelen) die ik ontwikkel, zijn hiervoor zeer interessant.

In samenwerking met het Petroleum Instituut in Abu Dhabi gebruik ik natuurlijke ionische vloeistoffen als absorbentia voor het verwijderen van zure verontreinigingen uit aardgas. Zuur gas is aardgas dat significante hoeveelheden CO₂ en waterstofsulfide (H₂S) bevat en daardoor een lagere verbrandingswarmte heeft. Natuurlijke ionische vloeistoffen blijken deze zure verontreinigingen selectief te kunnen absorberen en op die manier uit het zure gas te kunnen verwijderen [22, 23]. Ionische vloeistoffen zijn vooral interessant voor

deze gasscheidingen vanwege hun hoge oplosbaarheid voor CO₂, wel tot zo'n 70 mol% (Figuur 12) [22], terwijl de ionische vloeistof niet oplost in de CO₂- (gas)fase en dus niet verloren gaat. De selectiviteit voor CO₂-afvang is zeer goed. Grote interesse gaat verder uit naar natuurlijke ionische vloeistoffen met een lage viscositeit, want de kinetiek van het oplossen is daarin beter. Andere voordelen zijn de veiligheid en de relatief lage absorptiewarmte, zodat minder energie nodig is voor de regeneratie [21]. Een nadeel is dat de best presterende ionische vloeistoffen zelf een stuk duurder zijn dan conventionele chemische en fysische absorbentia.



Figuur 12

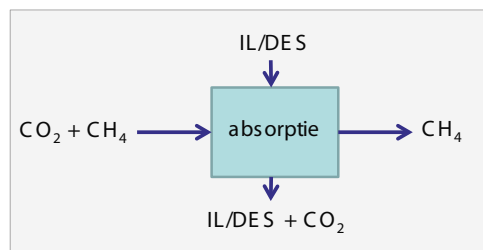
Typisch fasengedrag van natuurlijke ionische vloeistof + CO₂ systemen

Omdat de benodigde hoeveelheid ionische vloeistof voor gas absorptie vrij hoog ligt en deze vrij duur is, kijk ik naar verschillende mogelijkheden om deze absorpties te intensiveren. Zo probeer ik bijvoorbeeld de absorptiesnelheid te versnellen door gebruik te maken van centrifugaalkrachten in een roterend gepakt bed met ionische vloeistof, waardoor de dimensies van de benodigde absorptiekolom drastisch kunnen worden beperkt.

Natuurlijke diep eutectische oplosmiddelen zijn potentieel nog interessanter voor CO₂-afvang dan ionische vloeistoffen. Omdat diep eutectische solvents mogelijk in planten voorkomen en ervoor

zorgen dat stofwisseling blijft plaatsvinden in tijden van waterschaarste [16], is het de verwachting dat ze ook goede solvents zijn voor artificiële fotosynthese. Daarbij wordt CO_2 uit de lucht samen met water geconverteerd naar suikers en zuurstof. Dat zou betekenen dat natuurlijke diep eutectische oplosmiddelen CO_2 zeer sterk aantrekken. Eerste metingen in mijn lab hebben inderdaad laten zien dat de absorptiecapaciteit voor CO_2 hoog is en de benodigde hoeveelheid energie voor de regeneratie laag (tenminste 16% minder energie nodig vergeleken bij het conventionele proces) [24]. Daarbij komt dat de selectiviteit voor CO_2 over CH_4 (bij behandeling van zuur aardgas) ook hoog is en de kosten voor het diep eutectische oplosmiddel laag.

Het grootste nadeel van het diep eutectische solvent is de thermische stabiliteit [6]. Zolang een proces plaats kan vinden bij relatief lagere temperaturen (zoals de scheiding van CH_4 en CO_2) is dat geen probleem (Figuur 13). Maar bij andere processen waarbij CO_2 -afvang een belangrijke rol speelt, zoals de verwijdering van CO_2 in een water-gas-shift reactor (voor de productie van waterstof uit methaan via $\text{CH}_4 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO} + 3 \text{H}_2$ en $\text{CO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2$), blijft het diep eutectisch oplosmiddel niet intact door de



Figuur 13

Selectieve CO_2 -afvang uit zuur aardgas via absorptie met behulp van een ionische vloeistof (IL) of een diep eutectisch oplosmiddel (DES)

benodigde hogere temperaturen. In dit geval is een ionische vloeistof een betere optie.

Conclusies

Affiniteitsscheidingen vertonen vele malen hogere selectiviteiten vergeleken bij traditionele

scheidingsmethoden zoals destillatie. Daarom zal dit type van moderne scheidings-technologie, dat gebaseerd is op de werking van de natuur, steeds vaker worden ingezet als duurzaam alternatief. Natuurlijke ionische vloeistoffen en natuurlijke diep eutectische oplosmiddelen zijn gepresenteerd als een nieuwe generatie van selectieve hulpstoffen in moderne affiniteitsscheidingen. Deze nieuwe biologische solvents bieden voordelen in verschillende toepassingen, zoals zout extractie, lignine extractie en CO_2 absorptie, voor een duurzame toekomst.

Referenties

1. Seader J. D. and Henley E. J., *Separation Process Principles*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, USA, 1998.
2. Lide D. R. (Ed.), *Handbook of Chemistry and Physics*, 78th ed., CRC Press: New York, USA, 1997.
3. Garwin L. and Hutchison K. E., Separation of Acetic Acid and Water by Distillation. Effect of Calcium Chloride Addition, *Ind. Eng. Chem.*, **1950**, *42*, 727-730.
4. Wasserscheid P. and Welton T. (Eds.), *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VHC Verlag: Weinheim, Germany, 2003.
5. Handy S. T., Okello M. and Dickenson G., Solvents from Bio-renewable Sources: Ionic Liquids Based on Fructose, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2513-2515.
6. Francisco M., Van den Bruinhorst A and Kroon M. C., Low-Transition-Temperature Mixtures (LTTMs): A New Generation of Designer Solvents, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3074-3085.
7. Zhang Q., De Oliveira Vigier K., Royer A. and Jerome R., Deep Eutectic Solvents: Syntheses, Properties and Applications, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7108-7146.
8. Abbott A. P., Capper G., Davies D. L., Rasheed R. K. and Tambyrajah V., Novel Solvent Properties of Choline Chloride/Urea Mixtures, *Chem. Commun.* **2013**, 70-71.
9. Francisco M., Van den Bruinhorst A. and Kroon M. C., New Natural and Renewable Low Transition Temperature Mixtures: Screening as Solvents for Lignocellulosic Biomass Processing, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2153 - 2157.
10. Shannon M. A., Bohn P. W., Elimelech M., Georgiadis J. G., Mariñas B. J. and Mayes A. M., Science and Technology for Water Purification in the Coming Decades, *Nature* **2008**, *452*, 301-310.

11. Huddleston J. G., Willauer H. D., Swatoski R. P., Visser A. E. and Rogers R. D., Room Temperature Ionic Liquids as Novel Media for Clean Liquid-Liquid Extraction, *Chem. Commun.* **1998**, 1765-1766.
12. Parmentier D., Metz S. and Kroon M. C., Tetraalkylammonium Linoleate and Oleate Based Ionic Liquids: Promising Solvents for Salt Extraction from Aqueous Phases, *Green Chem.* **2013**, *15*, 205-209.
13. Janssen C. H. C., Kroon M. C., Metz S. and Witkamp G. J., Extraction of Sodium Chloride from Water and Solubility of Water in Hydrophobic Trialkylammonium Alkanoate Based Ionic Liquids, *J. Chem. Eng. Data* **2010**, *55*, 3391-3394.
14. Kroon M. C., Van Spronsen J., Peters C. J., Sheldon R. A. and Witkamp G. J., Recovery of Pure Products from Ionic Liquids using Supercritical Carbon Dioxide as Co-solvent in Extractions or as Anti-solvent in Precipitations, *Green Chem.* **2006**, *8*, 246-249.
15. Harmsen P. F. H., Huijgen W., Bermudez L and Bakker R., *Literature Review of Physical and Chemical Pretreatment Processes for Lignocellulosic Biomass*, WUR Food & Biobased Research: Wageningen, Netherlands, 2010.
16. Choi Y. H., Van Spronsen J., Dai Y., Verberne M., Hollmann F., Arends I. W.C.E., Witkamp G. J. and Verpoorte R., Are Natural Deep Eutectic Solvents the Missing Link in Understanding Cellular Metabolism and Physiology? *Plant Physiol.* **2011**, *156*, 1701-1705.
17. Kroon M. C., Francisco Casal M. and Van den Bruinhorst A., Pretreatment of Lignocellulosic Biomass and Recovery of Substituents using Natural Deep Eutectic Solvents/Compound Mixtures with Low Transition Temperatures, International Patent WO 2013/153203 (2013).
18. Krystof M., Pérez-Sánchez M. and Domínguez de María P., Lipase-Catalyzed (Trans)Esterification of 5-Hydroxy-methylfurfural and Separation from HMF Esters using Deep-Eutectic Solvents, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 630-634.
19. Rodríguez N. R., González A. S. B., Tijssen P. M. A. and Kroon M. C., Low Transition Temperature Mixtures as Novel Entrainers in Extractive Distillation, *Fluid Phase Equilib.* **2014**, Under review.
20. Plaza J. M., Wagner D. W. and Rochelle G. T., Modeling CO₂ Capture with Aqueous Monoethanolamine, *Energy Procedia*, **2009**, *1*, 1171-1178.
21. Zhang X., Zhang X., Dong H., Zhao Z., Zhang S. and Huang Y., Carbon Capture with Ionic Liquids: Overview and Progress, *Energy Environ. Sci.* **2012**, *5*, 6668-6681.
22. Mota-Martinez M. T., Althuluth M., Kroon M. C. and Peters C. J., Solubility of Carbon Dioxide in the Low-Viscosity Ionic Liquid 1-Hexyl-3-methylimidazolium Tetracyanoborate, *Fluid Phase Equilib.* **2012**, *332*, 35-39.
23. Althuluth M., Mota-Martinez M. T., Berrouk A., Kroon M. C. and Peters C. J., Removal of Small Hydrocarbons (Ethane, Propane, Butane) from Natural Gas Streams using the Ionic Liquid 1-Ethyl-3-methylimidazolium Tris(pentafluoroethyl) trifluoro-phosphate, *J. Supercrit. Fluids* **2014**, *90*, 65-72.
24. Francisco M., Van den Bruinhorst A., Zubeir L. F., Peters C. J. and Kroon M. C., A New Low Transition Temperature Mixture (LTTM) Formed by Choline Chloride + Lactic Acid: Characterization as Solvent for CO₂ Capture, *Fluid Phase Equilib.* **2013**, *340*, 77-84.

Minimaal invasieve chirurgie: Quo vadis?

Prof.dr. F.W. Jansen

Afdeling Gynaecologie LUMC, Leiden, en TU Delft

Inleiding

Het illustere *Gezelschap ter beoefening der proefondervindelijke wijsbegeerte*, opgericht in 1793 en thans bekend onder de naam *Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde*, onder de zinspreuk *Diligentia*, stelde zich vanaf de oprichting *ten doel de leden door voordrachten en demonstraties met instrumenten op de hoogte te brengen van de vorderingen van de natuurwetenschappen*.

Juist de ontwikkelingen van instrumenten en de introductie van verfijnde technologie in de chirurgie die zich in de afgelopen decennia hebben voorgedaan, passen haarfijn in de oude zinspreuk van dit genootschap. In het huidige tijdgewricht waarin innovaties elkaar zeer snel opvolgen is het goed stil te staan vanuit welke historie die ontwikkelingen in de chirurgie zich hebben voorgedaan. Was het in het begin van de 19^{de} eeuw nog niet mogelijk patiënten onder narcose te opereren en een buikoperatie enkel met een grote verticale incisie te verrichten, met alle gevolgen van dien (littekenbreuken), terwijl er ook een grote mate van morbiditeit optrad ten gevolge van infecties en bloedverlies. Thans lijkt dit alles overwonnen. Dit onder andere doordat betere operatie instrumenten zijn ontwikkeld en het mogelijk werd om operaties via andere benaderingen te verrichten, zoals via de bikini snede (Pfannenstiel incisie). Tegenwoordig is het mogelijk om juist minimaal invasief (sleutelgat chirurgie) het operatieterrain te benaderen. Om dit mogelijk te maken is er een enorme aanpassing van met name instrumenten nodig geweest, om zo met kleine en fijne instrumenten via een minimale incisie de patiënt een vlotter herstel en een korter ziekenhuisverblijf te geven. Door dit snelle herstel is het hervatten van de dagelijkse

activiteiten eerder gewaarborgd, heeft het een groot cosmetisch voordeel en wordt het immuunsysteem minder geactiveerd. Echter de kosten van de gebruikte apparatuur- en instrumentarium zijn aanzienlijk hoger dan een operatie via de conventionele weg (buiksnede). Tevens zijn er ergonomische nadelen voor de operateur (onnatuurlijke houding van de chirurg aan de operatietafel). Op dit laatste aspect heeft de industrie geanticipeerd door recent een *robot* te introduceren, waarbij de chirurg in een niet-steriele omgeving de operatie kan doen. Deze robot moet echter eerder gezien worden als een *master-slave* dan een *robot sec*, die volgens de definitie autonoom te werk kan gaan.

Vanuit de TU Delft zijn enorme ontwikkelingen gaande om nieuwe instrumenten te ontwikkelen die op voorbeelden vanuit de natuur zijn geënt (*bio inspired instruments*).

Met al deze nieuwe innovaties en nieuw toe te passen technieken kan men zich afvragen hoe doelmatig dit alles is.

Historie

Het was Phillip Bozzini (1773-1809) die in Wenen het eerste prototype van een scoop maakte. Deze zogenaamde *Lichtleiter* (figuur 1) hield in dat het licht van een kaarsje, via spiegeltjes gereflecteerd door een holle buis, het mogelijk maakte in holle organen te kijken (vagina, oor, etc.). Hij experimenteerde aanvankelijk op post partum overleden vrouwen, maar later ook in levende patiënten en hij publiceerde *that surgery will not only develop new and previously*

Lezing gehouden voor de Koninklijke Maatschappij
voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage op
31 maart 2014

impossible procedures, but all uncertain operations which depend on luck and approximation will become safe under influence of direct vision since the surgeons hands will now be guided by his eyes.

Ondanks zijn uitvinding kreeg hij, na het toepassen van deze *Lichtleiter* in een levende patiënt een reprimande van de medische faculteit in Wenen en uiteindelijk nam hij aldaar zijn ontslag.



Figuur 1

Lichtleiter zoals deze door Phillip Bozzini is ontwikkeld

Het heeft daarna een lange tijd geduurd voordat de endoscopie verder ontwikkeld werd. Aanvankelijk werd door internisten deze techniek toegepast en later in Kiel door de gynaecoloog Kurt Semm die vele operaties laparoscopisch verder ontwikkelde. Met de introductie van het video laparoscopisch opereren en het ontwikkelen van nieuwe camera's waaronder de HD en de Full HD-screen nam de minimaal invasieve chirurgie een enorme vlucht. In 1995 schreef Sir Alfred Cushieri, chirurg in Engeland en criticaster, in the American Journal of Surgery dat de laparoscopie de *biggest unaudited and free for all-in history of surgery* was, terwijl Johnson in 1997 publiceerde in de Lancet dat *laparoscopic surgery is an expensive luxury rather than a surgical revolution*. In Nederland werden de chirurgen/gynaecologen/urologen in 1997 opgeschrikt door een rapport van de IGZ, getiteld *Risico's in de minimale chirurgie onderschat*, waarin de snelle introductie van deze nieuwe chirurgische techniek onder de loep werd genomen en bleek dat de chirurg zonder training deze vorm van chirurgie toepaste. Dit was een

niet-patiënt-veilige manier van introductie. Deze waarschuwing hebben de betreffende beroepsverenigingen opgepakt en actie werd ondernomen door de techniek *evidence based* neer te zetten. De Nederlandse vereniging voor endoscopische chirurgie (NVEC, opgericht in 2002) nam het voortouw om multidisciplinaire richtlijnen te ontwikkelen, om zo op diverse fronten de techniek *evidence based* uit te rollen. Niet alleen werd hierbij aandacht besteed aan de chirurgische techniek, maar ook aan het beleid van elektro-chirurgische technologie, peri-operatieve zorg, anesthesiologische elementen en het registreren van complicaties. Daarnaast werden er ook opleidingseisen geformuleerd en de borging van de expertise geregeld. Tot slot werd ook aandacht gegeven aan de introductie van nieuwe technieken en nieuwe technologieën. Dit laatste is thans aan regels gebonden om zo veilig nieuwe technologie in de chirurgie te introduceren.

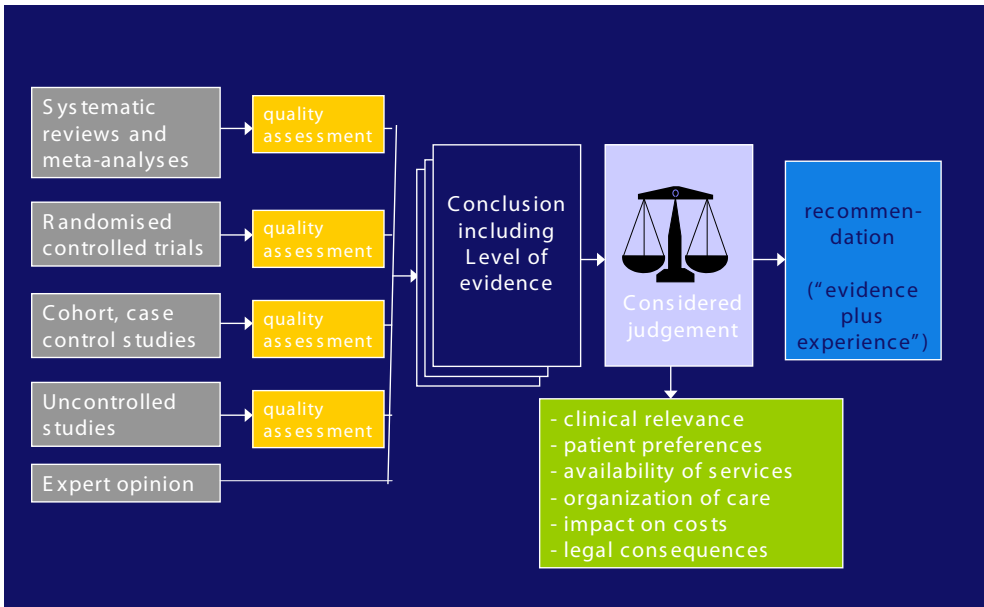
Kwaliteit

In de huidige tijd is er in de maatschappij, terecht, grote behoefte de kwaliteit in de gezondheidszorg te kunnen meten, c.q. transparant te hebben. Kwaliteit en veiligheid zijn *topics* zowel vanuit de overheid als vanuit verzekeringsmaatschappijen. Onderzoek wordt daarin ook gedaan door de lekenpers waarbij men publiceert over *de beste ziekenhuizen*, *de beste dokters* en over *de ziekenhuismortaliteit* (psmr). Hoe al deze cijfers echter geïnterpreteerd moeten worden, blijft een ongewis punt.

Beroepsverenigingen buigen zich momenteel over kwaliteitsindicatoren die wel waardvol zijn en de mogelijkheid geven om hierop te kunnen sturen op die kwaliteit. Zo is binnen de gynaecologie een aantal kwaliteitsindicatoren onder de loep genomen, waarbij bleek dat geen van alle 100% bruikbaar is. Zo kan op *volume* van het aantal ingrepen sec niet gestuurd worden. Ook over de verhoudingen tussen diverse operatietechnieken (bijvoorbeeld de abdominale benadering versus de vaginale versus de laparoscopische benadering van de baarmoederverwijdering) zijn geen wetenschappelijke data



Evidence based richtlijnontwikkeling: methodologie



beschikbaar. Het registreren van complicaties is inmiddels een *conditio sine qua non* geworden, maar men kan daarop uiteindelijk niet sturen naar een kwalitatief beter resultaat. Het doen van een laparotomie na het starten van een laparoscopische ingreep (*conversie*) geeft veel weer over de indicatiestelling en de ervaring die de operateur heeft en is in deze een bruikbare indicator gebleken. Tot slot hebben al deze indicatoren geen mogelijkheid voor een correctie naar *case mix* (correctie voor type patiënt: dik, dun, grote tumor verwijderd, operatieduur etc.). Kortom er is behoefte aan een kwaliteitsindicator die vooral corrigeert voor deze *case mix*. De thans veel gebruikte methode waarbij alle data en uitkomstmaten worden verzameld (*data mining*) en daarna analyses plaatsvinden, is niet gelijk aan het meten van kwaliteit. Men dient zich te realiseren dat zowel leercurve, ervaring en klinische uitkomstmaat hierin een belangrijke rol spelen. Met name de handvaardigheid (*skills*) is hierin een belangrijke factor gebleken die moeilijk meetbaar is. Recent is in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) een methode ontwikkeld,

de zogenaamde *Qusum* (Quality indicator for surgical performance for minimally invasive surgery) waarbij de kwaliteit gemeten kan worden door de individuele chirurgische vaardigheid te meten met een correctie voor de *case-mix*. De uitkomsten zijn gerelateerd aan de uitkomstmaten van de ingreep (hoeveelheid bloedverlies, complicaties, operatieduur). Het registreert zo het individuele "uit de pas lopen" van de chirurgische vaardigheid bij de laparoscopische hysterectomie (laparoscopische baarmoederverwijdering) en kan daarbij een individuele terugkoppeling geven. Deze veelbelovende methode wordt thans gevalideerd.

Met die uitkomstmaten kan de kwaliteit van de geleverde chirurgie direct gemeten worden aan de desbetreffende chirurg/gynaecoloog. Dit zal een kwaliteitsinstrument zijn dat ook in andere disciplines uitgerold kan worden.

Onderzoek

Het aantal publicaties over minimaal invasieve chirurgie (lees: onderzoek naar deze chirurgie techniek) is de afgelopen jaren fors toegenomen. Het

is daarentegen bijzonder te zien dat veel positieve uitkomstmaten hierin naar voren komen, maar dat echter de klinische waarde niet altijd bewezen is. Zo is van de robotchirurgie voor de prostatectomie gebleken dat er veel significante wetenschappelijke voordelen zijn (minder bloedverlies, betere patiënttevredenheid, kortere hospitalisatie etc.), maar dat de klinische relevantie met deze significante cijfers niet bewezen is. Met name blijken de oncologische uitkomstmaten van deze ingreep (5 jaars overleving, snijranden etc.) nog niet beschikbaar. Ook voor de *single port surgery* is dit het geval gebleken. Het blijft van belang met nieuw geïntroduceerde technologische innovaties blijvend deze prospectief te evalueren, alvorens ze breed op patiënten toe te passen.

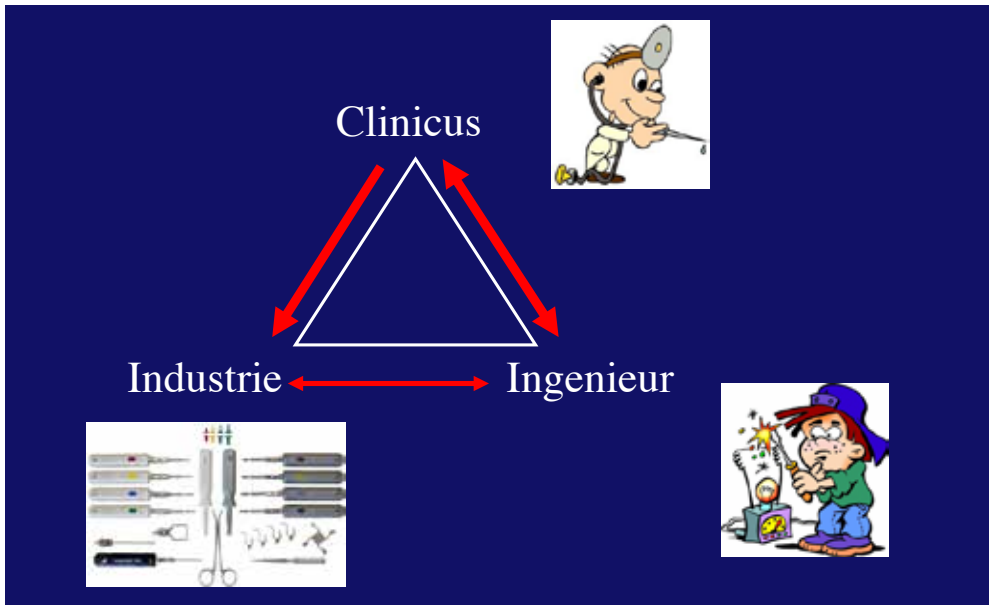
Veel onderzoek wordt momenteel geïnitieerd in de richting van nieuwe technologie, maar ook het netjes volgen van de implementatie van betreffende technieken is hierin van belang gebleken.

Toekomst

Vanuit het verleden was het vaak zo dat de industrie aan de dokter de nieuwste technologie demonstreerde en introduceerde. Deze zogenaamde *commercially driven approach* heeft daarbij veelal zijn klinische waarde niet bewezen. Voorbeelden hiervan zijn de laserchirurgie en de robotchirurgie. Ook de recente *mesh* problematiek in de gynaecologie (kunststof matjes, ingehecht bij verzakkingen) is daar een goed voorbeeld van. Het is daarentegen veel belangrijker vanuit de dokter aan de technicus te vragen het klinische probleem te helpen oplossen (*clinically driven approach*). In de driehoek van industrie, ingenieur en clinicus heeft deze benadering in onze optiek de beste resultaten. Niet alleen de veiligheid komt zo beter tot zijn recht, maar ook de innovatie en implementatie.

Daarnaast dient ook aan onderwijs in de nieuwste technologie aandacht besteedt te worden. In 2014 start aan de TU Delft, in nauwe samenwerking met het LUMC en het Erasmus MC in Rotterdam, een

LU MC Clinically driven approach



nieuwe opleiding *klinische technologie*, waarbij in de *bachelorfase* de student parallel de techniek- en geneeskunde-vakken leert. Hierna kan in de masterfase doorgestroomd worden naar de *biomechanical engineering*, of naar de reguliere geneeskunde opleiding. Voor wat het laatste betreft zal er dus in de toekomst een dokter afstuderen die eveneens technische kennis en achtergrond heeft. Deze zal wellicht in de technisch georiënteerde vakken als bijvoorbeeld chirurgie, radiologie, radiotherapie kunnen excelleren. Deze samenwerking met TU Delft lijkt hierin veelbelovend.

Conclusie

Vanuit historisch perspectief heeft de minimaal invasieve chirurgie door de adaptatie van de nieuwste technologieën een enorme sprong voorwaarts gemaakt in wat de chirurg minimaal invasief kan doen. De grote voordelen van deze vorm van chirurgie komen de patiënt ten goede. De dokter dient daarbij te waken over de veiligheid van de

toegepaste technologie en of deze echt ten voordele van de patiënt is. De angst blijft dat er een technically- of commercially driven approach is van de introductie van deze technologieën. En daarbij ligt het gezegde *als het kalf verdronken is dempt men de put* op de loer.

De dokter zal uiteindelijk een geneeskundige moeten blijven en de kunst van het genezen moeten beheersen met en zonder het toepassen van geavanceerde technologie. Dat de patiënt in die besluitvorming een belangrijke rol speelt (*shared decision making*), spreekt voor zich. De wedervraag, hoeveel ervaring de desbetreffende chirurg heeft met de initiële ingreep en met de toegepaste technologie, zal daarin geen vreemd element zijn. Uiteindelijk zullen dokter en patiënt samen een besluit moeten nemen hoe en waarom geavanceerde technologie wordt toegepast. De dokter dient daarbij de vinger aan de pols te houden en er zorg voor te dragen dat de toegepaste technologie

LU
MC

19^e - 20^e eeuw





Operatiekamer 2014



en techniek een gelijke of betere uitkomstmaat geven dan de conventionele methode. Dit verhoogt niet alleen patiëntveiligheid, maar ook de kwaliteit van de geleverde zorg.

Referenties

1. Multidisciplinaire Richtlijn MIC. www.nvog.nl
2. Leidraad nieuwe interventies in de klinische praktijk. 2014 OMC/CvZ
3. Jansen FW. Minimaal invasieve chirurgie: technologie met de witte jas. Oratie 2009 Universiteit Leiden en TU Delft
4. McCulloch P, Altman DG et al. Surgical innovations and evaluation. The IDEAL recommendations. *Lancet* 2009;374:1105-1112

Nanotechnologie: van idee naar product

Prof.dr.ing. D.H.A. Blank

MESA+ Instituut voor Nanotechnologie, Universiteit Twente

Nanotechnology presents the Netherlands with new opportunities

The Netherlands have invested heavily in nanotechnology over the last 10 years. Already at an early stage, the Netherlands has taken a pro-active stance in relation to nanotechnology by initiating various national programmes. As a result, it has acquired a high level of knowledge and an excellent position in the field of science. Of all the programmes, NanoNed and NanoNextNL are the most conspicuous ones. These consortia ensured that several disciplines from the areas of physics, chemistry and electrical engineering started to work together, building on their own expertise. It created real added value in terms of knowledge and valorisation. The Netherlands currently holds a position in the global field of force that offers opportunities to the business community, the research institutes, the authorities and society in general.

Analysis, trend

The next decade will see the advent of a new phase in nanotechnological research, encompassing not only 'traditional' applications (for example, in nanoelectronics) but also many new applications of nanotechnology. The latter are situated in the area of humans and their environment, making a major contribution to the resolution of important social issues. Examples of relevant applications of nanotechnology are: technologies for clean water, food and health, energy supplies and energy savings, and nanomedicine (innovations in the field of medicine). In anticipation, the current multidisciplinary cooperation between researchers in the field of nanotechnology must be extended to include contributions from the medical profession and biologists.

In addition, since nano is set to exert a growing impact on our society, researchers in behavioural sciences, social sciences, nutritional and health sciences will also participate in nanotechnology research. These developments offer growing opportunities to the business world, which has therefore already been involved in the development of the research agenda from an early stage, and which will play an active role in the programme.

Society & Community

The social debate about the opportunities and risks of nanotechnology is an important issue. In addition to any resources to be made available for research into toxicity, environmental effects or influence on our day-to-day life, it is important that society can form a balanced opinion of nanotechnology. As many social organisations as possible must become involved in the public debate. An open dialogue between social organisations, the government, academics and the business world should ensure that safety will always be a consideration in the applications of nanotechnology. Unfortunately, not enough distinction is made yet between nanotechnology and small particles. Despite the fact that small particles form a minute proportion of nanotechnology, they are determining the social agenda in relation to nanotechnology. Without falling short of the need to establish guidelines on how to deal with small particles, we will have to work on the general acceptance of nanotechnology.

Lezing gehouden voor de Koninklijke Maatschappij
voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage op 14
april 2014

Infrastructure and open innovation

By combining forces in the area of nanotechnology within the NanoNed and NanoNextNL consortia, a strong basis has been laid for nanotechnological research in the Netherlands, with a view to practical applications. The programme involves investments in experimental facilities, scientific research and the dissemination of knowledge. NanoLabNL, is a high-quality nanotechnology infrastructure, combined in four centres: the MESA+ Institute for Nanotechnology in Twente, the Kavli Institute of Nanoscience and TNO Science & Industry, both situated in Delft, the nanolab at TU Eindhoven and the Zernike Institute for Advanced Materials in Groningen.

In the following I will highlight some of the important issue in nanotechnology for The Netherlands.

Beyond Moore

Moore's Law has dominated developments within information and communication technology (ICT) for several decades. Technological road maps anticipate that the number of transistors that can be fitted on a silicon chip surface will double every two years. This development has changed our society in an unprecedented fashion. Our life is now inconceivable without mobile communication, intelligent consumer electronics and the Internet. It is anticipated that the exponential growth of the semiconductor technology will grind to a halt within a decade. The reason is that the production technologies are confronted with fundamental boundaries whereas circuits will be so small within the foreseeable future that the current principles will no longer apply. Further to the advancing miniaturisation in the ICT industry, requirements exist for new functions as well as for the integration of various functions on the surface of a single chip. New concepts within nanotechnology lend themselves extremely well to contribute to this future development. By implementing new optical, electrical and magnetic phenomena at nanometre scale, as well as the engineering of structures on an atomic and molecular scale, new applications will become available of great social and economic significance. This revolutionary

development is coined with the phrase 'Beyond Moore'. This will serve to re-define not only the possibilities of the hardware itself, but also the interaction between man and technology and the social implications. To achieve future breakthroughs, it is essential to provide evenly balanced support for ground-breaking scientific research, as well as for application-oriented activities; the two can work closely together and remain in tune with the social and economic context. A great challenge of the era "Beyond Moore" is the manufacture of complex new structures using cheap methods, such as replication through stamping techniques, using the self-assembly of molecules.

In the future, the ground-breaking nanotechnology from 'Beyond Moore' will find broad applications in our society. Optical and magnetic principles based on nanowires and colloidal nanoparticles will contribute to molecular sensors with unprecedented sensitivity and specificity, such as those that are of interest to build compact and reliable sensors for medical diagnostics, oil extraction and water purification. Plastic electronics, solar cells and light-emitting devices open up entirely new application areas thanks to their efficient production methods; in the ultimate form of such 'organic electronics', a single molecule performs the role of an elementary connection. In the future, principles of quantum mechanics may be used for an entirely new manner of data processing ('quantum computing') and data transport, with a revolutionary impact in the domain of safety.

Nanomaterials

Recent developments in the field of the fabrication and characterisation of objects at the nano-scale make it possible to design and realise new materials with special functional properties. For example, materials can be strengthened or, conversely, made more flexible, or materials can be given greater electrical resistance and lower thermal resistance.

The possibilities are virtually endless, particularly in relation to the coupling between living cells with specific functional nanoparticles, nanosurfaces or nanostructures. Artificially inserted (an)organic particles or surfaces can influence a cell to the extent that it takes on an entirely new functionality, such as fluorescence, magnetism or it may even result in the production of new biomaterials. Conversely, proteins, viruses or cells can be processed into nanosystems. These couplings open up many new scientific and commercial avenues.

It will be obvious from the above that 'nanomaterials' are an extremely broad terrain and that they are set to reoccur in all other subjects, particularly as part of integrated activities aimed at the realisation of specific applications, for example, in devices. Yet, it is still important to pinpoint nanomaterials as a separate subject. It is precisely this concentration of research into materials on the one hand and the multidisciplinary approach on the other hand that has resulted in new applications in which nanomaterials play an essential role. Building new materials at the atomic scale and structuring or combining existing materials (metamaterials), resulting in entirely new characteristics, make the application area virtually limitless. The scientific/technological challenge ensuing from the frequently large number of requirements which devices are expected to meet, demonstrates that this type of material research occupies an important position within nanotechnology.

In addition to the nanoparticles, the nanostructured surfaces play an increasingly important role in nanotechnology. Treated surfaces can adopt various properties, such as becoming hydrophilic or precisely hydrophobic. The interaction with (living) cells and viruses also has applications, for example in lab-on-a-chip.

Apart from DNA, which is in itself a macromolecule, an increasing amount of research is being performed on peptides and protein-based nanomaterials. Proteins are natural molecules with a unique functionality and potential applications, both in biological as well as in material areas. Nanomaterials derived from proteins, often protein nanoparticles,

are biodegradable, metabolic and they therefore also lend themselves to surface modification and the covalent adhesion of drugs or ligands.

Examples of nanomaterials include magnetic particles for biosensors and imaging, for new catalysts, solar cells or energy storage, ordered nanoparticles for the optical transport or data storage, quantum dots as light sources, porous nanoparticles for medicine administration, capsules for various applications, such as medicines, vitamins, etc.

Nanostructured glass can be made water-repellent, while treated surfaces can repel bacteria or cause viruses and cells to follow a specific pattern. The latter is particularly applied in labs at the micro-scale.

BioNanotechnology & NanoMedicine

Living cells can be considered as complicated chemical micro-factories. They are full of 'little machines' measuring only a few nanometres. The most renowned example is DNA. A stretched-out DNA molecule has a diameter of only 2.5 nm. It acts as an important component in the creation of all biological building blocks in the cell. Various techniques, such as NMR (nuclear magnetic resonance spectroscopy) and AFM (atomic force microscopy), are making it possible to make molecules visible and to study behaviour or deviations.

Mechanical movement plays an important role with many biological processes, for example for cell division and for operation of the muscles. The walls of cells and mitochondria contain large numbers of special protein molecules that are involved in regulating the transport of atoms and molecules through the wall and with the energy housekeeping of the cells. Using the chemical and physical properties of molecules such as proteins and lipids, nature has devised ways to create nanostructures. Imitating nature provides nanomachines that can be deployed for uses ranging from energy storage or energy

transfer to steering (transporting) DNA structures. Bionanotechnology also encompasses the application of devices, such as lab-on-a-chip. For example, for the purpose of diagnosing illnesses and deviations at an early stage. Bionanotechnology is of major importance in the food industry and the environment. Possible uses are examined and partially already applied in order to make food safer, healthier, tastier and cheaper.

In all the aforementioned application areas, safety, perception and risk play an important role. To what extent should we use nanotechnology for the early detection of illnesses or to develop healthier food? What are the consequences for our eco-system? Illnesses start at the biomolecular and cellular level, at the length scale of 1-100 nm. What matters in medicine is an early diagnosis, followed by an appropriate treatment of the patient, which requires process knowledge and intervention on that scale. With the rapid progress in molecular biology and medicine, combined with progression in experimental technology, the molecular scale is now becoming accessible. Nanomedicine is about applying nanotechnology in molecular biology and medicine. The scientific and (experimental) technological developments are such that the detection and treatment of diseases and genetic conditions at cell level are starting to become attainable. For example, biomolecular and (an) organic systems with new properties can be used

for imaging in a cell, or for the rigorously topical administration of medicines. One step further is the deployment of more complex structures for diagnosis and treatment. With nanodevices, molecular diagnostics and imaging can be combined with therapy. Implants can be given active and passive functional components that may perform a local analysis or medicine administration specifically to the right place and/or at the right time, or that may provide a wireless report of progress or problems with the treatment. Biosensors lend themselves much better to wide-ranging use within nanotechnology since they are easier to use, cheaper, and potentially quicker than traditional equipment, while they only need a minute quantity of samples. It opens the door to diagnostics where they are needed, as well as diagnostics performed at home. Biosensors that can detect very small changes in molecular composition, for example in blood, such as the increased presence of proteins or antibodies, help to arrive at early diagnoses. The determination of nucleic acids in the body tissue of patients enables physicians to offer bespoke treatments for individual patients. In the medium term molecular machines and smart, miniaturised tools based on nano will make their entry in the medical toolkit, giving physicians potential action points to improve the treatment of diseases and to combat symptoms of illness more efficiently, providing (chronic) patients with a better quality of life.

Some examples of 'nanomedicine' are:

- The early detection of biomarkers indicating the incidence of breast cancer, enabling doctors to give the patient accurate, patient-specific treatment.
- Research into the early detection of Alzheimer by studying protein aggregates and tissue at the atomic scale.
- The development of functional, radioactive nanoconstructs for making symptoms of illness visible in a non-invasive way and for therapy support with the help of PET imaging.

- The continuous measurement of a biological activity, linked to the administration of an active substance, for example measuring the blood sugar level, coupled with the active administration of insulin.
- Topical and time-controlled study and administration of medicines, for example proteins and other biologicals, with the help of a 'pill-on-a-chip'.
- The production of artificial tissue from stem cells by stimulating the cell growth with the help of nanostructured surfaces.

Energy

An application in which nanotechnology's role is steadily growing is energy provision. The essay 'Duurzame energie dichterbij met nanotechnologie' (Sustainable energy brought within closer reach, commissioned by the Rathenau Institute) explores the possibilities of nanotechnology for energy provision. The essay is based on interviews with ten Dutch researchers and advisers whose area of expertise ranges from catalysis to networks and from coal to solar energy. It transpires that nanotechnology can be of clear benefit to energy provision. Both through the development and improvement of conversions, such as natural gas converted to diesel and sunlight converted to electricity or hydrogen, as through the miniaturisation of electronic control systems for an intelligent Energy Internet. By the same token, the storage of electricity in batteries or in hydrogen has a lot to gain from developments in nanotechnology (particularly catalysis, ion conduction and hydrides). In addition, nanotechnology can contribute to a more economical use of energy. For example, by developing lighter materials and LEDs (light emitting diodes). The main economic growth market of nanotechnology in this field lies in energy-saving technologies by using more advanced materials, added to the more obvious points of new materials for energy storage via battery technology, hydrogen

Applications of nanotechnology in the realm of energy provision often involve material sciences. One example is the research into intelligent (or energy-generating) windows, for which applications are envisaged in solar energy. The development of materials that can absorb hydrogen for storage, or materials with oxygen permeability for fuel cells. Reinforced and/or lighter-weight materials can be applied in turbines and vanes used for wind energy. Wear-resistant materials will contribute to the durability and hence also be accommodated within the energy-saving theme.

storage and fuel cells. Great things are expected from solar energy in the longer run, for example by quantum dot structures that can greatly improve the yield. Research is taking place in the area of the Grätzel solar cell, a cell based on nanoparticles, and into organic solar cells. New colorants, such as biodyes, will need to be found in order to increase the yield. Nanostructured materials, such as membranes, find their application in the separation of gases (for example, CO₂ and pervaporation) or the influencing of bacteria in biomass processes.

Water

Nanotechnology can be used to convert (dirty) surface water to water of the desired quality. Membranes filter dust particles, micro-organisms and organic material from the water. With nanotechnology, it is possible to produce the pores in the ultra-fine membranes with even greater precision, making it possible to remove almost 100 per cent of all micro-organisms. There is an option of controlling the pore size in order to select which particles will be allowed to pass through and which are left behind. The same applies to particles that are neutral or loaded. In order to filter salt ions another big step is needed. Not only the filtration is important, but also the quantity of water that needs to be purified, in case it is applied in regions with insufficient access to safe drinking water. Besides, it is worth pointing out that developing countries will only be able to make use of these applications if the technology is made available in an affordable way.

Another form of water purification is binding unwanted components to nanoparticles. The particles then need to be separated by means of the aforementioned membranes, but it can also be done by magnetic separation in the event we use magnetic particles.

Nanotechnology is playing a growing role for the monitoring of water quality. The control of ammonia occurs through tiny measuring instruments, based on lab-on-a-chip measuring instruments using nanochannels. This makes it possible to work with

absolutely minute quantities, which helps to make a quick diagnosis.

Impact society and risk analysis

Nanotechnology is already having a major impact on our society, and this is set to increase further still. Frequently, the only risks being considered are the potential risks posed by small particles, but nanotechnology will have broader consequences. To name but a few examples: it will affect privacy, security, market influences, conceptualisation, etc. Personal details will become more easily known and accessible as a result of significantly faster data processing (faster computers, new media) and new techniques (for the unravelling of DNA structures, quicker diagnostics). Society needs to anticipate these developments. Sensitivity to security plays an important role in this respect. The market will pick up on it and it will become a driving force behind our economy, similar to the far-reaching position occupied by the semiconductor industry over the last few decades.

For that reason, it is important that society is made more aware of nanotechnology. There is a need for good-quality information to be made available in the public domain. There is a risk that ignorance of nanotechnology may become an obstacle to further developments. Within the Netherlands, a great deal of research is being carried out in this field and it can consequently be considered as a legitimate generic theme within nanotechnology in the Netherlands. Nanotechnology products can only be developed responsibly and then admitted to the market if the potential risks they pose to people and the environment have been sufficiently researched. On the one hand, the potential risks relate to effects of exposure to nanoparticles and on the other hand, to the effects of using nanotechnology products. A comprehensive system of national and international laws and regulations is in force, both for chemical substances and for their applications in products. Furthermore, producers are individually responsible for bringing safe products onto the market. The approach to chemical substances in nanoform will not be any different from the prevailing approach to

chemical substances.

However, performing this risk analysis is still marred by a serious problem, when the risks to people and the environment are evaluated against existing norms and the derivation of substance-specific norms. The research questions are partly of a methodological nature, and they partly relate to the executive research. On the methodological side, sound analytical detection methods and insight still need to be developed into which properties of particles determine the creation of toxic effects. For existing chemical substances, such insight has already been acquired through years of experience, and this very insight is crucially important to extrapolate any risks found on the basis of data from experimental research to the level of public health and the environment. Such insight is also essential to derive norms and to interpret the consequences of any boundaries being exceeded.

The more executive research, for example for determining the relationship between dosage and effect, forms part of product development and it will therefore in the first instance need to be carried out by the private sector.

For the time being, research into the risks of nanoparticles has remained under the public radar. In accordance with the dynamics of new technologies, all eyes were on the development of the technology itself, both at national and international level. Since scores of products are already under development and on the market nowadays, it is vital that we now gain insight into the risks they may pose to workers, to public health and to the environment. Money needs to be allocated to this type of research with great urgency.

Overall, numerous research questions arise, that are not specific to the situation in the Netherlands, nor are they always specific to a particular application area. Since nanotechnology is still very much in the infancy stage, it is too early to make any final decisions on what we consider to be the most beneficial areas of research. We are strongly devoted to wide-ranging basic research, which makes a global differentiation in programme choices quite problematic. It is therefore not surprising that the

OESO has compiled a special work programme in order to resolve the research questions. The programme concerned is considered authoritative at global level by political leaders and in scientific circles alike. The Netherlands is actively represented in the various components of the work programme. The Dutch input into the programme partly depends on existing and attainable knowledge and partly on the financial means available to perform research. The selection of research questions to be tackled in the Netherlands should be made on the basis of several lines of reasoning. The starting point for research into the public domain would need to be that the results must be able to support regulating and supervisory frameworks and also whether they can underpin the development and application of nanotechnology. The latter will help the private sector to plot a positive course of action for mapping out the potential risks of their products. To that effect, more funding must be secured for purposeful as well as explorative research, which means that they can both be part of the agenda.

As a guiding principle, any areas of expertise that already have a good or excellent basis in the Netherlands must be given the means to extend those facilities for research into the risks associated with nanoparticles.

De lezing van prof. Blank, met alle illustraties die hij toonde, is opgenomen op video. De link naar deze video vindt u op de website van de Maatschappij Diligentia: www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Developments such as lab-on-a-chip open up possibilities like testing your blood at home instead of in a hospital lab. The advantage is a much quicker diagnosis, useful to adjust medication levels or to involve the GP at an early stage. The responsibility therefore shifts from the doctor (hospital) to the patient or the manufacturer of the measuring devices. This shift in responsibility will have legal, insurance-related and human consequences.

Establishing a person's DNA profile facilitates recognition through individuality, but it also makes people more vulnerable when intimate details are disclosed. Examples of risks associated with nanotechnology are the effects of nanoparticles during the inhalation or application of cosmetics. Furthermore, an increasing number of nanoparticles in food and medication are ingested through the mouth.

'Size matters': The properties of nanoparticles often differ from the same substance in bulk. For example, large particles of gold are not reactive, contrary to nanoparticles of gold.

De Nobelprijs Scheikunde 2013 verklaard: moleculaire dynamica op basis van quantumchemie.

Prof.dr. G.J. Kroes

Leids Instituut voor Chemisch Onderzoek, Gorlaeus Laboratoria, Universiteit Leiden

In het huidige chemische onderzoek is de vraag “hoe vindt een reactie plaats” vaak belangrijker dan “hoe ziet een molecuul er uit”. Voor het bepalen van reactiemechanismen is theoretisch onderzoek vaak effectiever dan experimenteren. Echter, het modelleren van chemische reacties in grote biochemische systemen (bijvoorbeeld eiwitten) kent veel complicaties. Het liefst zou men willen werken met methoden waarin de krachten werkend tussen alle atomen in het systeem worden berekend op basis van quantumchemie, waarbij de interactie van de valentie-elektronen (en vaak ook nog elektronen in schillen daaronder) met elkaar wordt gemodelleerd. Echter, voor complexe biochemische systemen is dit niet mogelijk.

Bij de in de lezing besproken oplossing wordt het belangrijke deel van het complexe systeem, waarin chemische bindingen worden verbroken, gemodelleerd met quantumchemie. De omringende delen van het systeem worden gemodelleerd met klassieke potentialen (ook wel moleculaire mechanica genoemd), die de interacties tussen atomen goed kunnen beschrijven zolang de structuren waar de atomen deel van uitmaken niet te zeer verstoord worden (bijvoorbeeld door het verbreken van bindingen tussen de klassiek gemodelleerde atomen). Dat laatste heeft als groot voordeel dat de klassiek gemodelleerde interacties tussen deze atomen zeer snel uitgerekend kunnen worden.

Naast het Nobelprijswinnend onderzoek is ook onderzoek van de eigen groep gepresenteerd. Door het gebruik van periodieke randvoorwaarden is het namelijk mogelijk om voor sommige grote systemen (bijvoorbeeld een molecuul in interactie met een metaaloppervlak) chemische reacties te modelleren met gebruik van quantumchemie voor het gehele systeem. In het besproken voorbeeld wordt

de zogenaamde Ab Initio Moleculaire Dynamica methode gebruikt om de dissociatieve chemisorptie van methaan op een platina oppervlak te modelleren. De analoge reactie op nikkeloppervlakken is een snelheidsbepalende stap in het commerciële proces voor waterstofproductie, namelijk het zogenaamde “steam reforming” proces.

Bij zijn lezing verwees prof. Kroes naar het artikel dat het Nobel Comité op zijn website plaatste: The Nobel Prize in Chemistry 2013, Advanced Information (Nobelprize.org, Nobel Media AB 2013). Dit artikel is hieronder overgenomen.

Scientific background on the Nobel Prize in Chemistry 2013

DEVELOPMENT OF MULTISCALE MODELS FOR COMPLEX CHEMICAL SYSTEMS

The Nobel Prize in Chemistry 2013 has been awarded to Martin Karplus, Michael Levitt and Arieh Warshel for development of multiscale models of complex chemical systems.

Background

Chemistry and Biochemistry have developed very rapidly during the last 50 years. This applies to all parts of the fields, but the development of Biochemistry is perhaps the most striking one.

In the first half of these 50 years the determination of protein structure was perhaps the field where the

Lezing gehouden voor de Koninklijke Maatschappij
voor Natuurkunde ‘Diligentia’ te ‘s-Gravenhage op
28 april 2014

largest efforts were spent and the largest progress was made. The standard methods to analyse the structure of proteins are X-ray crystallography of crystals or analysing the spin – spin couplings obtained from NMR-spectroscopy. What is perhaps less well known is that in the computer programs that are used to analyse the diffraction pattern from an X-ray investigation or the spin-spin couplings obtained from a NMR experiment there is hidden a computer code that calculates the energy of the considered structure based on empirically and theoretically obtained potentials describing the interaction between the atoms in the system. The reason for this is that there is not enough experimental information to uniquely determine the structure of the studied system. This is just one of the aspects of how computers and theoretical models have become essential tools for the experimental chemist.

Today the focus of chemical research is much more on function than on structure. Chemists ask questions like “How does this happen?” rather than “What does this look like?”. Questions about function are generally difficult to answer using experimental techniques. Isotope labelling and femtosecond spectroscopy can give clues, but rarely produce conclusive evidence for a given mechanism in systems with the complexity characterizing many catalytic chemical processes and almost all biochemical processes. This makes theoretical modelling an important tool as a complement to the experimental techniques. Chemical processes are characterized by a transition state, a configuration with the lowest possible (free) energy that links the product(s) with the reactant(s). This state is normally not experimentally accessible, but there are theoretical methods to search for such structures. Consequently theory is a necessary complement to experiment.

The work awarded this year’s Nobel Prize in Chemistry focuses on the development of methods using both classical and quantum mechanical theory which are used to model large complex chemical systems and reactions. In the quantum chemical

model the electrons and the atomic nuclei are the particles of interest. In the classical models atoms or groups of atoms are the particles that are described. The classical models contain much fewer degrees of freedom and they are consequently evaluated much faster on a computer. Furthermore, the physics that is used to describe the classical particles is much simpler and this also contributes to speeding up the modelling on a computer. This year’s laureates have shown methods to develop models that describe part of a system using first principle, quantum chemical models for a central part of the system and how to link this part to a surrounding, which is modelled using classical particles (atoms or group of atoms). The key accomplishment was to show how the two regions in the modelled system can be made to interact in a physically meaningful way. Frequently the entire molecular system is embedded in a dielectric continuum. A cartoon of a typical system is shown in Figure 1.

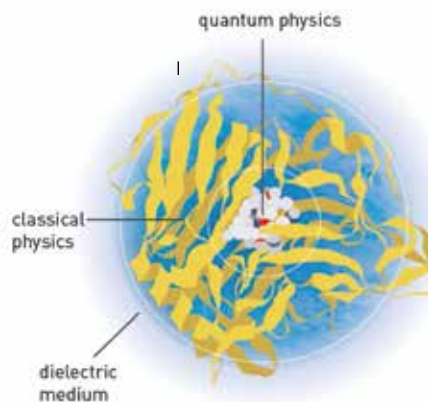


Figure 1
Multi-copper-oxidase embedded in water [1]

Historical perspective

Theoretical modelling as described above rests on basically four different types of development. The central region in the system, the spacefilling atoms (red and gray), is described using a Quantum Chemical method [2]. Walter Kohn and John Pople were awarded the Nobel Prize in Chemistry 1998 for the development of such methods. The

development of Quantum Mechanics [3], which the Quantum Chemistry rests on is almost 75 years older and was the basis for five different Nobel Prizes in Physics from 1918 – 1933. The laureates were M. Planck in 1918, N. Bohr in 1922, Prince de Broglie in 1929, W. Heisenberg in 1932, and E. Schrödinger and P. Dirac in 1933.

The theory used for the modelling of the surrounding molecular system consists of several pieces.

First of all a model is needed to describe the intramolecular potential for these molecules. The model that is used today originates from 1946, when three groups [4-6] independently suggested such a model, based on Coulomb and van der Waals (van der Waals was awarded the Nobel Prize in Physics 1910) interactions. F.H. Westheimers group soon became leading in this field. In those days computers did not exist. N. Allinger developed computer code and used computers to optimize the structure of molecules using such classical, empirical potentials in a set of molecular mechanics methods [7] called MM1, MM2 and so on. In these methods the energy of the system was minimized to obtain the structure of the studied system. The MM-methods were primarily used for systems built from organic molecules.

In a parallel line of development G. Némety and H. Scheraga [8] used the ideas of Westheimer and Allinger and developed simplified versions of their potentials for the use in statistical mechanics simulations and for energy minimisation of protein structures. Roughly at this time quantum chemical methods started to be used for the construction of inter- and intramolecular potentials for complex systems. Leading persons in this field were S. Lifson and A. Warshel with the development of the Consistent Force Field (CFF) method [9]. M. Levitt and S. Lifson were the first to use such potentials to minimize the energy of a protein [10]. Another well-known example of a theoretically constructed potential was the so-called MCY [11] potential for the water – water interaction. This potential was based entirely on quantum chemical calculations

that were used to create a classical potential with terms describing electrostatic and van der Waals interactions.

The advantage of the classical potential-based methods is that the energy can easily be evaluated and large systems can be studied. The drawback is that they can only be used for structures where the interacting molecules are weakly perturbed. Consequently they cannot be used for the study of chemical reactions where new molecules are formed from the reactants.

Conversely, quantum chemical methods can be used for the study of chemical reactions where molecules are formed and destroyed, but they are very demanding with respect to computer time and storage and only smaller systems can be handled.

Given that the problem with the potential functions describing the surrounding is solved, the problem of deciding the proper conformation(s) for the surrounding remains. There are two different approaches to this problem, the one used by Allinger in his MMX methods, to minimize the energy of the system and generate one characteristic conformation, and that used by Némety and Scheraga, to use statistical mechanics methods, like Molecular Dynamics (MD) [12] or Monte Carlo (MC) [12] and generate many configurations with a correct (in principle) statistic weight.

The importance of the work of the laureates is independent of what strategy is used for the choice of the studied configuration(s). The prize focuses on how to evaluate the variation in the energy of the real system in an accurate and efficient way for systems where relatively large geometry changes or changes in electronic configuration in a smaller part of the studied system is strongly coupled to a surrounding that is only weakly perturbed. One way to address this problem is to develop an efficient computer code based on the Schrödinger equation that makes it possible to handle systems of the size that is required. The Car – Parrinello approach [13] is the leading strategy along this line. It is however still

too demanding with respect to computer resources to be able to handle the large systems necessary for biomolecular modelling or extended supra-molecular systems with the required accuracy. The solution to the problem is instead to combine classical modelling of the larger surrounding, along the line suggested by Westheimer [4], Allinger [7], Némety and Scheraga [8], with quantum chemical modelling of the core region, where the chemically interesting action takes place.

The contributions of the three laureates

The first step in the development of multiscale modelling was taken when Arieh Warshel came to visit Martin Karplus at Harvard in the beginning of the 70'ies. Warshel had a background in inter- and intramolecular potentials and Karplus had the necessary quantum chemical experience. The goal was to study molecules similar to retinal. This chromophore, responsible for animal vision, had attracted Karplus attention [14]. Partly based on the ideas presented by Honig and Karplus [14], Karplus and Warshel constructed a computer program that could calculate the π -electron spectra and the vibration spectra of a number of planar molecules with excellent results [15]. The basis for this approach was that the effects of the σ -electrons and the nuclei were modelled using a classical approach and that the π -electrons were modelled using a PPP [16] (Pariser – Parr – Pople) quantum chemical approach corrected for nearest overlap. Figure 2 shows a typical molecule studied in that work.

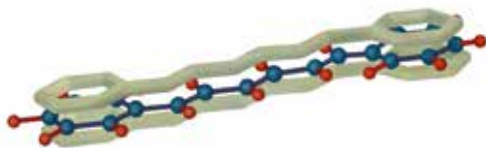


Figure 2

The mirror symmetric molecule 1,6-diphenyl-1,3,5-hexatriene studied by Martin Karplus and Arieh Warshel [15]

This was the first work to show that it is possible to construct hybrid methods that combine the

advantages of classical and quantum methods to describe complex chemical systems. This particular method is restricted to planar systems where symmetry makes a natural separation between the π -electrons that were quantum chemically described and the σ -electrons that were handled by the classical model, but this is not a principal limitation, as was shown a few years later, in 1976. Then Arieh Warshel and Michael Levitt showed that it is possible to construct a general scheme for a partitioning between electrons that are included in the classical modelling and electrons that are explicitly described by a quantum chemical model. This was made in their study of the “Dielectric, Electrostatic and Steric Stabilisation of the Carbonium Ion in the Reaction of Lysozyme” [17]. Several fundamental problems needed to be solved in order for such a procedure to work. Energetic coupling terms that model the interaction between the classical and the quantum system must be constructed, as well as couplings between the classical and quantum parts of the system with the dielectric surrounding. The studied system is shown in Figure 3.

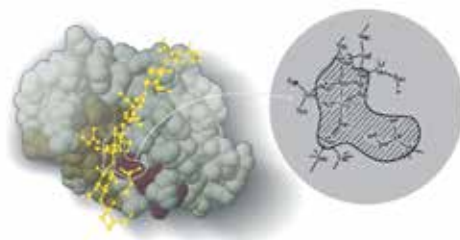


Figure 3

To understand how lysozyme cleaves a glycoside chain, it is necessary to model only the relevant parts of the system using quantum chemistry, while most of the surrounding may be treated using molecular mechanics or a continuum model. The figure is adapted from [17].

In the time between the publishing of the two publications referred to above (1975), another important step, which made it possible to study even larger systems, was taken by Michael Levitt and Arieh Warshel in their study of the folding of the protein Bovine Pancreas Trypsin Inhibitor (BPTI) [18]. The type of simplifications of the studied system used in that study is illustrated in Figure 4.

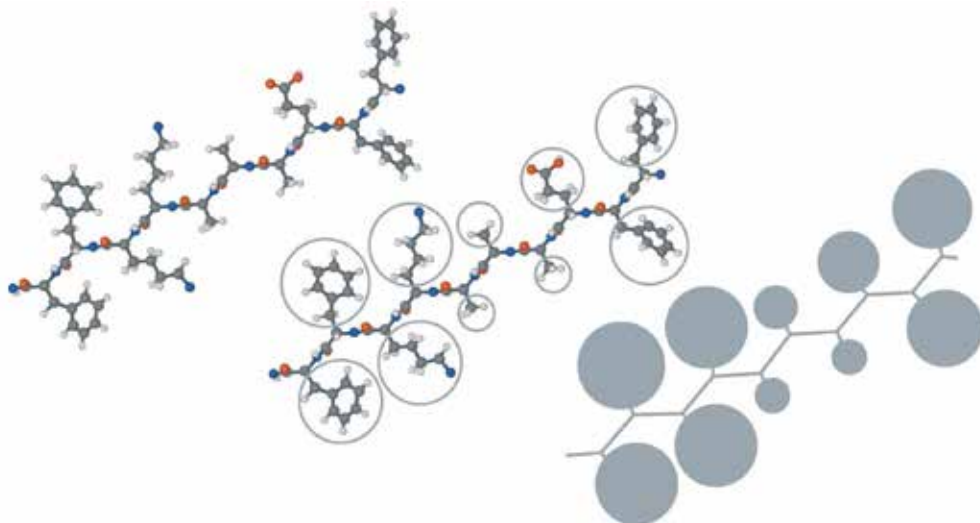


Figure 4

The detailed structure of a polypeptide chain (top) is simplified by assigning each amino acid residue with an interaction volume (middle) and the resulting string-of-pearls like structure (bottom) is used for the simulation.

In this work, the folding of the protein from an open conformation to a folded conformation was studied, and it was shown that it is possible to group atoms in a classical system into rigid units and to treat these as classical pseudoatoms. Obviously, this approach further speeds up the modelling of a system.

Multiscale modelling today

The work behind this year's Nobel Prize has been the starting point for both further theoretical developments of more accurate models and applied studies. Important contributions have been given not only by this year's laureates [19-22] but also by many others including J. Gao [23], F. Maseras and K. Morokuma [24], U.C. Sing and P. Kollman [25] and H. M. Senn and W. Thiel [26]. The methodology has been used to study not only complex processes in organic chemistry and biochemistry, but also for heterogeneous catalysis and theoretical calculation of the spectrum of molecules dissolved in a liquid. But most importantly, it has opened up a fruitful cooperation between theory and experiment that has made many otherwise unsolvable problems solvable.

References

1. Figure 1 was kindly provided by Professor Ulf Ryde
2. Nobel Prize in Chemistry 1998
3. Nobel Prize in Physics 1918, 1922, 1929, 1932, 1933
4. F. H. Westheimer and J. E. Mayer, *J. Chem. Phys.* 14, 733, 1946.
5. T. L. Hill, *J. Chem. Phys.* 14, 465, 1946.
6. J. Drostovsky, E. D. Hughes and C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* 173, 1946.
7. N. L. Allinger, M. A. Miller, L. W. Chow, R. A. Ford and J. C. Graham, *J. Amer. Chem. Soc.* 87, 3430, 1965, N. L. Allinger, M. A. Miller, F. A. VanCatledge and J. A. Hirsch, *J. Amer. Chem. Soc.* 89, 4345, 1967.
8. G. Némethy and H. Scheraga, *Biopolymers* 4,155,1965.
9. S. Lifson and A. Warshel, *J. Chem. Phys.* 49, 5116, 1968.
10. M. Levitt and S. Lifson, *J. Mol. Biol.* 46, 269, 1969.
11. O. Matsuoka, E. Clementi and M. Yoshimine, *J. Chem. Phys.* 66, 1351, 1976.
12. See e.g. *Understanding Molecular Simulations* by D. Frenkel and B. Smit, Academic Press, San Diego, USA, 1996.
13. R. Car and M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.* 55, 2471, 1985.
14. B. Honig and M. Karplus, *Nature* 229, 558-560, 1971.
15. A. Warshel and M. Karplus, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 5612, 1972.
16. R. Pariser and R. Parr, *J. Chem. Phys.* 21, 466, 1953., J. A. Pople, *Trans. Faraday Soc.* 49, 1375, 1953.

17. A. Warshel and M. Levitt, J. Mol. Biol. 103, 227-249, 1976.
18. M. Levitt and A. Warshel, Nature 253, 694, 1975.
19. M. Levitt, J. Mol. Biol. 104, 59, 1976.
20. S. Mukherjee and A. Warshel, PNAS 109, 14881, 2012.
21. B. M. Messer, M Roca, Z. T. Chu, S. Vicatos, A. V. Kilshtain and A. Warshel, Proteins 78, 1212, 2010.
22. M.J.Field, P.A. Bash and M. Karplus, J.Comp.Chem. 11, 700, 1990.
23. J. Gao, Rev. Comput. Chem. 7,119,1996.
24. F. Maseras and K. Morokuma, J. Comput. Chem. 16, 1170, 1995.
25. U. C. Singh and P. Kollman, J. Comput. Chem. 7, 718, 1986.
26. H. M. Senn and W. Thiel, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 48, 1198, 2009.

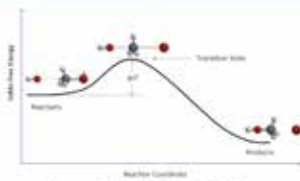
Hier volgen enkele illustraties die prof. Kroes bij zijn voordracht vertoonde.

De nobelprijs 2013 verklaard: multiscale modellering van complexe chemische systemen.
 G.J. Kroes, Leiden Institute of Chemistry, Leiden University.



Development of Multiscale Models for Complex Chemical Systems
 Credits: "Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2013", The Royal Swedish Academy of Sciences

Theoretical chemistry is about mechanisms!



Theoretical chemistry is about "How does it happen".

Reactions from reactants through **transition state** to products.

Info on TS more readily from theory than from experiment!

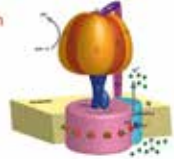
Biochemistry challenges for Theoretical Chemistry.

1. Modeling reactions catalysed by enzymes (proteins) requires describing **> 100,000 atoms + water molecules**.

Quantum mechanical methods, required for reactions, are restricted to systems of **up to a few hundred atoms**.

2. Biochemical processes like **protein folding** and **ATP synthesis**:

Systems too big for **atomistic simulations** even when using **molecular mechanics**.



Mukherjee & Warshel, PNAS 109, 14876, 2012.

Leidse toepassing multi-scale modeling: reactie van ABLM met desoxyribose suiker.



BLM-Co(III)-OOH gebonden aan een DNA fragment.

Bleomycine is een anti-kanker medicijn.

In lichaam: vormt complex met Fe: O₂-Fe(II)-BLM Geactiveerd (ABLM): BLM-Fe(III)-OOH

A. Karawajczyk & F. Buda, Mol. Simul. 32, 1233-1239 (2006).

Conclusions.

Theoretical chemistry can provide insights in reaction mechanisms.

Achievements of Karplus, Warshel, and Levitt:

1. Valence electrons can be modeled using hybrid MM/QM approach within a **single molecule**.
2. Reactions involving **very large biopolymers** in solution can be studied using **QM/MM** approach.
3. Processes in **very large systems** (**protein folding**) can be studied using **coarse graining**.