



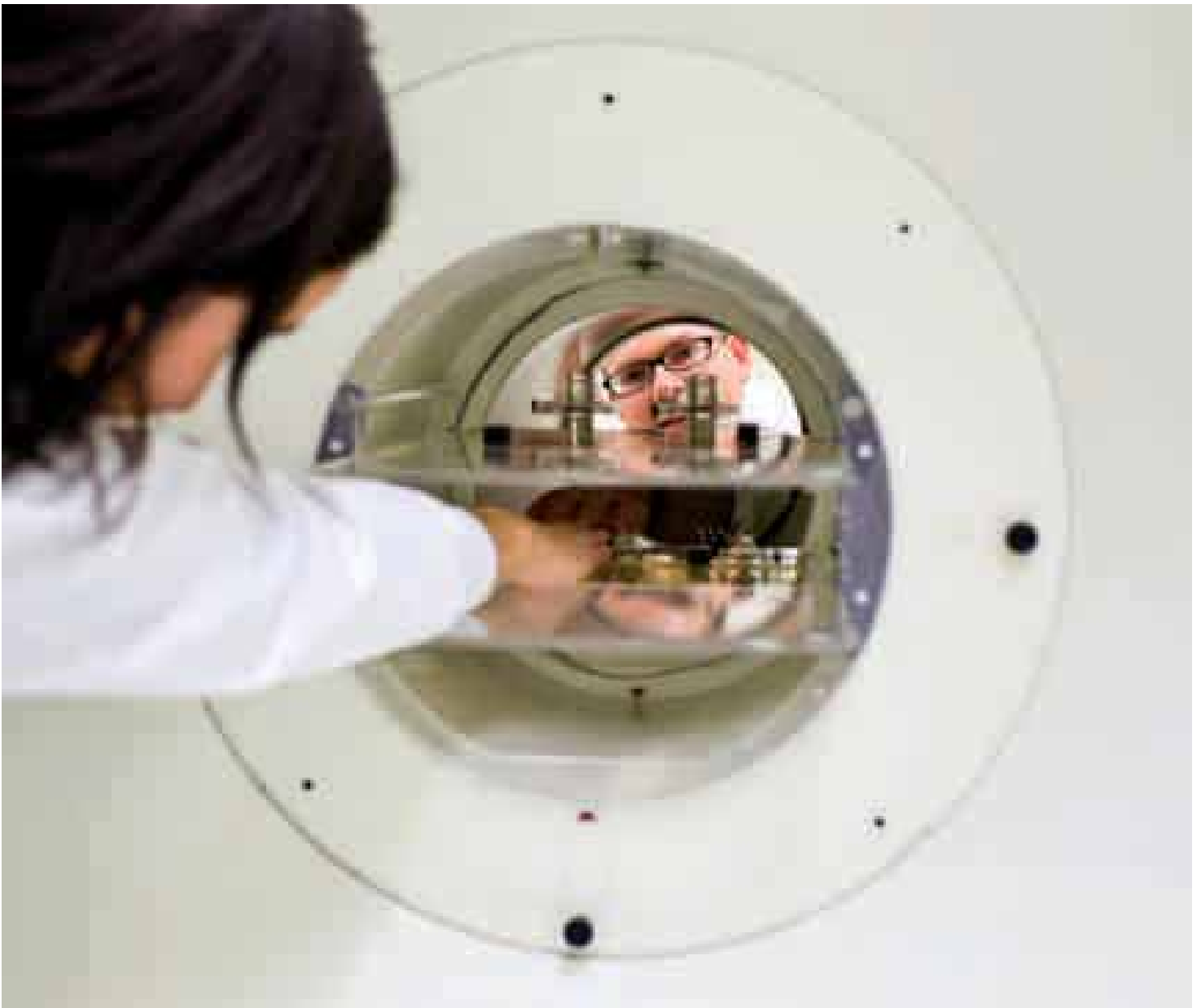
Simon Stevin Gezel 2010

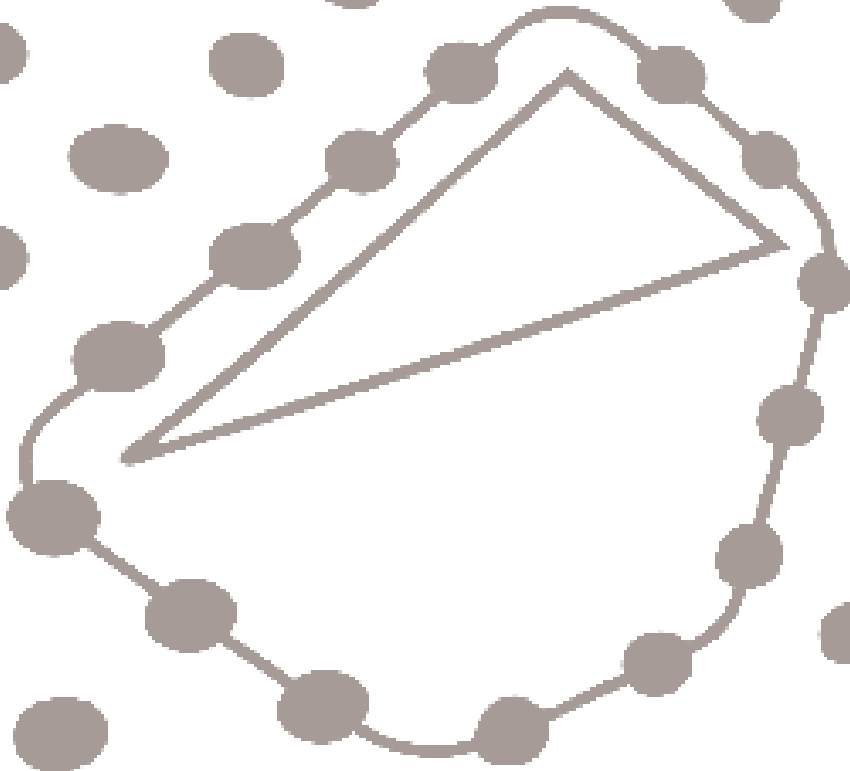


#06 _ Technologisch Toptalent

Technologiestichting STW _ december 2010

STW wil onder de naam Simon Stevin Gezelprijs elk jaar een veelbelovende STW-promovendus uit het voorgaande jaar aanmoedigen om op de ingeslagen weg voort te gaan en zijn of haar kans te grijpen verdere kennis en ervaring op te doen in technisch-wetenschappelijk onderzoek met toepassingspotentie. In dit boekje de kandidaten voor 2010: Damiano Bolzoni, Martijn Cox, Christian Günther, Usama Kadri, Richard van Leeuwen, Esther Leung, Hristo Nikolov, Lars Perk, Robert Rissmann en Sandeep Unnikrishnan.







سکون

Simon Stevin Gezel

Inhoud

 05 Voorwoord	 07 Simon Stevin Gezelprijs	 13 Winnaar Simon Stevin Gezel 2010	 14 Intervaltraining voor hartkleppen dr.ir. Martijn Cox
 19 Andere finalisten	 20 Een video van het hart in 3D dankzij ultrasoon geluid dr.ir. Esther Leung	 24 De lange weg naar de ultieme huidcrème dr. Robert Rissmann	 29 Overige kandidaten
 30 Al hackend naar meer veiligheid dr.ir. Damiano Bolzoni	 34 Op zoek naar de perfecte protocol dr.ir. Christian Günther	 38 Hoe voorkom je lange vloeistof slugs? dr. Usama Kadri	 42 Het mysterie van de schimmeldoder ontraadseld dr. Richard van Leeuwen
 46 Iedere processor zijn eigen geheugen? dr. Hristo Nikolov	 50 Biochemisch puzzelen met antilichamen dr.ir. Lars Perk	 54 Het juiste recept voor de microfabricage van elektrode dr. Sandeep Unnikrishnan	 58 Colofon



Eppo Bruins

De zichtbare techneut

door Eppo Bruins, *directeur Technologiestichting STW*

In 1991 schreven Cees le Pair en Margriet Jansz van STW een artikel in de NRC met de titel 'De onzichtbare techneut'. In dit artikel lieten zij onomstotelijk zien dat in de geschiedenis de rol van de technicus altijd onderbelicht gebleven is, maar ook dat tegenwoordig de technicus in de wetenschap relatief onzichtbaar is.

Technologiestichting STW realiseert kennisoverdracht tussen technische wetenschappen en gebruikers. Bij kennisoverdracht of valorisatie denk je al gauw aan octrooien of licenties. Toch is het belangrijkste instrument van kennisoverdracht bij STW van geheel andere orde: mensen! Ieder jaar levert STW rond de 100 gepromoveerde (technische) wetenschappers af aan de Nederlandse maatschappij. Tijdens hun onderzoeksproject maken ze kennis met de gebruikers, die bij STW vanaf de start van ieder project nauw betrokken zijn. Tijdens iedere bijeenkomst van de gebruikerscommissie krijgen deze jonge techneuten de kans om zich te presenteren aan Nederlandse high-tech bedrijven en hun R&D-ers: de zichtbare techneut!

05

STW is met haar gebruikerscommissies (op ieder moment zo'n 600 lopende projecten met 700 promovendi en postdocs en meer dan 1300 gebruikers) één groot landelijk, zichtbaar netwerk en een levende personeelsadvertentie! Met 42% van de STW-gebruikers afkomstig uit het MKB is dit bij uitstek een kans voor kleine of startende bedrijven om slimme jonge mensen te werven. Het grootste gedeelte van de STW-jongens en -meisjes is direct aansluitend aan hun promotie dan ook werkzaam in het Nederlandse high-tech bedrijfsleven. Deze jonge mensen hebben ervaring op het hoogste niveau in excellent toepassingsgericht onderzoek en verbinden de twee werelden van wetenschap en innovatie.

In dit boekje presenteren onze jonge mensen zichzelf. En wij presenteren hen met trots aan het grote publiek. Want hun passie, hun slimheid, hun vakkundigheid en doorzettingsvermogen maken dat zij het verdienen zichtbaar te zijn in onze maatschappij. Niet alleen zichtbaar via hun technologische oplossingen, nieuwe producten of diensten, maar ook gewoon even om 'wie ze zijn'.

En daarna? Weer hard aan het werk, op weg naar de volgende uitdaging.

A man in a dark suit and light-colored shirt is looking upwards and to the left. To his left is a large, glowing pink graphic with a stylized 'W' and the word 'gress' below it. The background is dark with some blue and red lighting.

W
gress

ology

Simon Stevin Gezelprijs

De Simon Stevin Gezelprijs wordt door Technologiestichting STW jaarlijks uitgereikt aan 'de beste promovendus op een STW-project' van het voorgaande jaar. Het is een aanmoedigingsprijs van 5.000 euro, te besteden aan een activiteit ter bevordering van de (wetenschappelijke) loopbaan van de onderzoeker. Promovendi moeten zijn voorgedragen door hun projectleider, waarna bij STW een screening plaatsvindt op grond van publicaties/citatie en activiteiten op utilisatiegebied. De doorslag geeft uiteindelijk de manier waarop de kandidaten op de shortlist in staat zijn een lekenpubliek te informeren en te enthousiasmeren voor hun onderzoek.

07

Wedstrijd

De verkiezing van de Simon Stevin Gezel is een vast onderdeel van het jaarcongres van STW. Uit de nominatie voor de wedstrijd selecteert een jury drie finalisten die zich tijdens het congres presenteren. In dit boekje vindt u interviews met de winnaar, de andere finalisten en de overige kandidaten.

Winnaar

Dr.ir. Martijn Cox (Technische Universiteit Eindhoven) won tijdens het STW-jaarcongres op 7 oktober 2010 de Simon Stevin Gezelprijs. Cox was samen met dr.ir. Esther Leung (Erasmus MC) en dr. Robert Rissmann (Universiteit Leiden) doorgedrongen tot de finale. De opdracht aan de finalisten was het publiek in een korte presentatie te overtuigen van de wetenschappelijke en maatschappelijke waarde van hun werk.

Het publiek kon na de drie presentaties via stemkastjes haar stem uitbrengen. Met meer dan 50% van de stemmen liet Cox zijn medefinalisten achter zich. "Alle drie de finalisten houden zich bezig met aansprekende onderwerpen. Ik vond het dan ook moeilijk in te schatten wat mijn kansen waren. Ik denk dat het feit dat wij al verder zijn in het vermarkten van het product uiteindelijk de doorslag heeft gegeven voor het publiek," aldus een verheugde Cox. "De prijs is niet alleen een waardering voor mij, maar voor het hele team van QTIS/e!"

In een duidelijk pleidooi vertelde Cox het publiek over de relevantie van zijn onderzoek naar hartklep tissue engineering. Hierin richt Cox zich op de productie van een levende hartklep, gemaakt met cellen van de patiënt. De klep is hierdoor in staat om te groeien, te herstellen en te remodelleren. Nu zijn er nog verschillende heroperaties nodig bij de patiënt, omdat de hartklep niet meegroeit. Eén van de belangrijke uitdagingen bij tissue engineering van hartkleppen is om een klep te maken die sterk genoeg is om de hoge drukken te weerstaan die in het menselijk lichaam optreden. Cox heeft hiervoor een nieuwe methode ontwikkeld en gevalideerd. Al aan het begin van zijn onderzoek zag Cox in dat het zinvol was om zijn werk te



Martijn Cox



Robert Rissmann



Esther Leung

valoriseren. Zo richtte hij met zijn collega-onderzoekster Mirjam Rubbens het spin-off bedrijf QTIS/e op. Vanaf september 2007 timmeren zij aan de weg om hun werk in concrete klinische toepassingen om te zetten.

dr.ir. Esther Leung

Leung presenteert in haar proefschrift automatische methoden om 3D stress echo objectief en kwantitatief te analyseren. In tegenstelling tot tweedimensionale stress echo, maakt deze driedimensionale techniek het mogelijk om de echte driedimensionale hartbeweging te kwantificeren. De toepassing is van groot klinisch belang om hart- en vaatziekten, één van de belangrijkste doodsoorzaken in de westerse wereld, op te sporen. Leung heeft zelfstandig een uitzonderlijke hoeveelheid kwalitatief zeer sterk wetenschappelijk onderzoek verricht. Ze heeft diverse nieuwe analysemethoden en combinaties van methoden ontwikkeld, geïmplementeerd en gevalideerd op klinische data. Haar werk en de presentatie daarvan op wetenschappelijke congressen heeft geresulteerd in verschillende prijzen en eervolle vermeldingen. Haar werk is toegepast in het Erasmus MC en drie buitenlandse klinieken. In haar huidige aanstelling bij het Erasmus MC werkt zij aan integratie van nieuwe beeldvormingstechnieken in de klinische praktijk.

09


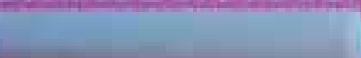
dr. Robert Rissmann

Vernix caseosa is een witte, vette crème, die aanwezig is op de huid van pasgeboren baby's. Vernix heeft unieke eigenschappen. Rissmann richtte zich samen met dr. Marion Oudshoorn (Universiteit Utrecht) op de ontwikkeling van nieuwe synthetische vernix biofilms, die de eigenschappen, de samenstelling en de structuur van natuurlijk vernix zoveel mogelijk nabootsen. Rissmann maakte hierbij gebruik van een grote variëteit aan technieken. Het onderzoek resulteerde uiteindelijk in een biofilm met bijzondere eigenschappen die er voor zorgen dat de huidbarrièrefunctie na beschadiging zich snel kan herstellen. Voor toepassing van de biofilm wordt gedacht aan te vroeg geboren baby's, waarbij de barrièrefunctie van de huid onderontwikkeld is. Hier zou synthetische vernix als beschermende crème kunnen fungeren. Ook kan het helpen bij het herstel van de barrièrefunctie van een zieke huid, bijvoorbeeld eczeem. Er zijn al veel bedrijven die interesse hebben getoond in de nieuwe technologie. Momenteel wordt onderzocht wat het beste traject is om de biofilm een commercieel succes te maken. Hierbij wordt gedacht aan het starten van een spin-off bedrijf en het licenseren van het patent.

Who is the winner of the Simon Stevin Gezel contest 2010?



Technology
United
and
Growth

1. Dr. Martijn Cox, Eindhoven University of Technology  55%
2. Dr. Esther Leung, Erasmus MC  23%
3. Dr. Robert Rissmann, Leiden University  22%



De drie finalisten.



Martijn Cox winnaar van de Simon Stevin Gezelprijs 2010.



De gekweekte hartkleppen worden bestudeerd met een confocaal microscoop.

Winnaar Simon Stevin Gezel 2010:

dr.ir. Martijn Cox





Intervaltraining voor hartkleppen

15

Simon Stevin Gezel 2010: **dr.ir. Martijn Cox**

**Het promotieonderzoek van
Martijn Cox is gefinancierd
binnen de Vernieuwingsimpuls.**

“IK WIL
GRAAG
IETS
MAKEN
WAAR
MENSEN
IETS AAN
HEBBEN”

Martijn Cox (1982) begon na zijn studie biomedische technologie aan de Technische Universiteit Eindhoven (TU/e) en een stage aan het Georgia Institute of Technology in Atlanta in 2004 met zijn promotieonderzoek. Binnen het tissue engineering-onderzoek aan de faculteit Biomedische Technologie van de TU/e had Cox een duidelijke opdracht: te weten komen hoe de mechanische eigenschappen van kunstmatige hartkleppen beter gemeten en vervolgens verbeterd kunnen worden.

Cox: “Al na een paar maanden had ik daarvoor een concept bedacht en dat getest met een computermodel. Ik schreef een artikel daarover, en het werd prompt in het Journal of Biomechanical Engineering geplaatst. Binnen het vakgebied is dat een van de grotere tijdschriften. Dat was een mooie binnenkomer!”

Het beschreven concept bleek zo goed te zijn dat Cox er de resterende vier jaar van zijn onderzoek mee verder kon. Eerst was het zaak om het model met de werkelijkheid te vergelijken. De experimenten begonnen met een model van een rubberen hartklep. Cox: “Van dit materiaal, polymethylsiloxaan (PDMS), zijn de eigenschappen goed bekend. De sterkte ervan kun je met kunststofvezels goed instellen, net als bij hartkleppen, waarvan

de sterkte ook gerelateerd is aan de vezelstructuur. Heb je eenmaal de kunsthartklep, dan is het simpel een kwestie van erop duwen en meten hoever het doorbuigt.”

Duwen en meten

Het duwen en meten gebeurde met een instrument dat binnen de TU/e is ontwikkeld. Het materiaal komt daarbij in een confocale laserfluorescentiemicroscoop te liggen. Daarmee zijn driedimensionale beelden van het preparaat mogelijk, niet alleen van rubber, maar ook van levende cellen. In de computerbeelden die de microscoop oplevert, is nauwkeurig te zien hoe de hartklep verbuigt als er een bolletje van een paar millimeter diameter op de bovenkant van de hartklep tegen wordt geduwd. Cox: “Een hartklep heeft geen actieve eigenschappen. Dus als je de statische eigenschappen van zo’n vliesje meet, kun je stelselmatig alle mechanische eigenschappen ervan doormeten, zoals stijfheid, structuur en richting van de vezels.”

Cox verbeterde de software van de microscoop, zodat er meer beeldjes per seconde mogelijk waren, en een volledige hartklep in maar een paar minuten gescand kon worden, in een hoge beeldresolutie. Daarna vergeleek hij de meetgegevens met het computermodel. Nadat de resultaten met het PDMS goed overeenkwamen, werden dezelfde proeven uitgevoerd met hartkleppen van varkens. Cox: “Met echte hartkleppen verandert de experimentele setting aanzienlijk. Je krijgt met variaties in natuurlijke materialen te maken. De ene hartklep is de andere niet.”

Maar ook deze validering verliep voorspoedig, zodat Cox na de eerste twee jaar ook kunstmatig gekweekte hartkleppen kon testen. Cox: “Zo’n kunstmatige hartklep wordt gemaakt uit een bloedvat van de patiënt. In een kweekbakje kweken we uit het monster miljoenen cellen, die dan op een mal worden gelegd. Die mal is gemaakt van een afbreekbaar polymeer. Na een paar weken heb je dan een vliesje in de vorm van een hartklep. Daarna ben ik gaan meten, welke eigenschappen het vliesje heeft.”

Kunstmatig gekweekte hartcellen worden sterker door ze langdurig mechanisch te belasten. Cox: “Het gaat dan letterlijk om rekken en strekken van zo’n vliesje. In een bio-

reactor doe je de mechanische belasting van het lichaam na, zodat de cellen meer weefsel gaan aanmaken. Dit soort tissue engineering is een soort fitness voor cellen.”

Het lukte Cox om verbeteringen aan het trainingsschema te maken. Cox: “In het lichaam klopt het hart ongeveer 60 keer per minuut. In het lab vinden cellen dat ook fijn. Maar we hebben ook vastgesteld dat cellen rust nodig hebben. Intervaltraining is goed. Om uit te vinden wat het beste is, belast je een minuut wel, een minuut niet, en dat voer je dan langzaam op. Een uur wel en een uur geen belasting blijkt het beste.”

Meegroeïende kleppen

Cox kwam tot de conclusie, dat hij met een eigen bedrijf bepaalde stappen beter zou kunnen standaardiseren. In het laatste onderzoeksjaar richtte hij daarom samen met collega-promovendus Mirjam Rubbens (1980) het bedrijf QTIS/e op, als een spin-off van de TU/e. Dat bedrijf moet de nieuwe hartkleppen als een commercieel product naar de kliniek te brengen. De doelgroep is kinderen met aangeboren hartklepafwijkingen. Die moeten nu om de paar jaar geopereerd worden, omdat bestaande kunstmatige hartkleppen niet meegroeien. De nieuwe hartkleppen groeien wel met het lichaam mee.

Cox: “Met zo’n bedrijf komt er van alles op je af. Mirjam en ik hebben allebei naast ons onderzoek bedrijfskundige vakken en modules gedaan. We hebben subsidies aangevraagd, mensen in dienst genomen. We begeleiden nu vooral veel klinische studies, die we in samenwerking met Europese universiteiten uitvoeren.”

Voordat een levende, meegroeïende hartklep geïmplan-teerd mag worden bij kind of baby, moeten nog veel stappen worden gezet. Vooral moet in dierexperimenten bewezen worden dat de methode veilig is, en dat de kunstmatige hartklep werkelijk meegroeit. Cox: “Het is niet vanzelfsprekend dat het ook een succes wordt. De regelgeving is complex, maar ik vind dit allemaal razend interessant. Het is nuttig onderzoek, en ik vind het fantastisch dat we kunnen toewerken naar een toepassing. Ik ben niet het type ondernemer dat het liefst morgen winst maakt. Ik wil graag iets maken waar mensen iets aan hebben.”



Martijn Cox samen met
collega Mirjam Rubbens



Model van het hart.



Andere finalisten:

dr.ir. Esther Leung
dr. Robert Rissmann



Een video van het hart in 3D dankzij ultrasoon geluid

21

finalist: dr.ir. Esther Leung

Het promotieonderzoek van Esther Leung is gefinancierd binnen het Open Technologieprogramma.

“IN ONDER-
ZOEK
NAAR HET
ZICHTBAAR
MAKEN
VAN HET
HART ZIT
PRACHTIGE
MUZIEK”

Esther Leung (1981, Hong Kong) haalde haar wvo-diploma in Nederland, en studeerde daarna cum laude af aan de Technische Universiteit Delft in toegepaste natuurkunde. Leung: “Ik studeerde af bij het Erasmus MC Rotterdam. Daar werkte ik aan afbeeldingen van bloedvaten die gemaakt zijn met ultrasoon geluid; ik heb daar helemaal de smaak te pakken gekregen van onderzoek naar beeldbewerking. Er zit prachtige natuurkunde in ultrasoon geluid en je maakt apparatuur voor mensen in het ziekenhuis.”

Een promotieplaats was dan ook al snel gevonden binnen het Erasmus MC, in het Thoraxcenter bij de afdeling biomedische technologie. Doel van het onderzoek was om met ultrasoon geluid driedimensionale (3D) video's van het hart te maken. Deze echografische 3D-beeldvorming is pas sinds kort beschikbaar, en vervangt in snel tempo de tweedimensionale afbeeldingen. Het onderzoek sloot direct aan bij Leungs afstudeerproject. Dat gaf haar veel voordelen: “Bij de afbeeldingen met ultrasoon geluid is het niet alleen een kwestie van theorie, je moet echt een gevoel krijgen voor hoe je de beelden moet interpreteren. Bovendien had ik al geleerd dat je in een ziekenhuis niet zomaar in het wilde weg nieuwe methodes kunt ontwikkelen, maar dat je apparaten ontwikkelt die in de kliniek bruikbaar moeten zijn.”

Leung kon in haar eerste jaar meteen met de kern van het onderzoek beginnen: methodes bedenken om in de 3D-beelden anatomische doorsneden geautomatiseerd te identificeren, te kwantificeren en daarna te analyseren. Voor de patiënt is deze techniek minimaal belastend: hij hoeft er alleen de borst voor vrij te maken. Om hartstoringen op te kunnen sporen, wordt eerst een video gemaakt van het hart als de patiënt in rust is, daarna opnieuw als die zich inspant. Leung: “Je verwacht dat als er iets niet in orde is, er plaatselijk een gebrek aan zuurstof kan optreden. Dus door de videobeelden van het hart in rust te vergelijken met het hart in stress kun je nauwkeurig zien of er afwijkingen zijn.”

Kloppend hart

De eerste opgave was een fundamentele: software ontwikkelen die in de videobeelden automatisch de anatomische punten ontdekt, zoals het linker hartventrikel, de apex of de mitralisklep. Daar is contourdetectie voor nodig, en dat is een lastige opgave omdat de resolutie en het contrast van de videobeelden niet zo hoog is, er talloze verschillende hartafwijkingen en hartvormen mogelijk zijn, en er allerlei variaties kunnen zijn in de hoek waaronder de beelden worden opgenomen. Bovendien moeten de beelden met een zeer hoge snelheid geanalyseerd worden, om ze realtime, dus terwijl het hart klopt, te kunnen analyseren. Samen met een systeemp programmeur lukte het om de algoritmes voor het bepalen van de oriëntatie van de beelden – verschuiving, rotatie, en schaling – binnen enkele seconden uit te laten rekenen.

Leung: “Toen de herkenning van de anatomische hoekpunten eenmaal werkte, en we het linker hartventrikel in de bewegende beelden konden identificeren, ging het erom, de wand van dit ventrikel te analyseren. Pas als je heel nauwkeurig kunt vaststellen hoe het weefsel beweegt, kun je mogelijke hartafwijkingen diagnosticeren. Maar het probleem is, dat de beelden veel te wazig zijn om die informatie uit de opnames te kunnen halen. Soms valt er een schaduw op de wand van het ventrikel waardoor hij helemaal niet meer zichtbaar is. Al doende leerde ik dat er in de beelden te weinig informatie beschikbaar is om de missende gegevens in te vullen. Op basis van alleen de opname kun je zonder voorkennis

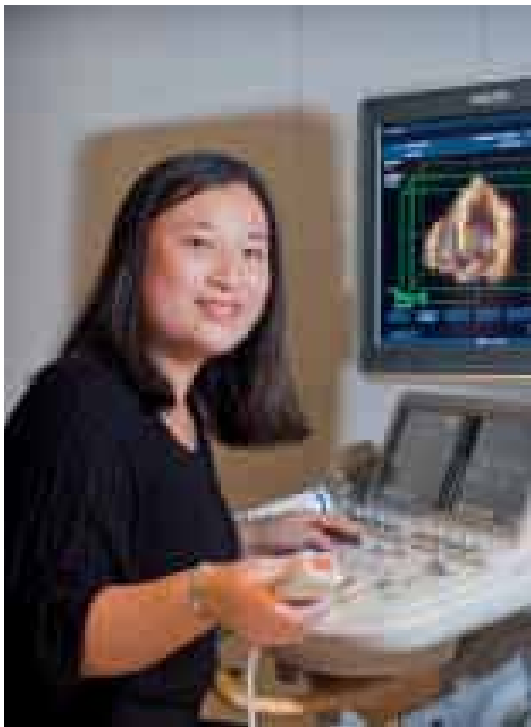
moeilijk zeggen of het bloed is of weefsel.” Om de missende informatie in de videobeelden te kunnen invullen, moest Leung een model opstellen waarmee de computer zou kunnen berekenen hoe een hart zich normaal gesproken beweegt. Leung: “Je wilt dat zo’n expertsysteem van ieder punt in de ruimte kan zeggen tot welk anatomisch deel van het hart het behoort, en hoe het zich zal bewegen in de loop van de tijd. Samen met de artsen hier heb ik zo’n expertsysteem opgebouwd.”

Complexe algoritmes

De grote uitdaging ontstond daarna: hoe kun je de videobeelden synchroniseren met de voorspellingen van het model? De techniek om model en beeldenstroom op elkaar af te stemmen nam het derde en vierde jaar in beslag. Leung moest er complexe beeldanalyse-algoritmes voor bedenken, die uit twee opeenvolgende beelden kunnen uitrekenen hoe een beeldelement in de tussentijd is verschoven, met welke snelheid, en hoe het mogelijk een andere oriëntatie heeft gekregen. Daarna moet die informatie met het model worden vergeleken.

Nadat de software was gerealiseerd, kon Leung het systeem testen met video-opnames van een honderdtal patiënten. “We werkten daarbij samen met een groot medisch bedrijf, en door heel veel slimme correcties in de software te maken, konden we uiteindelijk beeld en model goed op elkaar afstemmen.”

Inmiddels heeft Leung een vaste baan in het Thoraxcenter. “Ik werk nog steeds aan hartfilms, niet alleen van ultrasound geluid, maar ook bijvoorbeeld van röntgenfilms. Ik ben nog steeds enorm gedreven: hart- en vaatziekten zijn een van de belangrijkste doodsoorzaken in de westerse wereld. Als je dan een systeem kunt maken dat objectieve gegevens over een hart kan leveren, dan is dat erg motiverend.”



(linksboven) Systeem om hartopnames te maken.
(rechtsboven) Ultrasoon apparaat klaarmaken voor gebruik.
(onder) Driedimensionale hartopnames analyseren in de kliniek.





De lange weg naar de ultieme huidcrème

25

finalist: dr. Robert Rissmann

Het promotieonderzoek van Robert Rissmann is gefinancierd binnen het Open Technologieprogramma.

“IETS ONBEKENDS ONTDEKEN IS GEWELDIG; WE HEBBEN METEEN PATENT AANGEVRAAGD”

Robert Rissmann (Berlijn, 1977) vond na zijn afstuderen als apotheker aan de Freie Universität Berlin in 2004 een promotieplaats aan de Universiteit Leiden. Rissmann: “Wetenschappelijk is het hier geweldig: mijn promotor, professor Joke Bouwstra, is een heel bekende huidonderzoekster en de biofysica van de huid wordt hier op wereldniveau onderzocht”

Er stond voldoende interessant onderzoek te wachten: hoe werken de bijzondere beschermende en vochtinbrengende eigenschappen van vernix caseosa, de witte huidsmeer waarmee pasgeborenen bedekt zijn? Als je die eigenschappen goed analyseert, kun je ze wellicht in een crème nabootsen waarmee je beschadigde en onderontwikkelde huid kunt behandelen, bijvoorbeeld bij te vroeg geboren kinderen. Rissmann: “Als vers opgeleide apotheker zag ik aan het begin van mijn onderzoek al de potjes ‘Baby-crème’ in iedere apotheek staan. Ik had geen flauw idee wat er allemaal op je afkomt bij wetenschappelijk onderzoek.”

Het eerste half jaar bestond vooral uit literatuurstudie. Dankzij de strak georganiseerde onderzoeksomgeving werd in de eerste maanden al nat-chemisch laboratoriumwerk verricht. Rissmann: “Natuurlijke vernix is moeilijk te verkrijgen, het moet echt van de pasgeboren baby

voorzichtig afgeschraapt worden. In samenwerking met het Leids Universitair Medisch Centrum, en na het papierwerk voor de ethische commissie, had ik vernix tot mijn beschikking. Ik kreeg dat door bij keizersneden aanwezig te zijn. Daar stond ik dan met een spateltje om direct na de geboorte vernix af te schrapen. Dat was voor mij enorm indrukwekkend.”

De Nederlandse moeders bleken goed met het onderzoek mee te willen doen, zodat Rissmann snel voldoende monsters kreeg – het grootste monster woog vier gram. Vernix bedekt meestal het hele lichaam en vaak zit het ook in lichaamsholtes, bijvoorbeeld de knieholtes. Daar kan het na de geboorte zelfs een paar dagen blijven zitten. Vernix reguleert de vochtbalans van de babyhuid. De huidsmeer lijkt op een spons die water bevat en kan afstaan aan de huid of de omgeving. Voor de geboorte beschermt vernix de huid tegen vruchtwater, daarna werkt het vochtinbrengend. Omdat het vetten en antibacteriële eiwitten bevat, zijn de monsters lang houdbaar.

De eerste kwalitatieve en kwantitatieve onderzoeken waren pionierswerk, omdat er verrassend weinig over vernix bekend was. Het watergehalte lag op 80 procent. De eerste metingen lieten zien dat vernix ook langdurig water afgeeft. De structuur lijkt het meest op de bovenste huidlaag – de hoornlaag die uit dode huidcellen bestaat. De huidcellen worden omgeven door vetten die niet oplosbaar zijn in water, maar wel in chloroform. De vetten worden lipiden genoemd. Met de bestaande laboratoriumapparatuur – infraroodspectroscopie en elektromicroscopie – mat Rissmann de eerste details. Hij reisde ook twee keer per jaar naar Grenoble, om daar met een synchrotron de structuur van de lipiden nog nauwkeuriger te meten. Na twee jaar onderzoek leidde de karakterisatie van vernix tot Rissmann's eerste wetenschappelijke publicatie.

Vernix nabootsen

Het tweede wetenschappelijke artikel, over de temperatuurafhankelijke eigenschappen van vernix volgde. Rissmann: “Bij de geboorte ondergaat vernix een grote temperatuurovergang: van 37 graden naar de omgevingstemperatuur. Ik heb nauwkeurig

gemeten wat er gebeurt met de dehydratatie van de vernix bij die temperatuursprong.”

Daarna ging het onderzoek snel in toegepaste richting: hoe boots je natuurlijke vernix na? Uit de metingen waren de drie componenten van vernix nauwkeurig bekend – lipiden, dode cellen en water. Maar hoe breng je die componenten bij elkaar? De eigenschappen van wolvet bleken het meest op de vetten in vernix te lijken. Maar ook bijenwas, carnaubawas, synthetische sterolester en wasesters werden onderzocht. Rissmann: “Samen met collega-promovendus Marion Oudshoorn heb ik het hele onderzoek uitgevoerd. Ik deed vooral de karakterisering van de lipiden, zij deed de synthetische ‘water-sponsjes’. We hebben in die tijd dagelijks intensief samengewerkt. De artikelen hebben we samen gepubliceerd en alle in vivo-metingen zijn met z'n tweeën uitgevoerd.”

Daarna werden technieken ontwikkeld om gehydrateerde cellen in de lipiden te integreren, zodat een crème ontstaat. Om de structuur van de crème goed te kunnen analyseren, werden de lipiden gemarkeerd, zodat je ze in een fluorescentiemicroscoop mooi kunt zien. Daarna begonnen de eerste in vivo-experimenten. Rissmann: “Met plakband halen we de bovenste huidlaag weg, en dan kijk je hoe snel de huidbarrière herstelt. Dat is een model voor te vroeg geboren baby's, want die missen nog de hoornlaag. In die testomgeving hebben we al onze formules en potjes getest.”

Het bleek dat alle geteste crèmes beter resultaat opleveren dan een onbehandelde huid. De natuurlijke vernix scoorde echter veel beter dan de bestaande formuleringen. Maar één van de synthetische samenstellingen deed het net zo goed als de natuurlijke vernix. Rissmann: “Dat was een enorm succes! Dit was nog nooit eerder zo aangetoond. Het is geweldig om iets onbekends te ontdekken. We hebben er direct patent op aangevraagd.”

De Rissmann-crème is, ook na vier jaar onderzoek, nog niet te koop. Rissmann (lacht): “Tja, wetenschappelijk onderzoek duurt veel langer dan je aan het begin denkt.

We onderzoeken nu hoe je de formule eenvoudiger en goedkoper kunt produceren, zodat we aan commercialisering kunnen denken. Daarna volgen nog procedures waarin we moeten aantonen dat de crème ook voor mensen echt veilig is. Voor mij was het promoveren heel hard werken, maar ik vind dat je het ook dubbel en

dwars terugbetaald krijgt. Niet alleen door een titel, maar ook doordat je echt iets maakt waar mensen op zitten te wachten. Ik kreeg door publiciteit voor mijn promotieonderzoek telefoontjes van mensen die vroegen: "waar kan ik die zelf kopen?"



De samenstelling van lipiden wordt bepaald met dunne-laag chromatografie.
(rechts) Beschadiging van de huidbarrière met behulp van plakband.
(linksonder) Natuurlijke vernix caseosa.
(middenonder) Opbrengen van natuurlijke vernix op de huid.
(rechtsonder) 3D-Huidmodel.





De synthetische crème wordt in een micro-mixer gemengd.

Overige kandidaten:

dr.ir. Damiano Bolzoni

dr.ir. Christian Günther

dr. Usama Kadri

dr. Richard van Leeuwen

dr. Hristo Nikolov

dr.ir. Lars Perk

dr. Sandeep Unnikrishnan

AI hackend naar meer veiligheid

31

kandidaat: **dr.ir. Damiano Bolzoni**

Het promotieonderzoek van Damiano Bolzoni is gefinancierd binnen het Open Technologieprogramma.

“ALS
'GOEDE'
HACKER
MOET JE
DUIZENDEN
MOGELIJK-
HEDEN
BEDENKEN,
DIE AAN-
VALLERS
KUNNEN
INZETTEN”

Damiano Bolzoni, geboren 1981 in Turijn, interesseerde zich al jong voor de zwakke plekken van computersystemen. Nadat hij cum laude was afgestudeerd aan de universiteit in Venetië op een scriptie over automatische systemen voor het herkennen van virtuele inbrekers (Intrusion Detection Systems), werkte hij een paar jaar als IT-veiligheidsdeskundige bij een van de grootste adviesbureaus ter wereld.

Bolzoni: “Mijn opdracht was een ‘slechte’ hacker te zijn: banken, verzekeraars en andere grote bedrijven kwamen naar ons toe met de vraag of we in hun systemen konden inbreken. Ik slaagde daar meestal in. In die tijd ging ik veel lezen over hoe je intrusion detection systems nog beter zou kunnen maken. Ik besloot dat ik liever mijn kennis als hacker voor de ‘goede’ kant wilde gebruiken. Good guy te zijn is namelijk veel moeilijker en interessanter: als ‘slechte’ hacker heb je maar één ingang ergens nodig, en je bent binnen. Maar als ‘goede’ hacker moet je duizenden mogelijkheden bedenken, die aanvallers kunnen inzetten. Je moet daarvoor afdoende alarmeringsystemen en nieuw beschermingstechnieken bedenken.”

Bolzoni besloot om opnieuw het wetenschappelijk onderzoek in te gaan, en vond in 2005 een promotieplaats in Enschede, bij de onderzoeksgroep Distributed and



Embedded Systems. Samen met een collega ging hij daar werken aan software die beter alarm kan slaan bij een inbraakpoging.

Twee werelden combineren

Het belangrijkste idee van de twee was, om kennis uit twee onderzoeksgebieden te combineren, die normaal gesproken maar weinig met elkaar van doen hebben: kunstmatige intelligentie en statistische analyse. Bolzoni: "Het zijn twee gescheiden onderzoeksscholen: in de eerste werk je met neurale netwerken, en in de tweede gaat het om wiskunde en statistische methodes. Die scholen praten traditioneel maar weinig met elkaar, terwijl wij het beste uit beide werelden met elkaar wilden combineren."

Bij neurale netwerken gaat het om het analyseren van data, en het zelfstandig clusteren van al die informatie in samenhangende groepen. Bolzoni: "Dat betekent dat je als programmeur niet zoveel invloed kunt hebben op, wat inhoudelijk met elkaar gegroepeerd wordt. En dat is een

probleem in ons vak, omdat je juist ook de uitzonderingen zo moet zien op te vangen, dat je geen overbodig alarm slaat, maar ook dat je geen enkele echte inbraak mist."

Bolzoni schakelde achter de neuronale netwerken nog statistische programma's en koppelde zo beide methoden logisch aan elkaar. "We laten het neuronale netwerk de data in clusters indelen, en dan passen we statistiek toe om te kunnen zeggen, welk cluster in orde is, en in welk cluster er mogelijk inbraken zijn."

In het eerste jaar ging het vooral om het schrijven van de fundamentele software voor een nieuw systeem. Er werd een programma gerealiseerd dat alle datapakketjes uit een stroom internetgegevens analyseert. Bolzoni: "Dit systeem heeft drie eigenschappen, die je in andere systemen niet vindt: de gebruiker kan zien hoe het systeem intern de datapakketjes in groepen indeelt, hij kan in het clusteren handmatig veranderingen



aanbrengen, en kan heel precies correcties en uitzonderingen aangeven.”

Daarna ontwikkelden ze een expertsysteem, dat iets kan zeggen over de betekenis van de clusters. Daar is kennis van de onderliggende netwerktechnologie voor nodig, en inzicht in de psychologie van een hacker. Bolzoni: “Het systeem moet weten wat voor soort datapakketjes achterelkaar mogen verschijnen, en welke niet. Ook kwam mijn lange ervaring als hacker goed van pas. Ik wéét hoe hackers proberen ergens in te breken. In feite hebben we dus een algoritme geschreven voor een virtuele hacker – hoe hij of zij denkt, wat voor soort aannames hij maakt, et cetera. Ons systeem kan niet alleen zeggen dat er iets niet in orde is (dat kunnen andere systemen ook), maar het kan ook aangeven, waar het probleem ligt.”

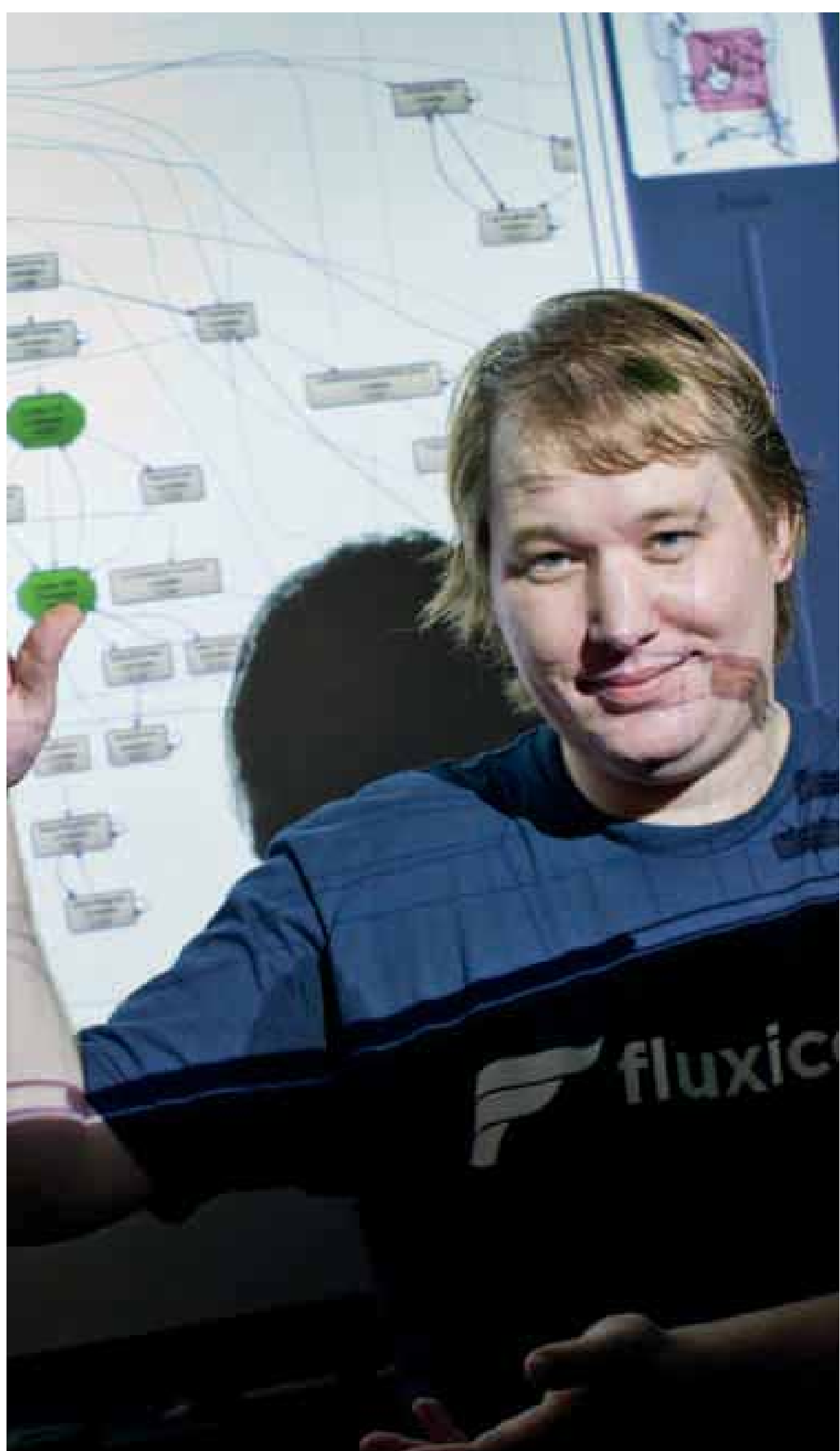
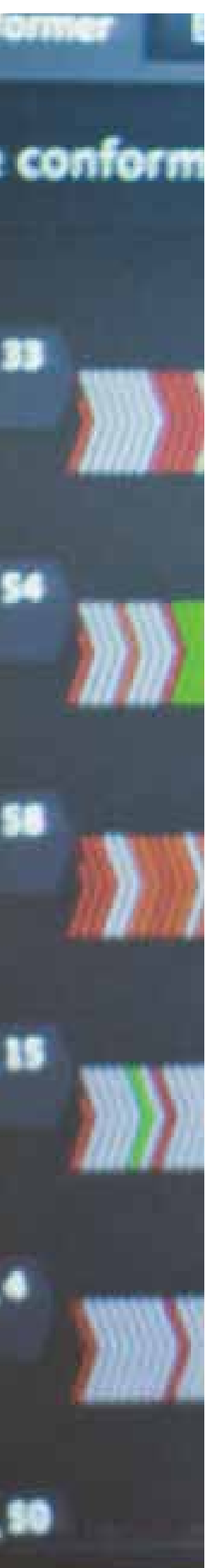
Verfijnde technieken

In 2008 begon Bolzoni samen met zijn compagnon na te denken over het oprichten van

een eigen bedrijf. De naam was al snel bedacht: Security matters. In november 2008 schreef Bolzoni nog aan het laatste artikel voor zijn proefschrift. Het artikel werd gepubliceerd op de beste conferentie voor intrusion detection ter wereld – Bolzoni is daar nu nog trots op.

Inmiddels werkt hij drie dagen aan de universiteit, en twee dagen in zijn eigen bedrijf. Daar wordt meer dan 40 uur per week geprogrammeerd. Bolzoni: “Ik moet alles naast mijn werk aan de universiteit doen, in de avonden en weekeinden. Sinds september vorig jaar hebben we ook een programmeur in dienst. Ons systeem bestaat nu uit 50.000 regels code.”

Als klant heeft Bolzoni de echt grote bedrijven op het oog: “De bestaande technologie om digitale inbrekers te vangen, heeft zijn grenzen bereikt. Onze software is voor banken en verzekeringsmaatschappijen eigenlijk de enige mogelijkheid om de steeds verfijndere technieken van hackers het hoofd te kunnen bieden.”



Op zoek naar het perfecte protocol

35

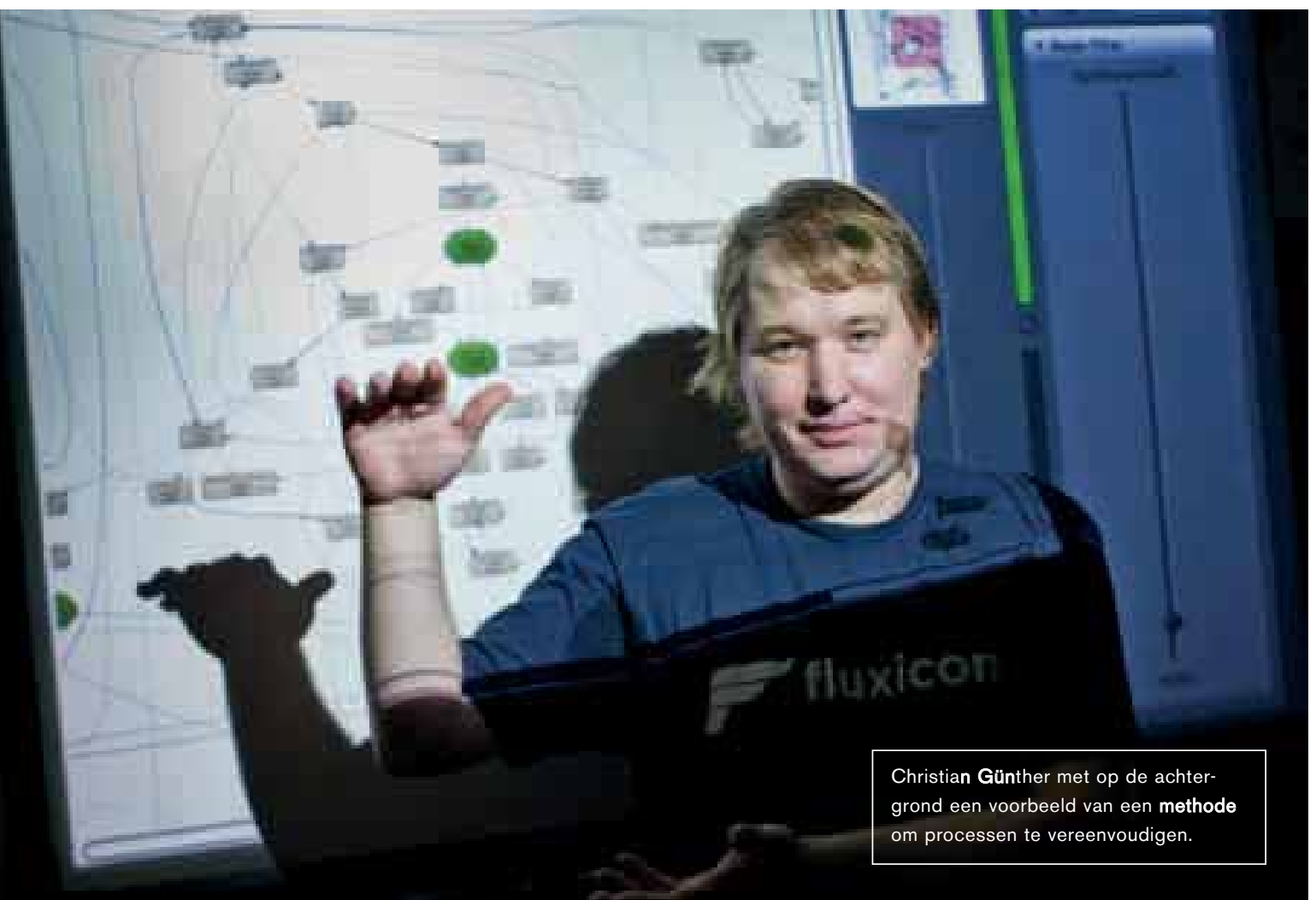
kandidaat: dr.ir. Christian Günther

Het promotieonderzoek van Christian Günther is gefinancierd binnen het Open Technologieprogramma.

“DE SOFTWARE IS VOOR EEN BREDE DOELGROEP TE GEBRUIKEN”

Christian Günther (1978, Waiblingen, Duitsland) behoort tot een van de eerste lichten studenten die afstudeerde aan het Hasso-Plattner-Institut für Softwaresystemtechnik in Potsdam – een privé-onderwijsinstelling die in 1998 in het leven werd geroepen door een van de oprichters van de Duitse softwaregigant SAP. Günther studeerde af op het gebied van procesmanagement. Hij hield zich bezig met informatiesystemen, zoals workflowmanagementsystemen (WfMSs) of Enterprise Resource Planning (ERP)-systemen.

De vakgroep waarbij hij afstudeerde, had goede contacten met de TU Eindhoven, zodat een promotieplek in Nederland voor de hand lag. In 2004 begon hij met een onderzoeksproject waarvan het idee nog maar betrekkelijk recent was ontstaan: het analyseren van de automatisch gegenereerde protocollen (event logs) uit bijvoorbeeld ERP-systemen. Günther: “Uit zo’n event log kun je allerlei interessante dingen afleiden. Bijvoorbeeld: hoe goed past de control flow van je organisatie op papier bij het feitelijk sociaal netwerk? Hoe verloopt de overdracht van werk tussen de betrokken personen? Hoe goed past een van tevoren beschikbaar procesmodel bij de daadwerkelijke observaties in het event log?” Dit analyseren van event logs heet process mining.



Christian Günther met op de achtergrond een voorbeeld van een **methode** om processen te vereenvoudigen.

Tot voor kort gingen procesmodellen er vaak van uit dat processen goed gestructureerd zijn, zich beperken tot een beperkt deel van een organisatie en strak gecontroleerd worden door een informatiesysteem. Maar tegenwoordig mogen gebruikers van informatiesystemen ad hoc afwijken van de voorgeschreven procesdefinities. Er zijn ook veel processen waarbij de uitvoering niet strikt wordt afgedwongen, maar vooral geobserveerd wordt door een informatiesysteem.

Günther: “Er was in Nederland maar één commercieel Case Handling-systeem in gebruik, van een firma in Apeldoorn: Pallas Athena. Ik kwam al snel met hen in contact. In het eerste half jaar heb ik een softwaretool geschreven waarmee je de event logs van die software automatisch kunt uitlezen. Het was een groot voordeel om over deze tool te beschikken, omdat dingen die voor die tijd handmatig gebeurden, nu volledig geautomatiseerd konden worden.”

Grote afwijkingen

In het ideale geval zou de analyse van de event logs hetzelfde plaatje moeten opleveren als het oorspronkelijke procesmodel, maar Günther leerde al snel dat dit niet zo was: “De eerste resultaten van mijn process mining lieten zien dat in de praktijk processen vaak überhaupt niet zo worden uitgevoerd als is voorgeschreven. Dat hadden we wel een beetje verwacht, maar dat de afwijkingen zo enorm groot zijn, was een verrassing.”

In de eerste jaren van zijn onderzoek was Günther ervan overtuigd, dat als hij de protocollen maar fijnmazig genoeg met zijn slimme software zou uitziften, hij voldoende patronen zou ontdekken die naar een procesmodel zouden voeren. Maar dat lukte niet: “Elke situatie is anders, en ook al kijk je nog zo goed naar patronen in de ruwe event logs, dan nog kun je niet goed achterhalen wie wat wanneer heeft uitgevoerd.”

Günther zocht twee jaar lang naar een oplossing. De belangrijkste stap was om de enorme berg gegevens van de ruwe event logs eerst te vereenvoudigen en te abstraheren. Hij ontwikkelde een universele taxonomie en een set structurele logmetrieën, die gebruikt kunnen

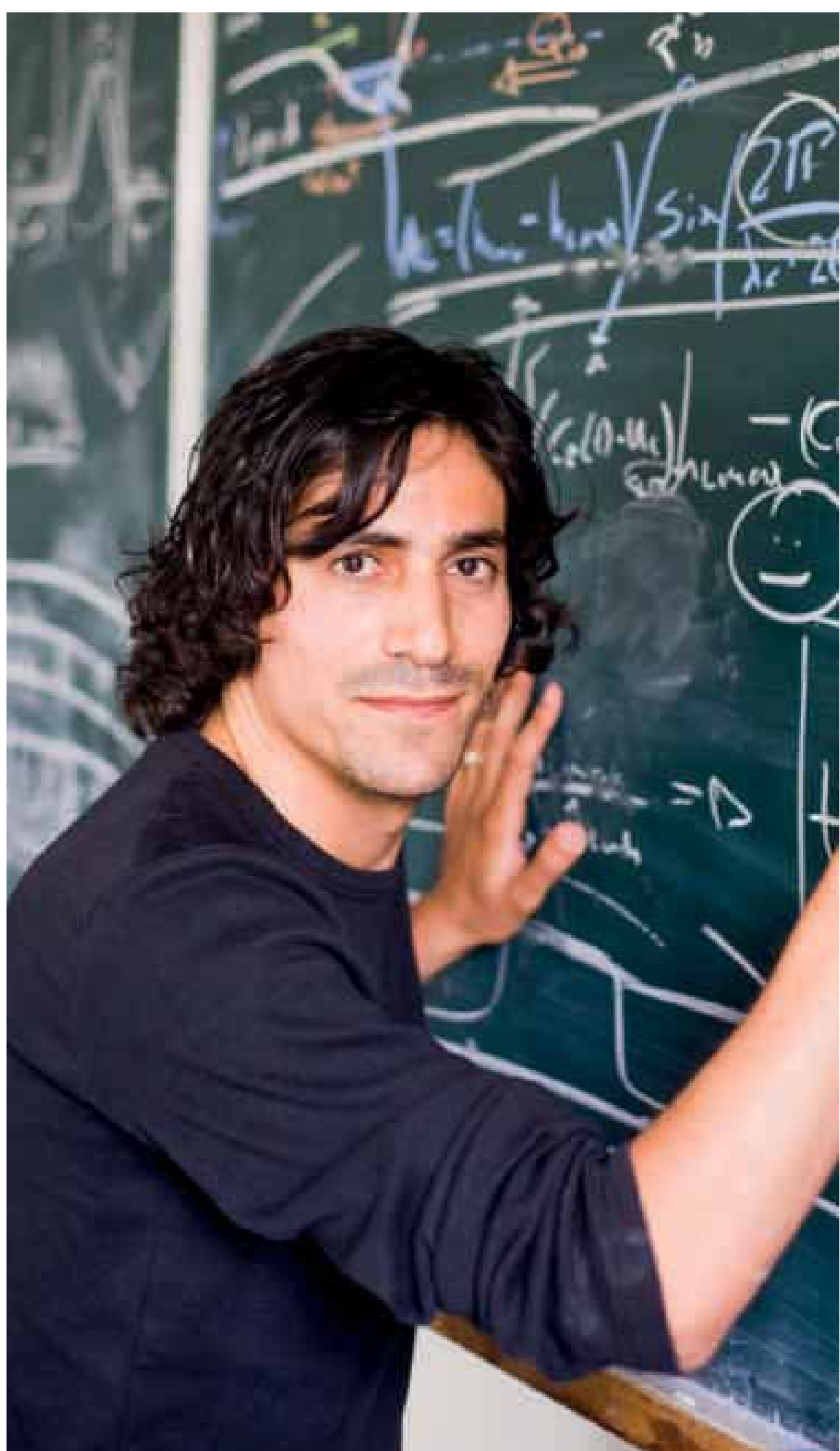
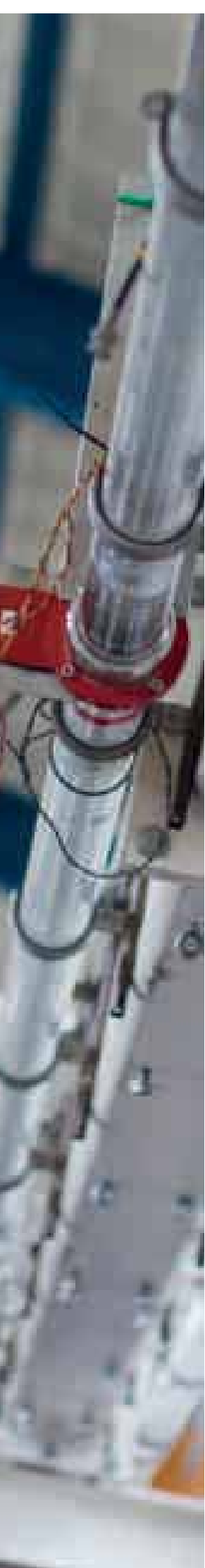
worden voor het verkrijgen van een abstracte karakterisering van een event log. Günther: “In de praktijk betekent dit dat we in de modelanalyse twee principes gebruiken: als een activiteit niet zo belangrijk is, wordt hij gewist; als een aantal activiteiten van dezelfde categorie niet zo belangrijk zijn, dan clusteren we die. Er zijn geen starre regels, het systeem past zichzelf aan de gegevens aan. Dat noemen we fuzzy mining. Daarmee kun je op het beeldscherm een heel overzichtelijk plaatje tekenen van het proces. Met een schuifregelaar stelt de gebruiker in hoe gedetailleerd hij de gegevens wil zien.”

Brede toepassing

Nadat de software met laboratoriumdata was uitgeprobeerd, werd deze getest op echte gegevens, afkomstig van Philips Health Care. Günther: “Het ging om het analyseren van cardiovasculaire röntgenapparatuur, die in veel ziekenhuizen staat. Die apparaten zijn via internet met een centrale database verbonden. We kregen van hen een terabyte (duizend miljoen bytes) aan event logs.”

Günthers nieuwe methode om processen te vereenvoudigen bleek zo goed te werken, dat Philips de software nu in de praktijk gebruikt. Na zijn promotie richtte Günther zijn eigen bedrijfje op, dat de software ook voor andere klanten aanbiedt. Het bedrijf heet Fluxicon. Bij de ontwikkeling van de eigen software heeft Günther dus het hele traject doorlopen, van fundamenteel onderzoek naar laboratoriumtests en casestudies, uiteindelijk naar de marktintroductie van een commercieel softwareproduct.

Günther: “De software is voor een brede doelgroep te gebruiken. We hebben nu bijvoorbeeld callcenters die willen analyseren welke soort supportvragen tijdrovend zijn. Kijk, dat is het lastige, maar tegelijk ook het mooie van dit onderzoek: de breedte van toepassingen is enorm.”



Hoe voorkom je lange vloeistof slugs

39

kandidaat: dr. Usama Kadri

Het promotieonderzoek van Usama Kadri is gefinancierd binnen het Open Technologieprogramma.

“IK WERK
MET
FORMULES
WAARMEE
MEN VEEL
EERDER
ALARM
KAN SLAAN
BIJ EEN
TSUNAMI”

Usama Kadri (1979, Israël) studeerde in 2002 als lucht- en ruimtevaartingenieur af aan het Israël Institute of Technology in Haifa. Hij wilde graag in Europa promoveren, en had sollicitatiegesprekken in Engeland, Frankrijk, Zwitserland en Nederland. Aan de faculteit voor toegepaste wetenschappen van de Technische Universiteit Delft had hij het langste gesprek. Kadri: “Ik was zwaar onder de indruk van de vragen die ze mij stelden: iedereen was erg goed voorbereid, er was een duidelijk plan, en alles gaf me het gevoel dat ik bij een van de beste universiteiten van Europa was.”

In september 2005 begon Kadri met zijn onderzoek naar slugs – turbulente mengelingen van vloeistof en gas, die kunnen ontstaan bij het transport van vloeistof en gas in horizontale pijpleidingen. Vooral in de gas- en olie-industrie is het een berucht fenomeen. Er was vrijwel niets over het ontstaan van lange slugs bekend, en ook niet hoe je ze kunt voorspellen of voorkomen. Kadri: “Uit de praktijk zijn relatief korte slugs bekend, die zijn wel op te vangen. Maar bij oudere gas- en olievelden met lagere operatiedrukken neemt de kans op lange slugs toe. Deze kunnen een lengte van enkele honderden buisdiameters bereiken, en kunnen voor gevaarlijke drukfluctuaties zorgen en bij het scheiden van vloeistof en gas problemen opleveren.”

Kadri kreeg de opdracht uit te zoeken wat precies slugs zijn, hoe ze in lengte toenemen, hoe ze zich kunnen formeren, wat hun precieze karakteristieken zijn – en natuurlijk: hoe je ze kunt voorkomen. Kadri: “Ik heb me eerst een half jaar ingelezen, en kwam een paar fantastische artikelen tegen van Thomas J. Hanratty. Die deed sinds de jaren vijftig in Amerika fundamenteel onderzoek naar turbulenties. Hij was inmiddels gepensioneerd, maar ik schreef hem een e-mail, en kreeg onmiddellijk antwoord. Dat was fantastisch!”

Kadri kon met Hanratty van gedachten wisselen over diens grootste verdienste, namelijk het vinden van een aantal eenvoudige vergelijkingen voor complexe turbulentieverschijnselen. Kadri: “Als parameters neem je in die vergelijkingen de golflengte, de stromingssnelheid in de slug en in die van diens omgeving, de diameter van de buis, en de druk.”

Filosofische vraagstukken

Kadri begon met het opstellen van een theoretisch model van gelaagde stromingen met rolgolven. Het model beschrijft de verplaatsing van de top van een lange golf in axiale en opwaartse richting. Als de top van de golf tegen de bovenkant van de pijp klotst, zo liet het model zien, vormt zich een slug. Als de axiale snelheid zo hoog is dat de top het eind van de golf stroomafwaarts bereikt, dan ontstaan rolgolven. Het model gaf inzicht in de stromingssituatie vlak voor de vorming van een slug.

Kadri: “Ik dook diep in de details, en wilde alles zo eenvoudig mogelijk wiskundig oplossen. Daardoor rolde ik van het ene interessante probleem in het andere. Op het laatst stond ik voor grote, onoplosbare filosofische vraagstukken, waarbij de kwantummechanica en relativiteitstheorie om de hoek kwamen kijken. Op zich uitermate fascinerend, dat je steeds gedetailleerder naar de natuur kunt kijken, en dan gaat begrijpen hoe weinig je eigenlijk van de onderliggende natuurwetten begrijpt, maar ja, uiteindelijk moet je je promotie ook af zien te ronden.”

Dat was het moment waarop Kadri drie maanden het lab in dook. “We hadden een lange, bijna horizontaal

opgestelde, cirkelvormige pijp, waarin we water lieten rondpompen. Ik had het geluk dat alle technici voor mijn onderzoek beschikbaar waren: ik vertelde hoe ik het wilde hebben, en zij maakten het voor me.” Aan het begin van de buis kwam een automatisch aangestuurd ventiel te zitten, waarmee gecontroleerd lucht kon worden binnengelaten. Het bleek dat de frequentie waarmee het ventiel open- en dichtging, en de hoek van het ventiel ten opzichte van de buis, bepaalde of en hoe er slugs ontstonden. Van ’s ochtends vroeg tot ’s avonds laat werd iedere dag het ventiel met wisselende frequenties (van 0.1 tot 90 hertz in 300 stappen) in een geautomatiseerde meetopstelling open- en dichtgedaan.

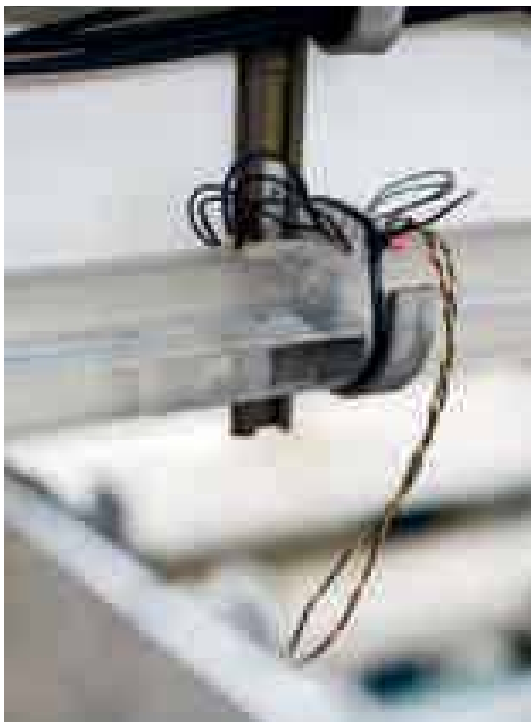
Paradoxaal inzicht

Kadri: “Ik heb het werk van een jaar in drie maanden uitgevoerd! Maar het was de moeite waard. Want het bleek dat tussen 7 and 20 hertz de lengte van de slugs drastisch wordt verkleind. En dat voerde naar het mooiste resultaat van mijn onderzoek: namelijk, het paradoxale inzicht dat als je lange slugs wilt vermijden, je actief korte slugs moet gaan opwekken. Als je dat doet, houd je de boel goed onder controle.”

Inmiddels is Kadri terug naar Israël. Hij werkt nu aan de Universiteit van Haifa aan een ander soort stromingsleer: onderzoek naar de golfvergelijkingen en theoretische oplossingen voor stromingspatronen in oceanen. Die berekeningen kunnen worden gebruikt voor het ontwikkelen van een systeem waarmee zich tsunami's laten voorspellen. Kadri: “Het is theoretisch werk, waarbij ik veel van de theorie uit mijn proefschrift kan gebruiken. Een oceaan is in principe een heel grote pijp: je hebt te maken met druk, stromingssnelheid enzovoort. Ik wilde graag de theoretische kant op. Want ook al heb ik veel respect voor de mensen van de olie- en gasindustrie: nu kan ik eraan meewerken een systeem te maken dat veel vroeger alarm kan slaan in geval van een tsunami. Daarmee is het leven van duizenden mensen gemoed.”



Usama Kadri met pulserend
luchtventiel, dat lange slugs
voorkomt.





Het mysterie van de schimmeldoder ontraadseld

43

kandidaat: dr. Richard van Leeuwen

Het promotieonderzoek van Richard van Leeuwen is gefinancierd binnen binnen het Open Technologieprogramma.

“ER
KOMEN
NU ONDER-
ZOEKERS
UIT ENGE-
LAND EN
NOORWEGEN
OM TE
LEREN
HOE MIJN
METHODE
WERKT”

Richard van Leeuwen (1979) ging zich tijdens zijn studie biologie aan de Universiteit Utrecht interesseren voor micro-organismen. Na twee stages op het gebied van de microbiologie, was hij ervan overtuigd dat als hij verder het onderzoek in wilde gaan, dat wel een heel leuk project moest zijn. In 2005 vond hij dat project, aan het Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS) in Utrecht.

Uitgangsvraag van het onderzoek was, te achterhalen hoe een schimmelwerend middel – natamycine – dat al jarenlang wordt gebruikt om schimmelgroei te onderdrukken op oppervlakten van kaas en worst, precies werkt. Van Leeuwen: “Vroeger dacht men dat natamycine, net als andere antibiotica, de membraan van een schimmel lek maakt. Eerder onderzoek had echter aangetoond dat natamycine anders werkt – maar hoe precies, dat was een mysterie. Ik besloot om voor twee beruchte bederf-schimmels van voedselproducten, de penicillium discolor en aspergillus niger, te kijken hoe dat in elkaar steekt.”

Nadat Van Leeuwen vertrouwd was geraakt met de meetapparatuur – een nieuwe confocale laserfluorescentiemicroscoop – kon hij beginnen met het ontrafelen van dit mysterie. Natamycine bleek al snel veel te klein te zijn om de poriën van een schimmel kapot te maken.



Schimmels zijn enorm divers en fascinerend om aan te werken. Ze kunnen er totaal anders uitzien op verschillende soorten media, ook als het om dezelfde soort gaat. Ook onder invloed van antibiotica of schimmelwerende middelen kunnen veel verschillende effecten ontstaan. Kortom, ze laten maar moeilijk hun eigen gezicht zien wat het onderzoek erg spannend maakt.

(rechterpagina) Het interessante van schimmels is het onderzoek op verschillende niveaus. De ene keer kijk je met het blote oog naar de effecten van schimmelwerende middelen, de andere keer duik je dieper de cel in met technieken als scanning electronen microscopie (zie foto) of geavanceerde fluorescentie microscopie.

Bovendien werd duidelijk dat er een suikergroep in de chemische verbinding van natamycine zit, waardoor het helemaal niet tussen de membraanlagen van een schimmel kan kruipen om daar de membraanlaag aan te tasten, zoals dat bij antibiotica werkt.

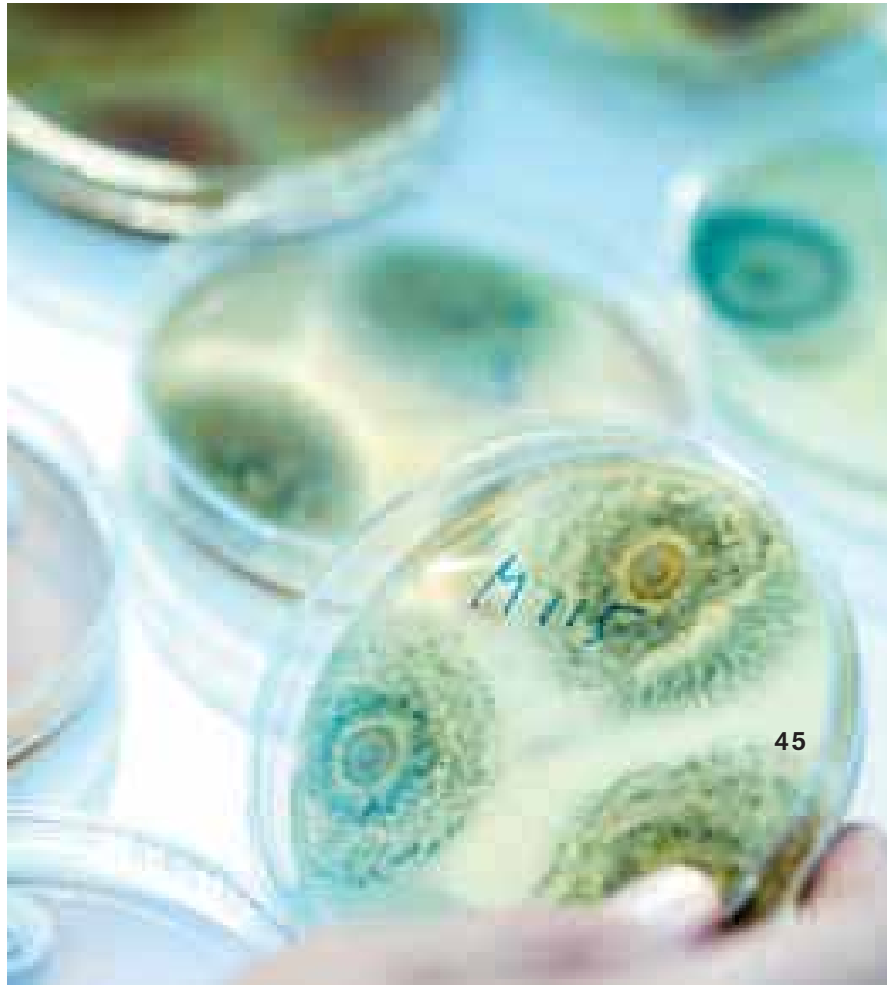
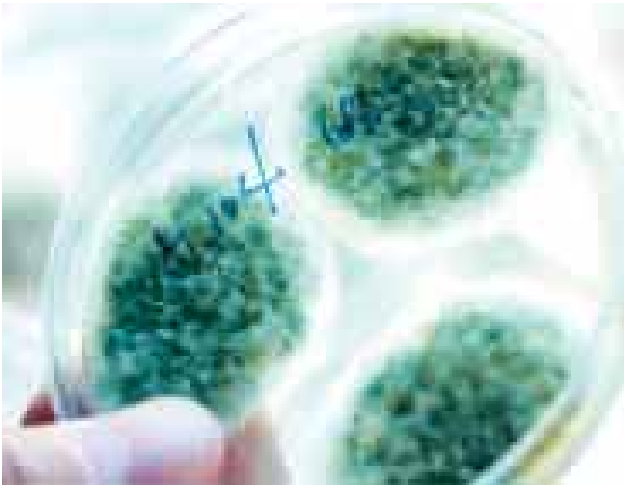
Van Leeuwen: "Schimmelsporen bleken volledig ongevoelig voor natamycine. Maar de schimmeldraden waren er wel gevoelig voor. Dus als een spoor uitkiemt naar een draad, dan moet er iets gebeuren, waardoor natamycine greep krijgt op de schimmel. Het lag voor de hand

dat ergosterol – een provitamine waarvan de structuur veel lijkt op die van cholesterol – daarbij een rol moet spelen, omdat schimmelbestrijders vaak inwerken op ergosterol. Dat komt omdat die schimmelbestrijders heel specifiek binden aan ergosterol. Interessant is dat het alleen in schimmels voorkomt; je kunt dus een heel specifiek antibiotisch middel maken."

Celwand kraken

De eerste experimenten gingen zich concentreren op het nauwkeurig meten van ergosterol-gehalten. Het bleek dat slapende schimmelsporen geen ergosterol in het membraan bevatten, maar dat er bij het ontkiemen juist hoge concentraties ergosterol ontstonden. Van Leeuwen: "Dat was een belangrijke stap: dat we de rol van ergosterol bij het kiemproces nauwkeurig in kaart konden brengen."

In het tweede en derde jaar van het onderzoek kwam de volgende vraag aan de orde: wat gebeurt er precies met het ergosterol? Een jaar lang was Van Leeuwen bezig om de confocale fluorescentiemicroscopie geschikt te maken voor zijn onderzoek: "Deze techniek wordt meestal gebruikt voor celbiologie. Maar in tegenstelling tot cel-



len, zijn de sporen van een schimmel enorm rigide. Ze worden beschermd door een extreem dikke celwand van melanine, die ze beschermt tegen allerlei milieu-invloeden. Je moet eerst door die celwand doorbreken, voordat je het binnenste kunt bestuderen – het ribonucleïnezuur (RNA) van de schimmel. De truc is, om de celwand bij temperaturen van -170 graden met behulp van vloeibaar stikstof te kraken, en dan het vrijkomende RNA op te vangen. Maar daarbij raakt het RNA snel beschadigd, dus het was een lange weg, voordat ik dit voor elkaar had.”

Achteraf beschouwt Van Leeuwen dit als zijn grootste onderzoekssucces: dat hij erin geslaagd is om het RNA te isoleren uit schimmelsporen: “In het verleden was er wel gekeken naar de ontkieming van sporen, maar dat was jaren geleden. Dit is echt de eerste keer dat het gelukt is om het RNA van schimmels te bestuderen. Er komen nu onderzoekers uit Engeland en Noorwegen hierheen, om van mij te leren hoe de methode werkt. Dan krijg ik echt eer van mijn werk.”

Te weinig tijd

Daarna lukte het relatief snel om precies in kaart te brengen hoe natamycine het kiemproces

van schimmels tegengaat. Van Leeuwen: “Natamycine maakt dus niet – zoals iedereen dacht – de membraan van de schimmel kapot, maar remt het kiemproces. Vooral voor fundamenteel onderzoek is deze kennis nuttig, omdat wetenschappers nu heel doelgericht een antibioticum in bepaalde groeistadia van schimmels kunnen inzetten, dat veel minder agressief is dan andere antibiotica.” Van Leeuwen vond het jammer dat er uiteindelijk zo weinig tijd beschikbaar was voor het onderzoek: “Ik had graag meer de diepte in willen gaan, en meer ook de moleculaire kant van de zaak bekeken. Dan had ik nog veel gedetailleerder kunnen zien wat er gebeurt als je genen van het schimmel uitschakelt, en hoe het dan op natamycine reageert.”

Inmiddels werkt Van Leeuwen als postdoc aan het Centraalbureau voor Schimmelcultures. Hij probeert te achterhalen waarom schimmelsporen zo goed tegen extreme hitte en koude kunnen. Van Leeuwen: “Het werk is een combinatie van toegepast en fundamenteel onderzoek. Dat vind ik inspirerend: dat je het gevoel krijgt met een doel te werken, dat mensen iets aan je onderzoek hebben.”



Iedere processor zijn eigen geheugen

47

kandidaat: dr. Hristo Nikolov

Het promotieonderzoek van Hristo Nikolov is gefinancierd binnen het Programme for Research on Embedded Systems and Software (PROGRESS)

“ALLES WAT WE HIER PROGRAMMEREN, MAKEN WE BESCHIKBAAR IN DE OPEN SOURCE COMMUNITY”

Hristo Nikolov (1974, Bulgarije) kwam in 2004 naar Nederland. Het was een logische stap, want vrienden waren hem al voorgedaan. Bovendien bracht Nikolov voor de promotieplek aan het Institute of Advanced Computer Science (LIACS) van de Universiteit Leiden de ideale combinatie van opleiding en werkervaring mee. Hij had in Bulgarije twee studies op het terrein van microprocessortechnologie afgerond, en bij twee bedrijven gewerkt aan de ontwikkeling van nieuwe microprocessors.

Deze kennis en ervaring sloten precies aan bij zijn promotieonderzoek: het ontwikkelen van nieuwe methoden voor het ontwerpen van multiprocessorsystemen voor de verwerking van videosignalen in apparaten en meetapparatuur. Nikolov: “Het gaat om processorsystemen die in allerlei apparatuur worden ingebouwd, bijvoorbeeld digitale kopieermachines of medische apparatuur. Voor dit soort multimediatoepassingen is er meer rekenkracht nodig dan een enkele microprocessor kan leveren. De uitdaging is, om de rekenopgaven te verdelen over meerdere microprocessors, die allemaal zijn ondergebracht in een enkele, zogenoemde multicore chip.”

Bij het verdelen van rekentaken over meerdere reken-eenheden staan wetenschap en industrie nog voor veel

fundamentele vraagstukken. Hoe kun je beeldgegevens met een enorm hoge doorstromingsnelheid verwerken, zonder dat er haperingen ontstaan? Hoe verdeel je miljoenen berekeningen binnen een enkele seconde zodanig over meerdere processors, dat zoveel mogelijk rekenopdrachten parallel kunnen worden uitgevoerd zonder dat de processors op elkaar moeten wachten?

Tijdrovend proces

De meeste computermodellen gaan nog uit van een sequentiële werking van de computer, waarbij de berekeningen een voor een worden uitgevoerd. Methodes om systemen met meerdere processors te ontwerpen en aan te sturen, staan nog in de kinderschoenen. Nikolov: "Voor ontwerpers vormt bij de embedded multicore processors parallel werken een enorme uitdaging. Je kunt die systemen niet meer sequentieel beschrijven, en het is enorm moeilijk om het ontwerpproces van sequentieel naar parallel te veranderen. Eerst moet je je systeem en de architectuur zodanig ontwerpen dat er parallel gerekend kan worden, en daarna moet je zien hoe je de boel kunt programmeren en synchroniseren. Bij dit tijdrovende, moeilijke proces kunnen veel dingen fout gaan."

Omdat Nikolov zo goed thuis was in de materie, boekte hij al na enkele maanden de eerste resultaten. Hij deed experimenten met de rekenmodellen voor de architectuur en programmering van multicore processorsystemen, die in zijn onderzoeksgroep al langer in gebruik waren. Nikolov: "Mijn eerste wapenfeit was dat ik een bestaand softwarepakket, dat de ontwerper helpt om een sequentieel algoritme om te zetten in een parallel systeem, kon verbeteren."

In de jaren daarna ging het om de vraag hoe je kunt voorkomen dat je bij ieder nieuw videosysteem weer handmatig uit moet rekenen welke taken je parallel kunt uitvoeren, en welke berekeningen elkaars resultaten nodig hebben. Nikolov: "Ik ben toen een systeem gaan ontwerpen dat automatisch dit proces kan analyseren. De eerste stap is abstraheren. Je moet een zo abstract mogelijke beschrijving van het systeem zien te vinden: hoe snel moet het zijn, welke berekeningen wachten op elkaar, hoe verhoudt de rekenkracht van de processors

zich onderling? Alle eigenschappen van het systeem, van de processors tot de eisen aan de synchronisatie, brengen we daarvoor systematisch in kaart."

Omdat het systeem ook werkelijk in multicore processors moet kunnen worden omgezet, is de vervolgvraag: hoe kun je die abstracte definities weer naar de architectuur, de bits en de bytes van meerdere processors vertalen? En dan wel zo, dat het systeem erin slaagt, de beschikbare rekenkracht uit alle processors te persen?

Nikolov: "Het grootste probleem daarbij is het geheugenbeheer. De gangbare methode is dat je iedere processors kern op een centraal geheugen aansluit. Dat levert een grote bottleneck op – iedere processor moet op zijn beurt wachten. Maar geef je elke processor zijn eigen geheugen, dan ontstaat er al snel chaos. Hoe wil je voorkomen dat de ene processor iets schrijft, als de andere net aan het lezen is? Deze timing is cruciaal, en in de bestaande systemen gaat het bijna altijd fout. Bij Philips bijvoorbeeld gebruiken ze om deze reden nog nergens gedistribueerde geheugensystemen."

Synchroon verloop

Nikolov slaagde er als eerste ter wereld in om een werkend systeem met gedistribueerd geheugen te maken. Hij laat de processors zo met elkaar communiceren, dat ze zelf bepalen welke processors kern bepaalde gegevens in het geheugen heeft staan. Nikolov: "Ik geef iedere processor een eigen geheugen, en de mogelijkheid om gegevens met andere processors uit te wisselen. Die uitwisseling is sequentieel: de ene processor schrijft zijn resultaat in een tijdelijke opslag, waar de andere processor het weer uit kan halen. Wat er het eerst in komt, gaat er ook weer het eerst uit. Door die geordende afloop is het een mooi synchroon gebeuren. Je hebt geen kritische timingproblemen meer."

De resultaten verschenen in 2008 in het meest vooraanstaande tijdschrift van het vakgebied, de IEEE transactions on computer-aided design of integrated circuits and systems. Het paper kwam op de tweede plaats van meestgelezen artikelen. Nikolov: "Ik was enorm verrast door dit succes. Maar ja, het is de meest complete oplossing voor dit probleem. Veel ontwikke-



49

laars in de industrie staan hier handenwringend op te wachten. Inmiddels hebben we drie programmeurs aan het werk. Alles wat we hier programmeren, maken we beschikbaar in de open source community. Het is mijn ideaal dat elke ingenieur onze kennis voor multicore processorsystemen kan gebruiken.”

Dr. Hristo Nikolov met op de achtergrond:
Open source software voor systematisch ontwerp
van multicore-platforms voor media-applicaties.



Doorkijkje door een PET-camera.

Biochemisch puzzelen met antilichamen

51

kandidaat: dr.ir. Lars Perk

Het promotieonderzoek van Lars Perk is gefinancierd binnen het Open Technologieprogramma.

“VOORAL
HET CON-
TACT MET
ARTSEN
EN PATIËN-
TEN VOND
IK ENORM
INSPIREREND”

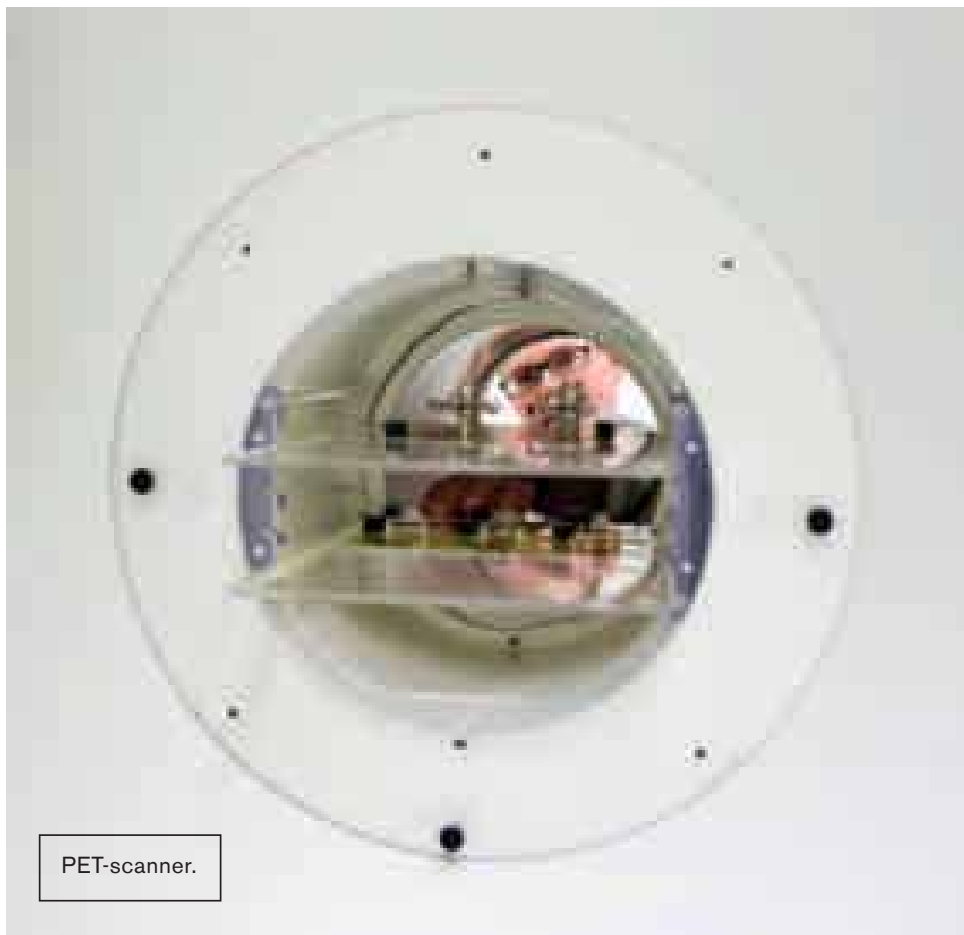
Tijdens zijn studie moleculaire wetenschappen aan de Wageningen Universiteit ontdekte Lars Perk (1977) zijn passie voor organische chemie met een biologische component. Perk: “Na mijn stage aan de universiteit van Trondheim in Noorwegen wist ik zeker dat ik wilde promoveren. Maar het zou onderzoek met een duidelijke praktische toepassing moeten zijn.”

Al een paar maanden na het behalen van zijn doctoraal-examen vond Perk in maart 2003 een mooie plek bij de afdeling keel-, neus- en oorheelkunde van het VU Medisch Centrum te Amsterdam. Perk: “Het praktisch gerichte onderzoek leek me erg interessant, omdat er onderwerpen uit de chemie, biochemie en geneeskunde in samenkomen. Bovendien sprak het doel me aan: het verbeteren van beeldvormende technieken waarmee je kunt aantonen dat de antilichamen die in de behandeling van kanker worden gebruikt zich daadwerkelijk in tumorcellen ophopen.”

In zijn eerste onderzoeksjaar deed Perk basiskennis over de radiochemie op. Daarna kwamen de details aan de orde, bijvoorbeeld hoe je kankergezwellen in patiënten zichtbaar kunt maken met positronemissietomografie (PET). Bij deze beeldvormende techniek wordt een radio-



Labeling van antilichamen met radionucliden vindt plaats achter een loodglas.



PET-scanner.

actieve isotoop – een radionuclide – ingebracht bij de patiënt; tijdens zijn verval produceert dit positronen.

Meestal worden deze radionucliden ingebouwd of gekoppeld aan een andere stof, bijvoorbeeld een antilichaam. Het radioactief gelabelde antilichaam hecht vervolgens aan de tumorcellen, waardoor het gezwel met behulp van een PET-scanner zichtbaar gemaakt kan worden. Perk: "Vooral de halveringstijd van zo'n radionuclide is belangrijk. In de gangbare PET-onderzoeken wordt meestal het isotoop fluor-18 gekoppeld aan fluordeoxyglucose (FDG). Fluor-18 heeft echter een halveringstijd van minder dan twee uur en is daardoor niet erg geschikt voor het in beeld brengen van de verdeling van antilichamen in het lichaam. Het duurt namelijk enkele dagen eer antilichamen zich over het lichaam hebben verdeeld en door de tumorcellen zijn opgenomen." Meestal wordt dan ook een radionuclide gekozen dat een paar dagen actief blijft – bijvoorbeeld zirconium-89 (^{89}Zr) of jodium-124 (^{124}I).

Oplichtende gezwellen

"Voordat ik begon", zegt Perk, "hadden al twee promovendi hier onderzoek gedaan naar deze twee langlevende radionucliden. Beide zijn interessant, omdat ze precies de halfwaarde-

tijd hebben die antilichamen nodig hebben om zich in kankergezwellen op te hopen: een dag of drie." De uitdaging was nu: hoe kun je ^{89}Zr en ^{124}I voor toepassing op grote schaal geschikt maken, en hoe kun je ^{89}Zr zover ontwikkelen dat het toegepast mag worden in mensen?

Nadat Perk de basisprincipes van werken met radioactiviteit onder de knie had, ging het vooral om de vraag hoe je ^{89}Zr aan bepaalde antilichamen kunt koppelen, zodat het radioactief gelabelde antilichaam als marker aan kankercellen kan hechten. Perk: "Het is veel ingewikkelder om zirconium aan een antilichaam te koppelen dan bijvoorbeeld jodium-radionucliden. Je hebt er een biochemische interface voor nodig, een 'chelaat'. Het was eindeloos veel labwerk en biochemisch puzzelen om die koppeling goed tot stand te brengen."

Samen met het Amerikaanse bedrijf Macrocylics zocht Perk naar een breed toepasbare koppelingsmethode. In het derde jaar van zijn onderzoek lukte het om de labelingstechniek van een moeilijke zesstapssynthese terug te brengen naar twee eenvoudige stappen. Deze methode is daarna voortdurend bijgevoeld.



53

Labeling van antilichamen in een cleanroom.

Nu was het de vraag, of de nieuwe manier om ^{89}Zr aan antilichamen te binden ook in de praktijk werkt. Daarvoor werden ^{89}Zr -gelabelde antilichamen ingespoten in muizen met een klein kankergezwel. Perk: "Na een paar dagen kun je mooi zien of de radioactief gemarkeerde antilichamen zich ophopen of niet. Als het goed is, licht het gezwel in de beelden van de PET-scanner op, en het omliggende weefsel niet." Perks preklinische resultaten leverden glasheldere plaatjes van oplichtende kankergezwellen op, die indruk maken bij de internationale collega's. De methode wordt als 'immuno-PET' niet alleen bij onderzoekinstellingen bekend, maar kan ook rekenen op aandacht van de farmaceutische industrie. Die laatste is vooral geïnteresseerd in de nieuwe methode omdat daarmee de effectiviteit van nieuwe antilichamen tegen kanker veel beter en sneller in beeld te brengen is. En dat versnelt de productontwikkeling van nieuwe medicamenten.

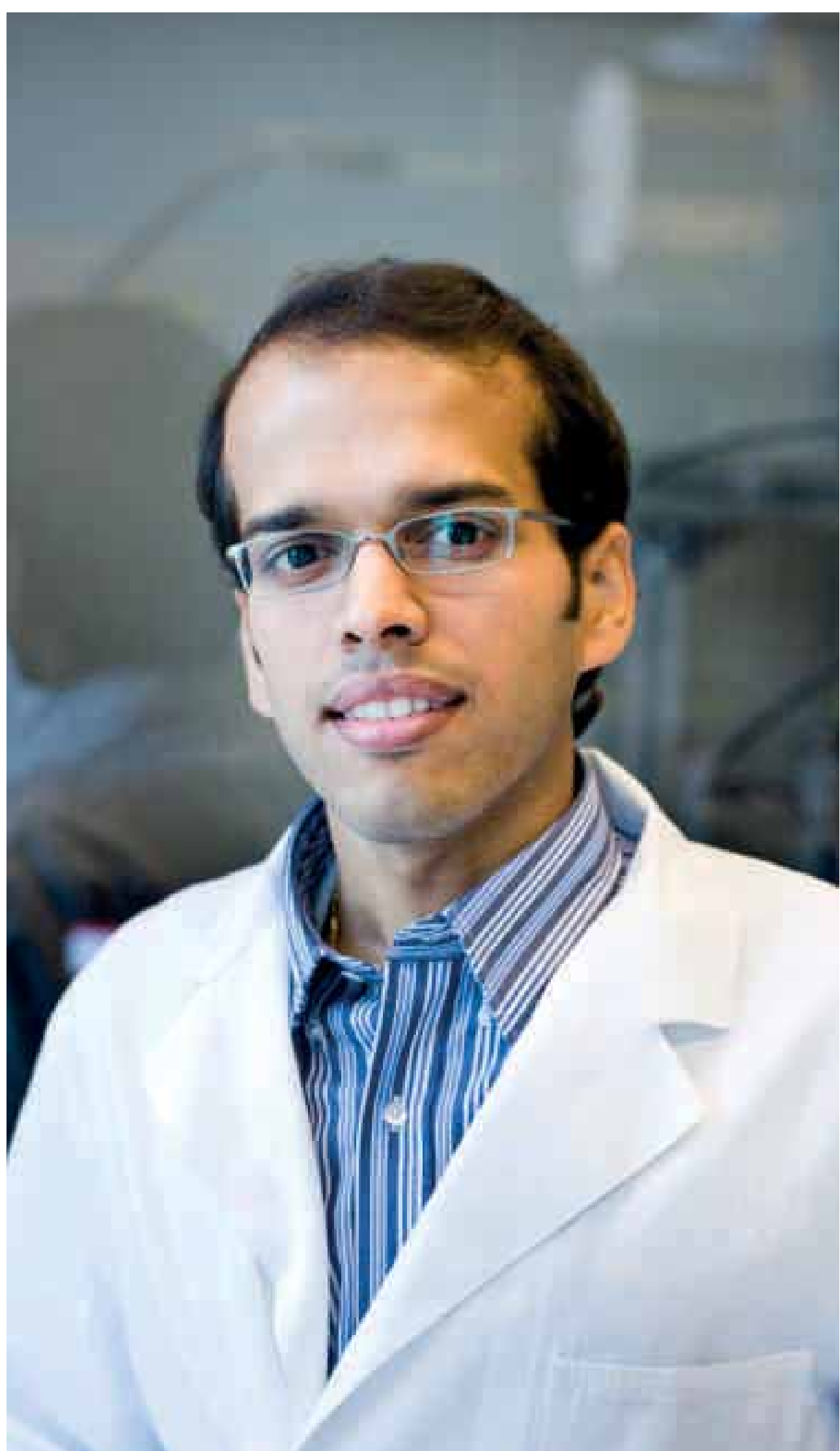
Opmerkelijk voor een onderzoeker is dat Perk zelf de commerciële toepassing van zijn labwerk in het oog houdt. "Het Amerikaanse bedrijf waarmee we samen onderzoek deden, was direct enthousiast over de resultaten en besloot met de commerciële productie

van dit chelaat te beginnen. In vaktaal heet het stofje: p-isothiocyanatobenzyl-desferrioxamine. De commerciële productie daarvan maakt nu voor het eerst grootschalige toepassing van ^{89}Zr mogelijk."

Grote toekomst

Perk verbeterde zelf de methode waarmee ^{89}Zr en ^{124}I grootschalig, efficiënt, en op een veilige manier te zuiveren zijn. Samen met het Radionucliden Centrum van het VU Medisch Centrum bouwde hij daarvoor de apparatuur. Inmiddels werkt Perk als manager research & development bij BV Cyclotron VU, dat de resultaten van zijn promotieonderzoek verkoopt. Perk: "Wij zijn de enige leverancier die op commerciële basis Zr-89 kan leveren – wereldwijd."

Het lijkt erop dat ^{89}Zr een grote toekomst in de moleculaire beeldtechnologie tegemoet gaat. Perk: "Het mooiste vind ik, dat mijn promotieonderzoek zich helemaal uitstreckte van het lab tot aan patiëntenstudies. Vooral het contact met artsen en patiënten vond ik enorm inspirerend. Ik zie dat mijn techniek dagelijks wordt toegepast; een mooiere motivatie voor onderzoek is er toch niet?"



Het juiste recept voor de microfabricage van elektrode

55

kandidaat: dr. Sandeep Unnikrishnan

Het promotieonderzoek van Sandeep Unnikrishnan is gefinancierd binnen het Open Technologieprogramma.

“HET DUUR-
DE MEER
DAN EEN
JAAR OM
HET RECEPT
VOOR EEN
NIEUWE ETS-
PROCEDURE
TE VINDEN”

Sandeep Unnikrishnan, in 1979 in India geboren, studeerde in 2000 af als Production Engineer aan het Amrita Institute of Technology and Science (Bharathiar Universiteit) in Coimbatore, in het zuiden van India. Na twee jaar werkervaring te hebben opgedaan, kwam hij voor zijn masterstudie naar de Faculteit voor Mechatronica aan de Fach-Hochschule van Aken, waar hij de DAAD-prijs voor de beste buitenlandse student van het jaar 2004 ontving. De studie beviel hem zo goed, dat hij solliciteerde op een promotieplaats aan de Universiteit Twente, bij een onderzoeksgroep die wereldwijd bekendstaat als een van de beste op het gebied van microstroomtechnologie. Het onderzoek van de groep is gericht op het ontwerp en de fabricage van micro-elektromechanische systemen.

Unnikrishnan: “Ik groeide op in een dorpje waar volop natuur was. Er was geen grote industrie, en dus geen milieuvuiling. Toen ik naar de stad ging studeren, dacht ik: ik moet iets voor het milieu doen! Sinds die tijd ben ik geïnteresseerd in nieuwe, milieuvriendelijke bronnen van energie. Zo kwam ik terecht in dit onderzoek, dat gericht is op het ontwikkelen van nieuwe, kleine brandstofcellen.”



Hoge temperatuur oxidatie van silicium.
 (rechtsboven) Een geperforeerd raster uit silicium.
 (rechtsonder) Silicium wafer verwerking met natte chemicaliën.



In de eerste zes maanden van zijn onderzoek las Unnikrishnan alles wat hij kon vinden over brandstofcellen: “Van micromechanica tot elektrochemie, en van materiaalkunde, via thermodynamica tot vloeistofdynamica, ik zoog me helemaal vol met informatie. Ik las een interessant artikel van een hoogleraar aan het California Institute of Technology over brandstofcellen gemaakt van solid-acid elektrolyet, en ik dacht: daar moet het naartoe. Want dan heb je geen vloeistoffen in de structuur, en kun je brandstofcellen ter grootte van een batterij maken.”

De grootste uitdaging voor zo'n brandstofcel zijn de elektroden. Die zijn gemaakt van een dunne film. De film kapselt een wateroplosbare elektrolyet zodanig af, dat er een stroom van elektronen kan ontstaan, die elektrische energie oplevert, zonder dat de exothermische chemische reacties tussen waterstof en zuurstof de boel uit elkaar laten spatten.

Microfabricage

Het onderzoek van Unnikrishnan richtte zich vooral op de vraag hoe zo'n waterstofselectieve membraan met microfabricagetechnieken te maken valt:

“Binnen onze vakgroep was al eerder uitgezocht dat een elektrode van palladium de meeste kans van slagen maakt. Er was aangetoond dat je met dunne-film overdrachtstechnieken in een cleanroom membranen kon maken die een micrometer dik zijn. Ik moest dus eerst leren hoe je in een cleanroom werkt – de training voor de instrumenten en het maken van prototypes duurde een half jaar.”

In het tweede jaar van zijn onderzoek maakte Unnikrishnan zijn eerste elektroden. Hij gebruikte daarvoor de zogeheten diepe etstechnieken, die ook in de chipindustrie worden gebruikt. Het membraan komt daarbij te liggen in een geperforeerd raster uit silicium. In feite gaat het om een silicium microzeef met rechte, cilindervormige poriën. Het raster doet eveneens dienst als een soort transportkanaal voor gassen in de brandstofcel.

Unnikrishnan: “Het is een enorme uitdaging om met de dunne-film etstechnieken een manier te vinden waarmee je precies de juiste dikte en vorm voor de elektroden krijgt. Vaak ets je iets te veel weg, waardoor je microporiën niet



(linksboven) Plasma etsen van de elektroden.
(linksonder) Silicium wafer verwerking met natte chemicaliën.
Een palladium membraan via microfabricage.

de goede vorm hebben, of er verontreinigingen optreden. Ik heb die effecten allemaal precies in kaart gebracht.”

Een van de grootste problemen was dat tijdens het ‘dunne-film bonding-proces’ gassen in de poriën gevangen konden blijven, waardoor de aanhechting slecht werden. Dit probleem kwam in het tweede jaar naar voren en bleek uitermate lastig op te lossen. “Het heeft me meer dan een jaar gekost om het juiste etsprocedure te vinden. Gelukkig was mijn assistent-promotor, Henri Jansen, een expert op het gebied van microfabricage.”

Membranen op glasbuis

Uiteindelijk lukte het om palladiummembranen van een micrometer dik te maken, die bij een temperatuur van 423 graden Kelvin en een waterstofdruk van anderhalf bar genoeg stroom kunnen doorlaten. Het membraan scheidt daarbij netjes waterstof en helium met een hoge selectiviteit. Daarna kwamen de grote doorbraken – het eerste patent werd in het derde jaar van de promotie aangevraagd. Unnikrishnan: “Oorspronkelijk was het idee daarvoor ontstaan omdat ik zelf een gemakkelijker manier zocht om de elektroden te

kunnen testen. Ik etste de membranen direct op een ondergrond van glasbuis. Dit bleek al snel ook de ideale verpakking voor verschillende soorten micro-membranen. Je krijgt er als het ware plug and play-membranen van!” In de laatste anderhalf jaar van zijn promotieonderzoek deed Unnikrishnan zoveel mogelijk dingen parallel, om het meeste uit zijn onderzoek te kunnen halen: hij schreef artikelen, deed patentaanvragen en testte zijn membranen. Hij verwacht dat het nog twee jaar duurt, voordat er een werkende brandstofcel uit komt, die vooral voor gebruik in mobiele elektronische apparatuur interessant kan zijn. Als postdoc werkt hij nu aan die volgende stap.

Per augustus 2010 is hij vertrokken naar TNO in Eindhoven, om verder onderzoek in het gebied van dunne films te doen. Unnikrishnan: “Ik zie mijzelf als een entrepreneur, maar wil eerst nog wat meer werkervaring opdoen. In een jaar of vijf, zes zie ik mezelf wel als de directeur van mijn eigen bedrijfje. In India boomt de membraantechnologie; wellicht ga ik terug om daar ingenieurs te helpen.”

Colofon

Een uitgave van:



Technologiestichting STW

bezoekadres

**Van Vollenhovenlaan 661
3527 JP Utrecht**

postadres

**Postbus 3021
3502 GA Utrecht**

telefoon

030 6001 211

fax

030 6014 408

e-mail

info@stw.nl

internet

www.stw.nl

interviews

dr. Sybe Rispens, www.rispens.de

eindredactie

drs. Mans Kuipers

fotografie

Ivar Pel Fotografie, Utrecht

ontwerp onderscheiding (zie binnenzijde omslag)

Frans Snik, Utrecht

ontwerp

argante argante, Amsterdam

druk

Spinhex & Industrie drukkerij, Amsterdam



STW bedankt de deelnemende onderzoekers voor hun enthousiaste medewerking. Niets uit deze uitgave mag worden gekopieerd of vermenigvuldigd zonder uitdrukkelijke toestemming van de uitgever.



