



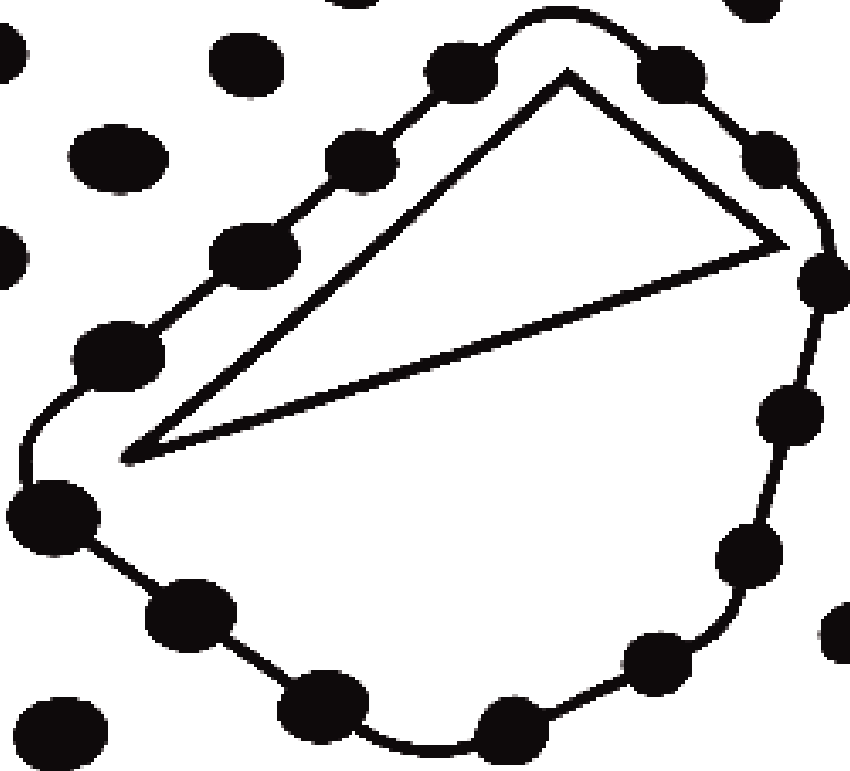
Simon Stevin Gezel 2011



#07 _ Technologisch Toptalent
Technologiestichting STW _ oktober 2011

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 2011: Linda van den Bedem, Marlies Kampschreur, Dorinde Kleinegris, Richard Lopata, Simon Mathijssen, Eduardo Margallo Balbás, Robin Ohm, Georgi Radulov, Alina Tarău en Yvonne te Welscher





سین
Simon Stevin Gezel

Inhoud



05

Voorwoord



07

Simon Stevin Gezelprijs



09

Finalisten
Simon Stevin Gezel
2011



10

Een gevoelige
operatierobot

dr.ir. Linda van den Bedem



14

Minder lucht-
vervuiling bij het
zuiveren van water

dr. Marlies Kampschreur



18

Hoe het waaiertje
het licht ziet

dr. Robin Ohm



23

Overige kandidaten



24

Kun je algen
melken?

dr.ir. Dorinde Kleinegris



28

Geluid onder-
zoekt spier

dr.ir. Richard Lopata



32

Weefsel lezen
met laserlicht

dr. Eduardo Margallo Balbás



36

Een zichzelf
assemblerende
transistor

dr.ir. Simon Mathijssen



40

Snel en flexibel
van digitaal naar
analoog

dr.ir. Georgi Radulov



44

Regeltechniek helpt
koffers op weg

dr. Alina Tarău



48

De kleine
schimmeldoder

dr. Yvonne te Welscher



53

Colofon



Valorisatie heeft meerdere gezichten

door Eppo Bruins, *directeur Technologiestichting STW*

Kennisoverdracht realiseren tussen technische wetenschappen en gebruikers staat centraal in alles wat Technologiestichting STW doet. Dat kan in allerlei vormen, van een wetenschappelijke publicatie tot een nieuw bedrijf, maar altijd spelen mensen er een hoofdrol in. Dit boekje interviews met opvallende jonge mensen uit ons onderzoek laat mooi zien langs welke wegen nieuwe kennis gebruikers vindt en hoeveel stappen er op die weg gezet moeten worden. Die stappen nemen meer tijd dan de duur van een promotie-onderzoek. Een STW-project is dan ook niet af als de jonge onderzoeker met een doctorstitel STW verlaat. Ook na afloop van een project spant STW zich in om valorisatie van kennis mogelijk te maken.

05

In de verhalen in dit boekje komt soms terloops één van de succesfactoren voor geslaagde kennisoverdracht ter sprake. "Ik was nog maar net begonnen of ik stond – als werktuigbouwer! – met een *Grey's Anatomy*-pak in de operatiekamer", zegt een van de geïnterviewden, omdat ze persoonlijk wilde zien aan welke verbeteringen in operatiekamers de grootste behoefte was. "Ik nam veel kennis uit de praktijk mee waardoor ik dingen mocht uitproberen die het functioneren van een (waterzuiverings)installatie in gevaar brengen als je niet heel goed weet wat je doet", zegt een onderzoeker die vanuit de praktijk naar de wetenschap ging omdat ze processen uit de stikstofcyclus nu eens echt wilde begrijpen. "Ik vind het geweldig dat ik als een soort brug tussen wetenschappelijk onderzoek en industrieel werk kan fungeren", zegt een derde geïnterviewde die nu de helft van zijn tijd adviseur voor een chipbedrijf is en de andere helft van zijn tijd aan een universiteit is verbonden. Die succesfactor is: je verplaatsen in de wereld van de gebruiker, problemen signaleren waar de gebruiker tegenaan loopt, zorgen dat je tegelijk in de wereld van de onderzoeker en de gebruiker leeft.

De verhalen laten ook zien hoe het verder gaat met de verworven kennis. Eén van de gepromoveerden werkt met haar kennis nu in een Amerikaans kinderziekenhuis, een ander heeft een eigen bedrijf in Madrid opgezet, een derde weet dat de patenten uit zijn onderzoek in licentie zijn genomen door een bedrijf uit de paddenstoelenindustrie, een vierde heeft een informatieplatform voor scholieren opgezet om te vertellen dat we de komende jaren tienduizenden algengenieurs nodig hebben.

Zo heeft valorisatie vele gezichten en krijgt overdracht van kennis vorm in de meest uiteenlopende gedaanten. Voorbeelden zijn vaak de beste leerschool. Dit boekje staat er vol mee.



Zie interview pagina 18.

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

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 drie finalisten en de overige kandidaten.

De drie finalisten zijn:

Linda van den Bedem (Technische Universiteit Eindhoven) werkt mee aan de operatiekamer van de toekomst 'Een gevoelige operatierobot'.

Marlies Kampschreur (Technische Universiteit Delft) onderzoekt de uitstoot van lachgas bij waterzuivering 'Minder luchtvervuiling bij het zuiveren van water'.

Robin Ohm (Universiteit Utrecht) onderzoekt het groeiproces van een paddenstoel 'Hoe het waaiertje het licht ziet'.



Finalisten Simon Stevin Gezel 2011:

dr.ir. Linda van den Bedem
dr. Marlies Kampschreur
dr. Robin Ohm



Linda van den Bedem werkt mee aan de operatiekamer van de toekomst

Een gevoelige operatierobot

11

finalist Simon Stevin Gezel 2011: dr.ir. Linda van den Bedem

Het promotieonderzoek van Linda van den Bedem is gefinancierd binnen het Open Technologieprogramma.

"ALLE INSTRUMENTEN MOET JE DOOR EEN TROCAR VAN 8,5 MILLIMETER KUNNEN SCHUIVEN"

Linda van den Bedem (geboren in 1978 te Amersfoort), wilde na haar afstuderen in de werktuigbouwkunde aan de Technische Universiteit Eindhoven met haar kennis het liefst "iets nuttigs toevoegen aan de wereld". Ook wilde ze zich verder in haar vak verdiepen. Maar hoe? In 2005 zag ze op een conferentie een presentatie van een chirurg aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht over de operatiekamer van de toekomst. "Ik vond dat zo ongelofelijk spannend, dat ik contact op heb genomen met de spreker, professor Ivo Broeders. Hij werd mijn tweede promotor."

Het doel van een promotieonderzoek was snel geformuleerd: het verbeteren van een operatierobot die wordt gebruikt in zogenoemde kijkoperaties. Het gaat om een minimaal invasieve operatietechniek, waarbij een of meer gaatjes in de buikholte of een gewricht worden gemaakt. In de gaatjes worden holle buisjes, trocars, aangebracht. Door de trocars plaatst de chirurg instrumenten en een endoscoop, een lange steel met een camera erin.

Van den Bedem zegt: "Ik was nog maar net begonnen, of ik stond – als werktuigbouwer! – met een *Grey's Anatomy*-pak in de operatiekamer. Het was spannend, want ik wist niet of ik flauw zou vallen. Maar gelukkig is dit soort operaties niet zo bloederig. De patiënt wordt afge-



Linda van den Bedem en tweede promotor Ivo Broeders in de operatiekamer, bespreken de gewenste (instel)mogelijkheden van een operatierobot.

plakt, zodat je meer op organen gericht bent.” Van den Bedem ging zich inlezen in de medische literatuur en bekeek nog tientallen operaties, om te zien waar de grootste behoefte was aan verbeteringen.

Vooral ‘krachtterugkoppeling’ bleek een belangrijk thema. Anders dan bij een gewone operatie voelt de chirurg de structuur en weerstand van het weefsel niet. Hij of zij moet op een beeldscherm kijken, en de instrumenten heel voorzichtig door de trocars bedienen. Vaak heeft de chirurg maar weinig bewegingsvrijheid om de instrumenten te hanteren, wat het lastig maakt om bijvoorbeeld hechtingen te zetten. Bovendien is er een onnatuurlijke oog-handcoördinatie. Bij een handmatig uitgevoerde minimaal invasieve operatie moet de chirurg in spiegelbeeld denken, waarbij een hand naar boven bewegen betekent dat het instrument naar onderen beweegt. Ook moeten chirurgen vaak in belastende lichaamshoudingen staan – veel chirurgen hebben last van de rug of nek of krijgen een hernia. Er zijn commercieel verkrijgbare systemen, ‘operatierobots’, waarmee chirurgen het makkelijker krijgen. Ze bedienen dan een set instrumenten waarmee een robot wordt aangestuurd. Daarmee kunnen ze in een ergonomische lichaamshouding zitten. Maar, chirurgen kunnen er niet mee voelen.

Meester en slaaf

Van den Bedem wilde een systeem ontwikkelen waarmee de chirurg de weerstand van het weefsel bij het werken aan de operatierobot wel weer kan voelen, zogenaamde ‘krachtterugkoppeling’. De operatierobot bestaat uit een zogeheten *master*, en een *slave*. De master wordt door de chirurg bediend, terwijl de *slave* de instrumenten in de patiënt bedient, waarbij hij de bewegingen van de chirurg precies volgt, maar gespiegeld en eventueel op een veel kleinere schaal.

Er bleek een lange wensenlijst voor een nieuwe robot te zijn. Zo zou in het nieuwe ontwerp de slave robot aan de operatietafel vast moeten komen te zitten; dat levert meer bewegingsruimte op voor de chirurg en een beter overzicht over de patiënt. Ook zou alles veel compacter en lichter geconstrueerd moeten zijn. De instrumenten zouden er een extra (elleboog)scharnier bij moeten krijgen, om een hogere graad van vrijheid bij het gebruik te hebben. En – het belangrijkste – het systeem zou krachtterugkoppeling moeten geven.

Van den Bedem: “Krachtterugkoppeling betekent dat de chirurg het voelt als de instrumenten tegen een darm of nier aan drukken. Het is iets waar je een heel nauwkeurig mechatronisch ontwerp en regeltechniek voor nodig



In-huis gemaakt keramisch kegeltandwiel voor het instrument. (linksboven) Instrument met ellebooggewricht. (linksonder) Instellen van de compacte slave boven het operatiegebied.

hebt. Dat betekent dat ik veel heb samengewerkt met instrumentmakers, elektrotechnici en regeltechnici!”

Keramische tandwieltjes

In het eerste jaar van haar promotie stelde Van den Bedem op basis van literatuurstudie en ervaringen in de operatiekamer een lange lijst specificaties op. In het tweede jaar begon ze met het bouwen van een nieuw, compact en stijf frame, dat tijdens de operatie een star geheel met de tafel vormt.

In het derde en vierde jaar werden verschillende *technology-demonstrators* van het slave-gedeelte gebouwd. “We hebben twee versies gemaakt, getest, en geconcludeerd dat ze in principe voldeden aan de eisen die we hadden gesteld wat betreft de bewegingen. Om het allemaal nog beter te maken, hebben we onderdelen, zoals de krachtensensoren, heel gedetailleerd bekeken om te zien waar het ontwerp lichter en toch stijver en met minder wrijving gemaakt zou kunnen worden. Die onderdelen hebben we met nauwkeurige statische en dynamische krachtmetingen in kaart gebracht.”

Een van de grote uitdagingen was het ontwikkelen van nieuwe instrumenten. “Alles moet door een trocar met een binnendiameter 8,5 millimeter geschoven kunnen worden.

Bovendien moet je grote krachten kunnen overdragen door middel van scharnieren. Hoe kun je dat soort transmissies realiseren? Dat was een hele puzzel. We ontwikkelden keramische tandwieljes die enorme krachten aan kunnen, en heel weinig speling hebben. Het zijn kegelvormige tandwieljes die niet in de handel zijn, dus we moesten ze zelf met speciale freesmachines maken.”

Inmiddels is het volgende prototype is klaar. “Dat is een belangrijke mijlpaal – maar het lukt nog niet om het instrument goed steriel te maken. Dat is een lastig issue. Aan de ene kant moet je instrumenten maken die heel nauwkeurig zijn, en dus duur. Aan de andere kant zou je graag wegwerpmaterialen hebben, zodat je met het steriliseren niet zoveel problemen krijgt.”

Van den Bedem werkt nu aan de TU Eindhoven, en onderzoekt in een *business case* of het mogelijk is om de ontwikkelde robot zelf op de markt te brengen. “Tot nu toe hebben we vooral gepraat met chirurgen uit Nederland en België. Voor zo'n grote stap zou je een groter marktonderzoek nodig hebben en een nog betere kijk op je bestaande positie in de markt.”

Monstername op een full-scale
waterzuiveringsinstallatie.



Marlies Kampschreur onderzoekt de uitstoot van lachgas bij waterzuivering

Minder luchtvervuiling bij het zuiveren van water

15

finalist Simon Stevin Gezel 2011: dr. Marlies Kampschreur

Het promotieonderzoek van Marlies Kampschreur is gefinancierd binnen het Open Technologieprogramma.

"OVER VEEL PROCESSEN IN DE STIKSTOF-CYCLUS WAS WEINIG BEKEND; IK KREEG DAAR DE KRIEBELS VAN"

De uitstoot van stikstofmonoxide (NO) en lachgas (N₂O) in de atmosfeer kan ernstige milieuschade opleveren. Toch is er tot nu toe veel minder bekend over het ontstaan van deze twee stoffen en de reacties die ze veroorzaken in de atmosfeer dan bijvoorbeeld van het broeikasgas bij uitsteking, CO₂.

Marlies Kampschreur (geboren in 1977 te Warnsveld) wilde na haar studie milieutechnologie in Wageningen uitzoeken hoe het zit. Na haar studie had ze een paar jaar gewerkt bij een ingenieursbureau als afvalwater-technoloog. Maar ze wilde toch weer het onderzoek in. "In de praktijk zag ik veel processen in de stikstofcyclus waar ook in de literatuur nog weinig over bekend was. Ik wilde die beter begrijpen en zo mogelijk verbeteren. Over de omzettingen van stikstofverbindingen en welke gassen daarbij gevormd worden, bestonden nog veel vraagtekens" zegt Kampschreur.

Afvalwaterzuiveringsinstallaties zijn ideale locaties om de omstandigheden waaronder NO- en N₂O-emissies optreden te onderzoeken, want je kunt de chemische omstandigheden in zo'n installatie vrij goed controleren en beïnvloeden. Omdat Kampschreur al veel werkervaring had opgedaan in deze installaties, was zij geknipt voor dit onderzoek. "Ik kon met de procesingenieurs bij

zulke installaties op dezelfde golflengte praten. Omdat ze merkten dat ik veel kennis uit de praktijk meebracht, mocht ik ook dingen uitproberen die het functioneren van zo'n installatie in gevaar brengen als je niet heel goed weet wat je doet."

Stikstof uit water

In een waterzuiveringsinstallatie wordt stikstof verwijderd uit afvalwater, om zo de eutrofiëring van het oppervlaktewater te voorkomen. Hoe meer stikstof in de vorm van N_2 uit het water wordt gehaald, hoe beter de waterkwaliteit. Maar tijdens deze biologische omzettingen kan naast N_2 ook het schadelijke NO en N_2O worden gevormd. Dat die waterkwaliteit dus ten koste kan gaan van de luchtkwaliteit, daar was weinig aandacht voor.

Literatuuronderzoek liet zien dat de uitstoot van N_2O flink kan oplopen, en dat ook de experts van het IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change) met meetwaarden werken die heel ver uiteen liggen. "Dat duidt erop dat er meer kennis nodig is", stelt Kampschreur. Dus zette ze een eerste laboratoriumproef op met een proefreactor waarbij afvalwater, net als in de grote installaties, door bacteriën wordt gezuiverd. Een belangrijke stap is daarbij de stikstofverwijdering, dat is de omzetting van ammonium tot N_2 in twee stappen. Eerst de oxidatie waarbij ammonium in nitraat wordt omgezet (de 'nitrificatie'), deze wordt gevolgd door de reductie waarbij nitraat overgaat in N_2 (de 'denitrificatie').

Uit de metingen van Kampschreur bleek dat er drie oorzaken zijn voor het ontstaan van hoge concentraties NO en N_2O :

- _ er wordt te weinig zuurstof in de nitrificatiezones toegevoerd;
- _ er zit te veel nitriet in de nitrificatie- en denitrificatiezones;
- _ of in de denitrificatiezone is de organische stofverhouding ten opzichte van het nitraat te laag.

Verrassend was de constatering dat met name de nitrificatie verantwoordelijk is voor lachgas productie, iets dat in de literatuur en door het IPCC niet onderkend werd.

"De metingen lieten zien dat NO- en N_2O -emissie erg afhankelijk zijn van operationele en procesvariabelen", zegt Kampschreur. "Daardoor fluctueren de emissies sterk in de tijd. Wat is daarvan de oorzaak? Je moet dan op verschillende schaalniveaus gaan kijken. Ik ben zover gegaan, dat ik een model van een cel heb opgesteld, inclusief de enzymomzettingen en -expressies binnen een cel." Voor dat laatste werkte Kampschreur nauw samen met een onderzoeker uit New York (professor Kartik Chandran, Columbia University) die ze op een conferentie in Baltimore had ontmoet. "Eerst praat je gewoon eens met iemand, maar al snel bleek dat we beiden op een belangrijk spoor waren. En uiteindelijk is hij een half jaar hier in Nederland geweest, en hebben we samen onderzoek gedaan. Ik vond dat ontzettend leuk."

Dynamische reacties

De resultaten van laboratoriummetingen werden daarna op grote schaal getest in Rotterdam waarbij op een echte waterzuiveringsinstallatie nauwkeurig werd gemeten. Vervolgens werden ook bij vier andere zuiveringsinstallaties metingen verricht. De resultaten bevestigden de meetwaarden uit het laboratorium, de reacties zijn heel dynamisch en hangen sterk van het proces af, en de nitrificatie is een belangrijke oorzaak voor de productie van N_2O . "Tot dan toe was dat nooit waargenomen. Men had zich vooral op de denitrificatie gericht." Uiteindelijk rolde hier een wetenschappelijk artikel uit, dat tevens een praktische handleiding voor procesingenieurs van afvalwaterzuiveringsinstallaties is. Het beschrijft heel concreet wat je kunt doen om ervoor te zorgen dat de NO- en N_2O -emissies afnemen.

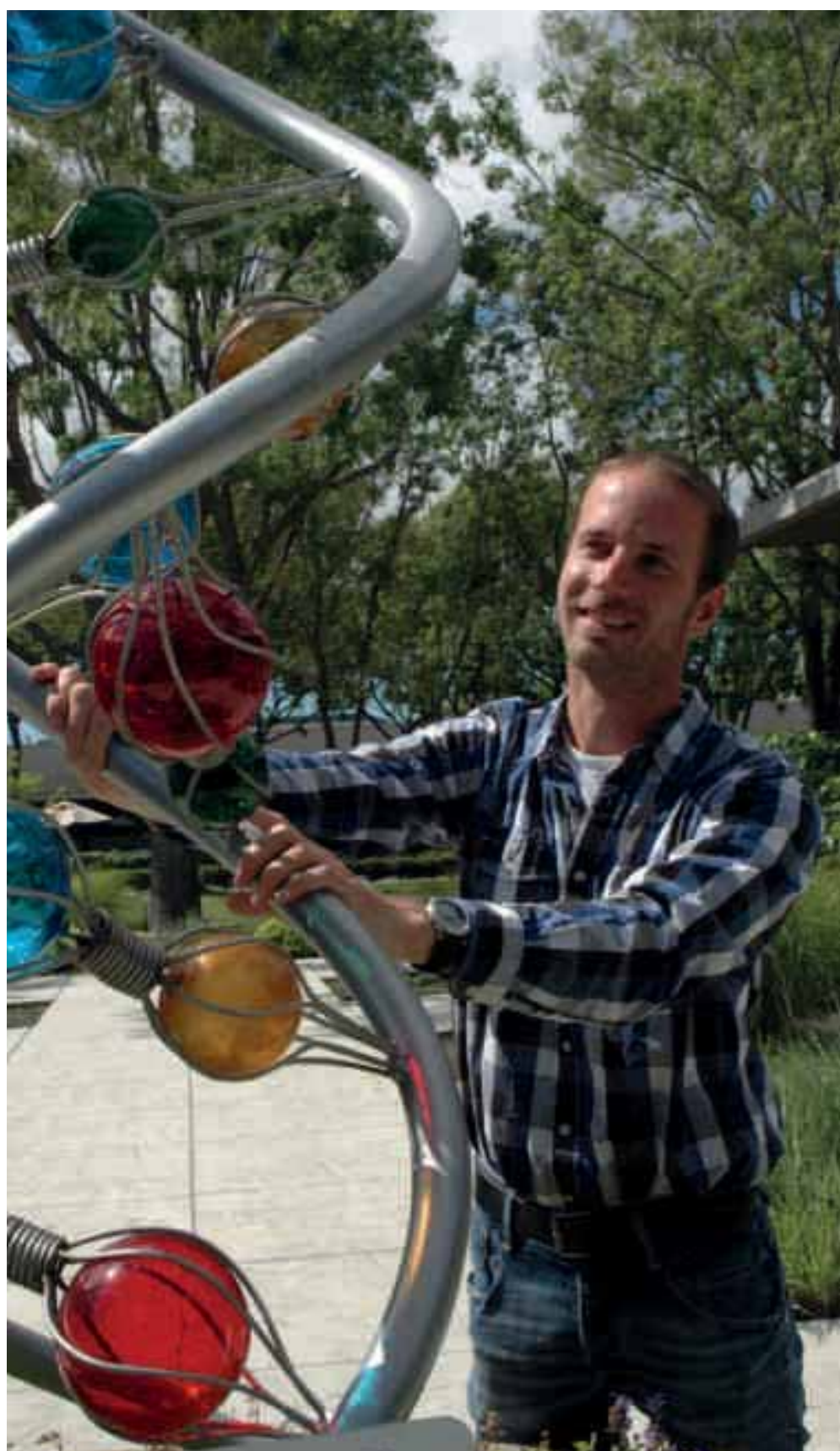
Daarna ontstond het idee om nog eens het laboratorium in te duiken, voor experimenten die een hoge laboratoriumvaardigheid en veel kennis van de chemie vereisen. Het ging erom te beschrijven hoe chemische nitrietreductie onder invloed van ijzeroxidatie kan leiden tot meer NO- en N_2O -emissies. Kampschreur zegt: "Het was nog nooit eerder iemand opgevallen dat ijzerchemie in de waterzuivering tot meer emissie van lachgas kan leiden. Maar om dat hard te maken, moet je heel nauwkeurig de pH-, nitriet- en ijzerconcentraties meten en beheersen. En dat is uitermate lastig, omdat de ijzer-

chemie heel snel verloopt en er veel stikstofintermediären een rol spelen. Je moet je reactor heel goed opzetten om überhaupt iets te meten aan een reactie die je – als die eenmaal loopt – niet meer stil kunt leggen.”

Kampschreur werkt nu als innovatietechnoloog bij het Waterschap Aa en Maas. Ze is een brug tussen inventie

en innovatie. “Ik kijk hoe we theoretische kennis kunnen toepassen in de praktijk. Ik onderhoud contacten met allerlei partijen, zoals landbouworganisaties en drinkwaterbedrijven, maar houd ook de wetenschappelijke literatuur bij. Die combinatie van theorie en praktijk, die vind ik spannend”.





Robin Ohm onderzoekt het groeiproces van een paddenstoel

Hoe het waaiertje het licht ziet

19

finalist Simon Stevin Gezel 2011: dr. Robin Ohm

Het promotieonderzoek van Robin Ohm is gefinancierd binnen het Open Technologieprogramma.

"ÉÉN PRIKJE
MET EEN
HETE NAALD,
EN DE PAD-
DENSTOEL-
VORMING
KOMT OP
GANG"

Het waaiertje vind je overal. Alleen in Antarctica wil de kleine, witgrijze paddenstoel niet groeien. "In Azië wordt hij wel gegeten", zegt bioloog Robin Ohm (geboren in 1981 te Hoorn). "Maar in Nederland is er geen markt voor."

En toch gingen de eerste vier jaar van Ohms wetenschappelijke carrière zitten in een onderzoek naar *Schizophyllum commune*. Hij zocht uit hoe het zo'n in hout levende bundel draden dankzij een opeenvolging van fysieke en genetische signalen lukt, aan de buitenkant van een boom een vruchtlichaam te produceren – de voorbijkomende wandelaar noemt dat dan een zwam of paddenstoel.

S. commune leent zich erg goed voor zulk onderzoek. Hij is goed te kweken, en het erfelijk materiaal laat zich gemakkelijker analyseren en modificeren dan dat van pakweg de *Agaricus bisporus*, de champignon. Dat laatste is wat Ohm in het onderzoek aantrok. "Op de middelbare school vond ik DNA en genen razend interessant. Ik ben niet iemand die het veld ingaat om vlinders te tellen of vogels te kijken. Voor paddenstoelen heb ik geen voorkeur en geen afkeer. Ik ben er na mijn biologiestudie in Utrecht gewoon in beland." Het promotieonderzoek van Ohm, dat hij uitvoerde met collega's Jan de Jong, Luis Lugones en Han Wösten op de Universiteit Utrecht,

manier champignons kweken op precies de goede onderlinge afstand door even met een hete naald te prikken.”

“Aan dat experiment zijn we uiteindelijk niet toegekomen. Maar het onderzoek heeft twee patenten opgeleverd, en die zijn in licentie genomen door een speler uit de paddenstoelenindustrie. Die financiert op basis daarvan een vervolproject, waarin dit met de champignon geprobeerd wordt.”

Zelf is Ohm daar niet meer bij betrokken. Hij werkt nu zelf op het Joint Genome Institute op het terrein van

de bio-informatica. “Ik doe geen labwerk meer. In plaats daarvan zit ik dichterbij de bron. Ik doe genomie-annotatie, identificeer genen en voorspel wat ze doen. Dat wordt steeds belangrijker. Het is voor nu een ideale baan, ik kan heel veel bijleren, bij de bron. Maar uiteindelijk wil ik wel terug naar het lab. Vaak doe je een analyse, je vindt vijf genen waarvan je denkt dat die betrokken zijn bij proces X, en dan zou je ze willen uitschakelen om te kijken wat er gebeurt. Maar ja, dat doen andere mensen nu.”



Het Waaiertje (*Schizophyllum commune*) is een veel voorkomende paddenstoel en groeit in de natuur op dood hout. Bovendien is het heel makkelijk te kweken in een petrischaaltje in het laboratorium, waardoor het goed gebruikt kan worden als modelstelsel om genetisch onderzoek te doen naar paddenstoelvorming.



Champignons zoals ze in het laboratorium groeien.

Overige kandidaten:

dr.ir. Dorinde Kleinegris

dr.ir. Richard Lopata

dr. Eduardo Margallo Balbás

dr.ir. Simon Mathijssen

dr.ir. Georgi Radulov

dr. Alina Tarău

dr. Yvonne te Welscher



Dorinde Kleinegris onderzocht hoe je uit algen bètacaroteen kan halen

Kun je algen melken?

25

kandidaat: dr.ir. Dorinde Kleinegris

Het promotieonderzoek van Dorinde Kleinegris is gefinancierd binnen de Vernieuwingsimpuls VICI.

"ER ZIJN DE
KOMENDE
JAREN TIEN-
DUIZENDEN
ALGEN-
INGENIEURS
NODIG"

In 2002 werd aan de Wageningen Universiteit een spectaculaire vondst gedaan. Onderzoekers van de leerstoelgroep Levensmiddelenproceskunde dachten een methode te hebben gevonden om groene algen te kunnen 'melken'. Bij de gemolken alg gaat het om een wereldberoemde alg, de *Dunaliella salina*. Hij maakt onder bepaalde omstandigheden grote hoeveelheden bètacaroteen aan. Bètacaroteen wordt veelvuldig in de levensmiddelen-, farmaceutische en cosmetische industrie gebruikt, dus als je dit uit algen weet te melken, is dat big business.

Maar hoe komt het dat deze algen zich laten melken? En kan dat proces op grote schaal toegepast worden? Dat werden de onderzoeksvragen van Dorinde Kleinegris (geboren in 1980 te Terneuzen). Eigenlijk was ze niet van plan om na haar studie bioprocesstechnologie in Nederland te blijven. Ze wilde naar het buitenland. In Nieuw-Zeeland en Zwitserland had ze al geïnteresseerd rondgekeken. Maar toen legde haar promotor deze onderzoeksvraag aan haar voor, en ze kon onmogelijk weigeren. "Ik vond deze vraag zo ongelooflijk spannend, dat ik toch maar naar Wageningen ben teruggekomen."

Een aantal interessante vraagstukken was in eerder onderzoek uitgezocht. Bijvoorbeeld: 'Waarom gaat een alg

oranje pigment produceren?’ Het antwoord: ‘Als hij doodsgangsten uitstaat!’ Bijvoorbeeld door hem veel te veel licht te geven, in te hoge zoutconcentraties te leggen, door hem uit te hongeren of aan veel te lage temperaturen bloot te stellen.

Licht als voeding

Een andere onderzoeksvraag was, te kijken of alle door de alg geproduceerde pigmenten ook te extraheren zijn. Is het bij het ‘melken’ inderdaad mogelijk om de algen heel gecontroleerd op de rand van de dood te brengen, dan alle carotenoïden of juist alleen het bètacaroteen af te tappen, en de alg daarna weer te laten herstellen? “Algen zijn heel bijzonder” zegt Kleinegris.

“Het interessante aan deze micro-organismen is dat ze in zout water groeien en licht nodig hebben. Dat maakt het onderzoek lastig, omdat je licht als voedingsstof niet zo gemakkelijk kunt definiëren. Licht is niet evenredig verdeeld over alle algen in de hele bioreactor. De bovenste lagen algen krijgen meer licht dan onderliggende lagen.”

Kleinegris had tijdens haar afstuderen ervaring opgedaan met algen, en hoe je met micro-organismen in bioreactoren omgaat. De eerste experimenten liepen daarom vrij voorspoedig: ze testte drie verschillende stammen algen, en twee verschillende soorten stress. Het bleek dat de verschillen in bètacaroteenproductie en extractie klein waren bij de verschillende stammen. Het leverde een eerste publicatie op, die – hoewel er niet bijzonder spectaculaire resultaten in stonden – wel een van de meest gelezen artikelen over dit onderwerp werd.

Daarna kwam de vraag centraal te staan of men uit de grote hoop cellen die elke keer werden gekweekt de meest oranje cellen (dus die met het meeste betacaroteen) zou kunnen afscheiden, om die dan verder te kweken. Kleinegris zegt: “Het idee hierachter was dat als je cellen bestelt bij een algenbank en die opkweekt, dan krijg je een grote hoop cellen waarvan er een aantal heel makkelijk oranje worden en een groot aantal bijna helemaal niet als je ze stress oplegt (ze beginnen allemaal groen). Ik wilde graag de makkelijk gestressten (dus de meest oranje) eruit selecteren, om die verder te kweken in de hoop dat zij ‘kindertjes’ zouden krijgen die dan ook dus makkelijk oranje zouden worden. Als ik die allemaal

verder zou kweken in een reactor, dan zou ik makkelijker een heleboel betacaroteen kunnen produceren”. Dit bleek niet goed te werken, omdat het selectief vermogen van het meetinstrument – een flowcytometer – niet goed genoeg bleek te zijn. Iedere cel is anders, de ene heeft een stevige celwand, de andere niet; sommige zijn rond, andere ovaal. Het instrument kon niet betrouwbaar zeggen ‘deze cel is meer oranje dan die’. “Ik moest op een gegeven moment met deze onderzoekslijn stoppen. Er wordt van je verwacht dat je aan het eind van de promotie vier artikelen hebt geschreven, dus anderhalf jaar op een dood spoor zitten, dat is minder plezierig!”

Domper op de hype

Met nog maar goed een jaar te gaan, richtte Kleinegris zich op het reactieproces van de algencellen waarbij bètacaroteen ontstaat. Plotseling liep het onderzoek goed en heel snel. “Het eerste wat we ontdekten, was dat het echte mechanisme van het ‘melkproces’ heel anders verloopt dan tot dusver gedacht. Het bestaande idee was, dat een gestreste algencel actief pigment uitscheidt, of ‘lek’ raakt, om zich later weer te herstellen. Dan kun je inderdaad van ‘melken’ spreken. Maar dat bleek niet te kloppen. Een aantal cellen ging volledig kapot. Die verloren de druppels met caroteen. De rest bleef in leven, en daarmee kon dan het volgende extractieproces starten. Er was dus eigenlijk helemaal geen sprake van ‘melken.’”

Dit resultaat was een belangrijke stap, omdat het een bestaande theorie weerlegde. En het was een beetje een domper op de melk-hype rond algen, die in 2002 een grote vlucht nam. “Het was veel mooier geweest als je inderdaad algen zou kunnen melken. Maar de nieuwe kennis is een doorbraak in wat we weten, en wellicht vinden we nu toch nog nieuwe methodes voor het melken van algen.”

Inmiddels werkt Kleinegris nog steeds in Wageningen. Ze werkt op het research centrum Food & Biobased Research, onderdeel van de WUR. Daar werkt ze onder andere bij AlgaePARC, een recent opgezette pilot-faciliteit voor het onderzoek naar hoe je op grote schaal producten met algen kunt maken. “Het gaat dan om bulkproducten als biodiesel, eiwitten voor voeding en



aminozuren voor chemicaliën. Ik vind dat erg spannend, omdat je met algen een milieuvriendelijke brandstof en andere producten kunnen scheppen”.

Kleinegris verwacht dat het mogelijk is een *bio-based economy* te krijgen, onder meer op basis van producten die algen maken. Een van haar projecten de afgelopen

tijd was het opzetten van een informatieplatform voor scholieren (www.algae.wur.nl/UK/algenieurs). “Er zijn de komende jaren tienduizenden algeningenieurs nodig in deze industrietak. Dus we moeten nu al zo veel mogelijk studenten voor dit onderzoek zien te werven. Want als je mij vraagt hoe onze toekomst eruitziet, dan zeg ik: groen!”



Richard Lopata haalde meer uit de echo's van ultrageluid

Geluid onder- zoekt spier

29

kandidaat: dr.ir. Richard Lopata

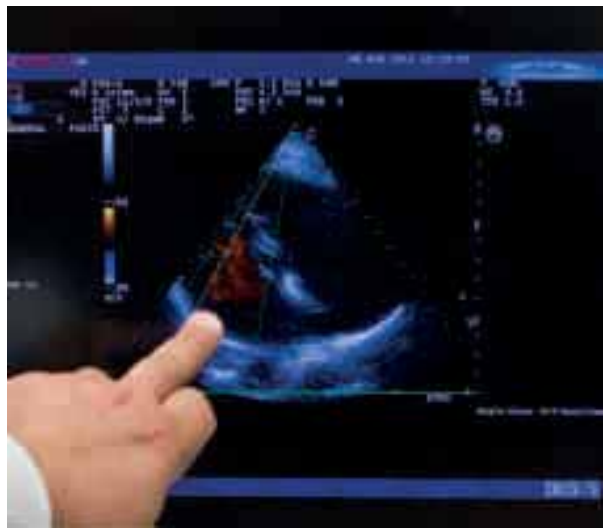
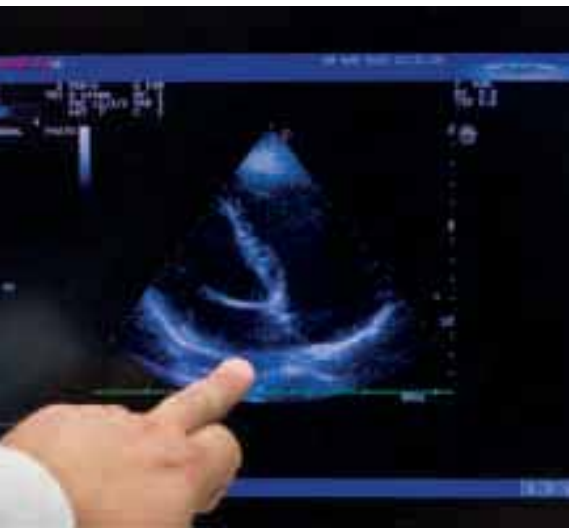
Het promotieonderzoek van Richard Lopata is gefinancierd binnen het Open Technologie-programma.

"KINDEREN
WORDEN
VAKER DAN
JE DENKT
GEBOREN
MET EEN
HART-
AFWIJKING"

Soms moet het leven gewoon even mee zitten: terwijl Richard Lopata op de middelbare school hevig twijfelde of hij nu arts wilde worden of meer met 'echte techniek' aan de slag wilde, was de wetenschappelijke wereld zo vriendelijk om een specialisme te scheppen dat precies in zijn straatje paste; 'biomedische technologie'.

"Bij ons in Oosterhout kwamen mensen van de Technische Universiteit Eindhoven langs op de middelbare school om daarover te vertellen", zegt Lopata (geboren in 1981 te Oosterhout). "Ze konden me natuur- en scheikunde bieden, maar wel binnen medische toepassingen. Dat is wat ik wilde. Want ik zag mezelf toch ook niet in een operatiekamer werken. Of ik wetenschapper wilde worden, wist ik toen niet, ik wilde gewoon graag die opleiding doen – terwijl het niet duidelijk was wat je precies met die studie kon. Ze hadden alleen nog maar eerstejaars. Maar ze wisten dat er vraag was naar mensen die weten dat je een technisch hoogstandje niet zomaar in een mens kunt toepassen."

Het hoogstandje dat Lopata uiteindelijk aan de Radboud Universiteit Nijmegen de doctorstitel opleverde, hield in dat hij een betere manier ontdekte om met ultrageluid in het lichaam te kijken en daar na te gaan hoe het



Naast anatomische informatie van het hart (*links*) is ultrageluid ook geschikt om functionele metingen te verrichten. *Rechts* is de snelheid en richting van het bloed afgebeeld (in kleur) op het normale anatomische beeld (grijswaarden).

gesteld is met bewegende weefsels, zoals het hart, andere spieren en bloedvaten. Dankzij die techniek kun je bijvoorbeeld de gezondheid controleren van de hartspeer van een jong kind. “Kinderen worden vaker dan je denkt geboren met een hartafwijking. Dat is niet altijd te zien aan het kind. In sommige gevallen gaat het om aortastenose: de aorta is dan vernauwd, en het hart moet harder werken om het bloed erdoor te krijgen. In principe kan het lichaam daar goed voor compenseren, de hartspeer gaat zichzelf versterken, hij wordt dikker. Dat hebben sprinters ook – als die aftrainen, dan verdwijnt dat weer.

“Het probleem is dat als het hart moet blijven verdikken, het proces misgaat; dat heet fibrotisering. Er ontstaat weefsel dat geen spierweefsel is, maar bindweefsel. Dat heeft geen functie, en dus wordt het hart zwakker, in een proces dat totaal onomkeerbaar is. Je zou het kunnen vergelijken met een voortdurende serie heel kleine, lokale hartaanvalletjes. Wat je wilt, is het punt in de tijd bepalen dat het fout gaat. Je wilt net voor dat punt ingrijpen. Je kunt het namelijk met een operatie verhelpen, maar zeker met jonge kinderen is dat riskant.

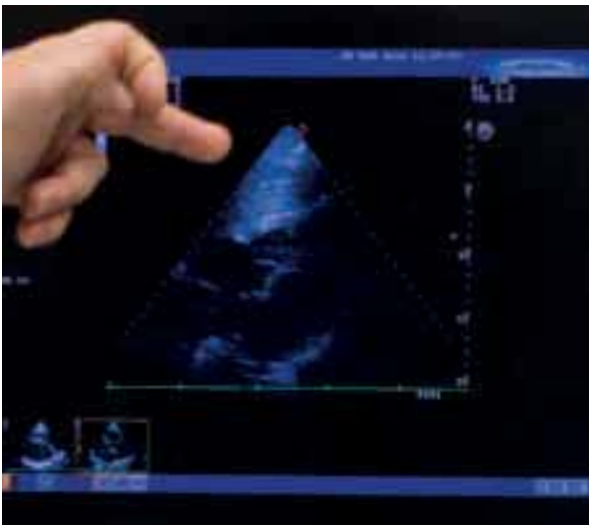
“Voor die monitoring zijn CT-scans geen optie, want die gaan gepaard met een hoge belasting aan röntgenstraling. Een MRI-scan zou goed kunnen, maar dat ver-

eist dat zo'n kind drie kwartier stil moet liggen.” Lachend: “Kijk, dat is nou zo'n biomedisch/technische randvoorwaarde die niet op te lossen is! En dan kom je dus bij ultrageluid. En dat is ideaal: je kunt in de tijd een mooie resolutie krijgen, van 20 tot 200 beelden per hartslag, de resolutie in de ruimte is ook goed, en het kan tegenwoordig in drie dimensies. In 2004, toen ik startte, kwamen net de eerste 3D-systemen op de markt. En dat heb je wel nodig, want het hart heeft natuurlijk een complexe structuur, en bovendien is ook de beweging en vervorming ervan in elke richting weer totaal anders.”

Stapje voor stapje

De apparatuur was er dus al, maar de beelden die artsen voorgeschoteld kregen, bevatten maar een deel van de informatie die met de geluidsgolven mee uit de patiënt komt, wist Lopata. De software in de machine kijkt naar de sterkte en de aankomsttijd van de geluidsreflecties. Maar wie dat wil, kan meer details over de geluidsgolven te weten komen, en daarmee meer informatie over waar die geluidsgolven zijn geweest. Geluid is een achtereenvolgende verdunning en verdichting van het medium waar het doorheen gaat. Komt bij een reflectie eerder een verdunning of een verdichting bij de detector aan? En hoe is precies het verloop van verdunning naar verdichting? Door die karakteristieken te meten kun je de verplaatsing en vervorming van weefsels in detail meten.

Het onderzoek werkte stapje voor stapje toe naar de toepassing bij mogelijk zieke kinderen – hoewel Lopata



de fase met muizen maar oversloeg: “Dat deden onderzoekers al, met speciaal daarvoor gebouwde opstellingen, maar ik wilde meteen met de klinisch beschikbare machines aan de slag.”

“Eerst hebben we netjes aangetoond dat onze signaalverwerkingsalgoritmes grote verplaatsingen konden meten, en dat je beter met 3D-beelden kon werken dan met 2D. Daarna hebben we bij gezonde kinderen het hart bestudeerd, van allerlei leeftijden. En in een studie met honden die aortastenose kregen, konden we laten zien dat rekpatronen anders waren, heel lokaal in bepaalde stukjes spier. Na hun overlijden bleek dat daar inderdaad fibrotisch weefsel aanwezig was.”

Elektrische schokjes

Lopata hoefde zich niet af te vragen of het onderwerp van zijn onderzoek wel in een behoefte voorzag. “Ik ben begonnen met het ontwikkelen van de technieken, je probeert dat uit op een hart, maar ondertussen werd het heel druk aan mijn bureau!”

“Daar zijn heel leuke dingen uitgekomen. Bij klinische neurofysiologie doen ze bijvoorbeeld krachtmetingen aan spieren; die neurofysiologen wilden weten of wij dan simultaan ook de vervorming in de spier konden meten. Dat was nog nooit gedaan! En het kon dus, bij zes ongelukkige collega's hebben we dat uitgetoet, we gaven ze elektrische schokjes op de biceps. Er is nu een aanvraag ingediend voor toepassing bij mensen met spierdystrofie. Dat is een zware, progressieve degenera-

Naast beeldvorming van en functionele metingen aan het hart (*links*) kan de techniek van Lopata ook in andere structuren toegepast worden, bijvoorbeeld in de aorta (*rechts*).

tie. Wat we willen proberen, is of je al vroeg gebiedjes in de spier kunt aanwijzen waar dat begint.”

Een andere vraag kwam op het gebied van orthodontie: “Mensen met een hazenlip krijgen een reconstructie, dan zie je er bijna niets meer van. Maar vaak hebben ze wel een spraakgebrek. Komt dat dan door de reconstructie, is de kringspier rond de mond beschadigd? Wij konden 2D-vervormingsmetingen doen terwijl ze een soort kusbeweging maakten, gezonde jongeren en jongeren met een reconstructie. En we konden perfect gebieden met slecht functionerend spierweefsel aanwijzen. Op basis daarvan kan een arts dan een nieuwe operatie aanbieden.”

De geluidstechniek heeft Lopata na zijn promotie niet achter zich kunnen laten: “Ik ben nu weer terug in Eindhoven, als postdoc. In eerste instantie zou ik onderzoek doen naar het maken van CT-scans van patiënten met een verwijding in een buikslagader: een aneurysma. Maar ja, toen ik daar eenmaal kwam, zag ik een ultrasoundscanner staan, en gaf ik er mijn eigen draai aan. Ik ging kijken of je met die techniek de groei van een aneurysma kunt voorspellen. Binnen een half jaar hadden we resultaat. Onlangs heb ik op basis daarvan een Veni-aanvraag bij NWO voor vernieuwend onderzoek toegewezen gekregen.”



Meetopstelling voor optische metingen op botmonsters, om botdichtheid vast te stellen.

Eduardo Margallo Balbás en de medische toepassing van laserpulsen

Weefsel lezen met laserlicht

33

kandidaat: dr. Eduardo Margallo Balbás

Het promotieonderzoek van Eduardo Margallo Balbás is gefinancierd binnen het Open Technologieprogramma.

"MIJN
DOEL WAS
OM EEN
COMPLEX
SYSTEEM
GEBRUIKERS-
VRIENDE-
LIJKER
TE MAKEN"

Licht heeft interessante mogelijkheden in de medische diagnose en therapie: als je pulsen van laserlicht door weefsel stuurt, kun je uit de analyse van de verstrooiingspatronen biologische eigenschappen van het weefsel afleiden. Een lichtstraal door botweefsel kan bijvoorbeeld laten zien hoe sterk het bot of kraakbeen is. Dat kan essentieel zijn bij het aanbrengen van een prothese of implantaat. De instrumentatie en software die nodig is voor het genereren, detecteren en verwerken van optische signalen in medische toepassingen staat nog in de kinderschoenen: dit vakgebied heet biofotonica.

Eduardo Margallo Balbás (geboren in 1980 te Santander, Spanje) ontdekte het onderwerp tijdens zijn studie voor elektrotechnisch ingenieur in Madrid en Stuttgart. "In mijn laatste studiejaar heb ik me intensief met lcd-displays beziggehouden. Je kunt oneindig veel technische verbeteringen aan die beeldschermen uitvinden. Maar ik wilde graag iets met mijn kennis doen waar mensen ook echt iets aan hebben." Hij begon zich voor medische technologie te interesseren, en ontdekte dat er aan de TU Delft op dat gebied veel onderzoek wordt gedaan.

Zo kwam hij in 2004 op zijn promotieplek terecht. “Ik vond het belangrijk dat het onderzoek niet alleen aan de universiteit zou plaatsvinden, maar ook nauw betrokken zou zijn bij verschillende academische ziekenhuizen. Dat was voor mij meer doorslaggevend dan de biofotonica zelf. Maar het bleek dat dit een speerpunt-technologie van de universiteit is, dus zo rolde ik in dit onderzoek”

Technische uitdagingen

Het onderzoek begon met een analyse van wat je allemaal van biologisch weefsel kunt meten met licht. Ook was het belangrijk te kijken hoe de instrumenten later in de operatiezaal gebruikt zouden kunnen worden. “Het mooie van optische instrumenten is dat je het licht door dunne glasvezelkabels kunt sturen, die je in bestaande instrumenten kunt integreren. In mijn eerste jaar heb ik vooral naar die integratie gekeken, en al direct veel technische uitdagingen gezien.”

In het tweede jaar dook Margallo Balbás de theorie in. De optische coherentie tomografie (OCT) beschrijft hoe uit de verstrooiingspatronen van een optisch signaal driedimensionale beelden gemaakt kunnen worden. Het gebruik van relatief lange golflengtes van het licht (infrarood) maakt het mogelijk door te dringen in weefsel. Afhankelijk van de eigenschappen van de lichtbron (meestal een ultrakorte laserpuls), zijn optische resoluties van minder dan een micrometer mogelijk.

“Ons eerste systeem was veel te complex voor de praktijk. Dus mijn doel was om het allemaal veel gebruikersvriendelijker te maken. We gingen heel concreet kijken hoe artsen een implantaat in botweefsel aanbrengen. Het is essentieel dat je weet, hoe sterk het bot is. Kunnen we die kwaliteit van het bot met licht meten?” zegt Margallo Balbás.

In samenwerking met een laboratorium in Milaan, werden in de laatste twee jaar van het onderzoek experimenten uitgevoerd. Daarbij werd een stukje bot van de ene kant beschenen met een pulserende laser; aan de andere kant werd het lichtspectrum opgevangen. Het resultaat was veelbelovend. “Als licht door botweefsel gaat,

worden sommige fotonen meer afgeremd dan andere. Daardoor krijg je karakteristieke patronen in de lichtspectra. Ook kun je zien welke interferenties van het licht optreden. Daaruit kun je de biomechanische eigenschappen van het bot afleiden.” Het bleek dat licht van 700 en 1000 nanometer het diepst in weefsel kan doordringen. De laserstraal maakt daarbij heel korte pulsjes van 100 picoseconden. De experimenten namen veel tijd in beslag. Het was daarbij een logistieke toer om tussen Delft en Milaan alles goed te coördineren. Een enkel succesvol experiment duurde een half jaar. Daarna was er nog eens een maand of vier nodig voor het analyseren van de meetgegevens.

Simulatiemodel

Parallel aan de experimenten zette Margallo Balbás een simulatiemodel op. “Het doel was om de complexe microstructuur van botweefsel in formules te beschrijven, en te kijken of de berekende resultaten overeenkomen met onze metingen.” Daarvoor was het nodig om heel precies de structuur van botweefsel te meten, en dan te simuleren hoe licht zich in zo'n structuur verdeelt. “We wisten niet welke parameters daarbij doorslaggevend zijn. Je hebt allerlei verschillende types bot en weefsel. Daardoor kom je met grote onzekerheden in je model te zitten.”

De oplossing bleek in het gebruik van stochastische modellen te zitten. De voor dit doel beste modellen zijn voor het eerst opgesteld door de natuurkundigen Enrico Fermi en John von Neumann in de jaren '30 en '40 van de vorige eeuw. Daarmee kan men op basis van kansrekening een numerieke oplossing vinden voor problemen die numeriek te moeilijk zijn om op te lossen. Von Neumann gaf in de oorlog de methode de code-naam ‘Monte Carlo-simulaties’ – en onder die naam staan ze nog steeds bekend. Daarmee lukte het om de vormen van bot en weefsel af te beelden met een hoge complexiteit. De benodigde programmeercode ontwikkelde Margallo Balbás zelf.

Inmiddels heeft hij een eigen bedrijfje in Madrid, waarmee hij de instrumenten verder wil ontwikkelen voor klinische toepassingen. Tijdens zijn onderzoek had hij al het fabricageproces en de thermische en optische

eigenschappen van de instrumenten nauwkeurig beschreven. Nu kan hij in de praktijk kijken hoe chirurgen er het beste mee omgaan. “Net als in de elektrotechniek kun je bij deze technologie ook eindeloos veel technisch verbeteren. Maar bij deze technologie weet ik, waarvoor ik het doe. Het is bevredigend om te zien dat je met deze technologie uiteindelijk patiënten veel beter kunt behandelen.”





Simon Mathijssen onderzoekt organische halfgeleiders

Een zichzelf assemblerende transistor

37

kandidaat: dr.ir. Simon Mathijssen

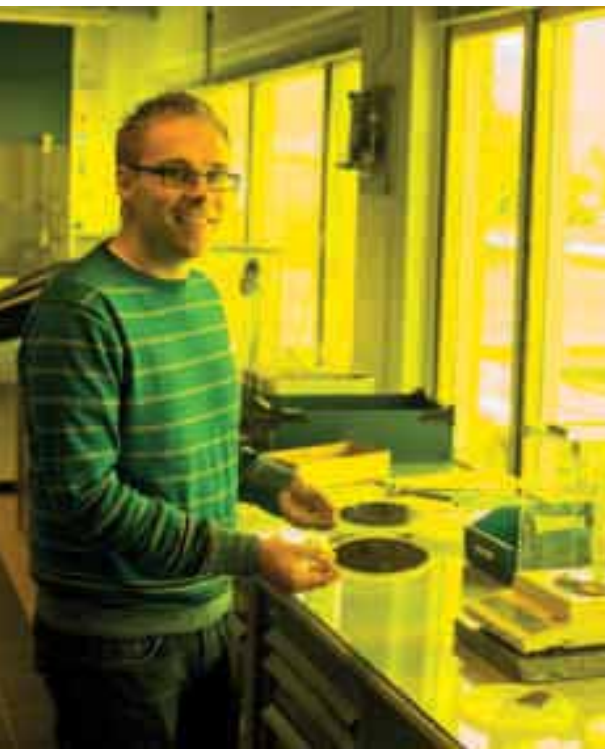
Het promotieonderzoek van Simon Mathijssen is gefinancierd binnen het Open Technologie-programma.

"BIJ ONDER-
ZOEK IS
HET VINDEN
VAN DE
JUISTE
MENSEN
OM JE
HEEN HEEL
BELANG-
RIJK"

Organische halfgeleiders zijn opgebouwd uit koolstofverbindingen, zoals polymeren. Polymeren kun je, anders dan het harde en brosse silicium, buigen als een boterhamzakje, en de elektrische transport-eigenschappen kun je gemakkelijk beïnvloeden door de chemische structuur te veranderen. Dat maakt organische halfgeleiders bij uitstek geschikt voor toepassingen waarbij grote oppervlakken met halfgeleiders bedekt moeten worden (bijvoorbeeld zonnepanelen of lichtgevende panelen), of waarbij je halfgeleiders op goedkope ondergrond wilt aanbrengen, zoals glas of plastic.

Voor grootschalige marktintroductie van organische halfgeleiders moeten wel eerst twee vraagstukken worden opgelost, namelijk de beperkte stabiliteit (organische materialen verliezen in de loop van de tijd hun werking) en de moeilijke verwerkingsmethoden op grote oppervlakken.

In 2006 begon Simon Mathijssen (geboren in 1982 te Tilburg) na zijn studie toegepaste natuurkunde aan de TU Eindhoven zich met deze twee vragen bezig te houden. Dat was een logische voortzetting van zijn afstudeeropdracht bij een onderzoeksgroep bij Philips Research. Tijdens zijn afstuderen had hij een aantal organische transistoren in de laboratoria van Philips op



stabiliteit onderzocht. Wat men bij deze transistoren nog niet goed begrijpt, is waarom de 'aan'-stroom geleidelijk afneemt. Daardoor vervaagt bijvoorbeeld een pixel in een display. "Het proces hangt erg van de omgevingsfactoren af. Als je het in vacuüm meet, is het afnemen van de stroom in de orde van dagen; in lucht gemeten is het een kwestie van minuten" stelt Mathijssen. "Ik heb de factoren die het proces beïnvloeden in kaart gebracht, zoals de temperatuur, de soort halfgeleider, het omringende gas waarin je meet en de luchtvochtigheid." Daarna waren er een heleboel meetgegevens voorhanden, en het doel van het promotieonderzoek was om daar nieuwe inzichten uit te halen. "Tijdens mijn studie was het nooit in me opgekomen om te promoveren, maar ik vond het heel leuk om te doen, en ik vond de mensen, de groep en het onderzoek interessant. Het was een heel geleidelijke overgang."

iets radicaal nieuws

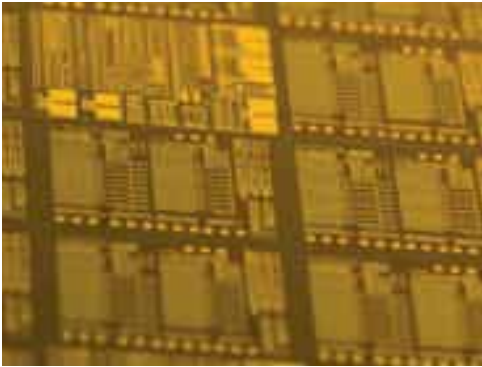
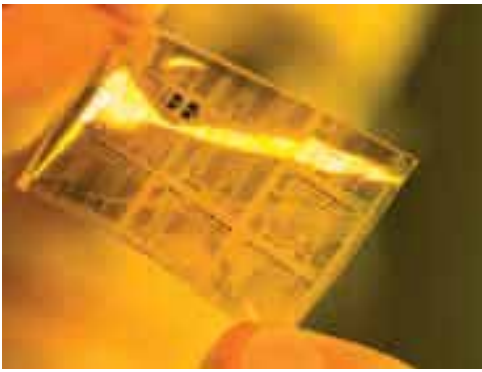
Meteen in het eerste jaar werden de beoogde promotieresultaten eigenlijk al bereikt. Er werd een nieuwe meetopstelling gemaakt, waarbij de verdeling van elektrische lading in een organische transistor met een atoomkrachtmicroscop (AFM) in kaart kon worden gebracht. Mathijssen zegt "Je kunt die lading

zien als een rivier, waar je soms ophopingen hebt, en waar sommige stromen sneller gaan dan andere. Dat was in Nederland nog nooit gemeten – in Amerika en in Cambridge hebben ze ook een apparaat waarmee je dit kunt meten, maar de onderzoekers daar hebben zich niet op de problemen gericht die wij wilden onderzoeken."

Omdat het eerste jaar zo succesvol was, besloot Mathijssen om nog meer de diepte in te duiken. "Het was echt het idee: laten we maar iets radicaal nieuws proberen. Als het mislukt, dan hebben we toch al voldoende resultaten voor een goede promotie." Het radicale was zelf geassembleerde elektronica, dat is het idee dat alle componenten waar een transistor uit is opgebouwd door het rangschikken van atomen, zichzelf vormgeven. Het idee voor zelf geassembleerde elektronica bestaat al sinds 1976, maar is nog nooit in de realiteit omgezet.

"Bij ons was er al een sluimerende onderzoeksactiviteit gaande, en toen ik dat bekeek, dacht ik: ja, daar kan ik iets bijdragen en ga ik aan werken! Samen met een andere promovendus hebben we daar mooie resultaten kunnen bereiken." Een transistor bestaat uit drie lagen: gate, diëlektricum en halfgeleider. "In de literatuur werd beschreven dat men gates zichzelf kan laten assembleren. Bij het diëlektricum net zo. Maar halfgeleiders, dat lukte niet. Die moeten namelijk ladingen transporteren. En de snelheid van die ladingen bepalen de uiteindelijke efficiëntie van de transistor. Een hoge snelheid wordt alleen behaald als de moleculen die op het diëlektricum staan, netjes tegen elkaar aanstaan."

Het onderzoek begon door het selecteren van een geschikt molecuul. Dat zou goed moeten pakken, goed moeten ankeren op het diëlektricum en goed ladingsdragers moeten geleiden. "Om die eigenschappen allemaal te verenigen in één molecuul, dan moet er een nieuw molecuul worden ontworpen. Daarvoor werkte onze groep nauw samen met een onderzoeksgroep in Moskou. Bij Philips werkten ze al tien jaar samen met die mensen. Samen zochten we naar geschikte moleculen die vervolgens in Moskou gemaakt werden. In Eindhoven werden daarna de transistoren gemaakt en de elektrische eigenschappen getest. Zo vonden we uiteindelijk de juiste bouwstenen."



(links) Flexibele geïntegreerde circuits.
De flexibele geïntegreerde circuits worden in de cleanroom van MiPlaza geproduceerd op een rigide substraat zoals te zien in de rechtse figuur.

Universele bouwsteen

Het zoekproces was een gestuurde trial-and-errorprocedure, waarbij stelselmatig iedere eigenschap van het molecuul werd gevarieerd en daarna gemeten. "Achteraf weet je heel precies wat voor molecuul je had moeten hebben. Maar als je aan het begin van je onderzoekstraject staat, dan zijn er heel veel mogelijkheden." Dankzij de uitgebreide onderzoeksinfrastructuur bij Philips en de TU/e lukte het om het beste molecuul uit de verschillende ontwerpen te selecteren.

Het resultaat mocht zich laten zien. De eerste metingen waren hoopvol. Het gevonden molecuul kon een universele bouwsteen voor zelf geassembleerde elektronica worden, maar was de elektrische geleiding ook goed genoeg? "We hebben toen een eerste transistor gemaakt, een *Self-assembled monolayer field-effect transistor*, kortweg Samfet. Die baarde internationaal opzien. We schreven meerdere wetenschappelijke artikelen per jaar. Dat is een kwestie van veel samenwerken en volhouden. Je krijgt je manuscript wel twee of drie keer terug van de referees, en dan moet je een hele waslijst aan dingen veranderen. Toch ging het voorspoedig met de publicaties – één artikel verscheen zelfs in *Nature*."

Maar, één transistor maakt nog geen functioneel systeem. Nadat het was gelukt om een transistor zichzelf te laten assembleren moest het dus nog lukken om een logisch schakelcircuit te maken. "We gingen toen kijken hoe we 300 transistoren samen konden laten werken om een bepaald outputsignaal te krijgen. Dat zou het bewijs zijn dat we met deze methode logische circuits kunnen maken." En ook dat lukte. Er werd een 15-bit codegenerator gemaakt, waarin honderden Samfets tegelijkertijd worden geadresseerd.

Op dit moment werkt Mathijssen bij ASML, aan een heel ander onderwerp. "Ik had vijf jaar in de organische elektronica gezeten, ik wilde graag verder kijken. In plaats van elektronica doe ik nu vooral optica. Ik zit in de researchafdeling, en we proberen nieuwe concepten te verzinnen voor lithografiemachines. Ook al is de inhoud heel anders, het opbouwen van het onderzoek is hetzelfde, dat heb ik tijdens mijn promotie goed onder de knie gekregen. Een van de belangrijkste dingen vind ik het vinden van de juiste mensen om je heen. Het is heel moeilijk om in je eentje goed onderzoek op te bouwen."



Georgi Radulov gebruikt digitale kennis voor oplossen analoge problematiek

Snel en flexibel van digitaal naar analoog

41

kandidaat: dr.ir. Georgi Radulov

Het promotieonderzoek van Georgi Radulov is gefinancierd binnen het Open Technologie-programma.

"WE ZOCHTEN INTELLIGENTE ELEKTRONISCHE SYSTEMEN, DIE ZELF VOOR FOUTEN KUNNEN COMPENSEREN"

Georgi Radulov (geboren in 1978 te Plovdiv, Bulgarije) studeerde in 2001 als elektrotechnicus af aan de Technische Universiteit van Sofia. In 2004 sloot hij een post-masterstudie aan het Stan Ackermans Instituut van de Technische Universiteit Eindhoven af. Op een gegeven moment bood zich de mogelijkheid aan om een STW-promotieproject te beginnen dat op zijn lijf geschreven was: 'het ontwikkelen van een betere digitaal-analoogomzetter oftewel DA-converter – kortweg DAC'.

De grote uitdaging van het project was een onderwerp waar alleen iemand met veel kennis op het gebied van chipdesign mee verder komt. Het gaat om het complexe samenspel tussen elektrische stromen, temperatuur, verwerkingssnelheid, meetnauwkeurigheid en het ijken van halfgeleidertransistoren. Radulov zegt "We wilden een DAC maken die flexibel zou kunnen reageren op veranderende systeemfactoren. Het zou een systeem moeten worden dat zichzelf automatisch kan kalibreren, zodat je heel precieze omzetting van een digitale waarde naar een analoge krijgt."

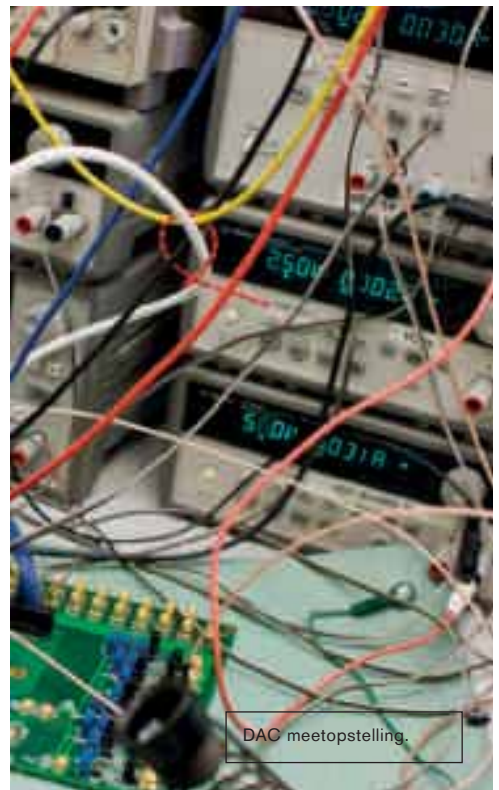
Het onderzoek begon met het classificeren van alle soorten storingsbronnen. De belangrijkste indeling van dit soort storingen is in systeemfouten en randomfouten.



Pieter Harpem, Georgi Radulov en Dusan Milsevic overleggen in de MsM groep.



Radulov laat zijn 40nm FlexDAC zien die ontwikkeld zijn tijdens zijn STW-project.



DAC meetopstelling.

De eerste soort fouten ontstaat door bepaalde fabricageprocessen of ontwerpbeperkingen bij een chip. Als bijvoorbeeld twee transistoren op een chip naast elkaar liggen, dan kunnen ze elkaar beïnvloeden. Ook kunnen de fysieke eigenschappen van transistoren onderling licht van elkaar verschillen, waardoor kleine afwijkingen in stroom of spanning van het uitgangssignaal ontstaan. En dan zijn er nog de vele elektrische verbindingen op een chip, die putjes in de spanningscurve kunnen veroorzaken. Volgens Radulov zijn voor de meeste van dit soort

stelsystemfouten al een heleboel elektronische trucs beschikbaar. "Bij de randomfouten ligt dat anders. Daar kun je met de elektronische trukendoos niet veel doen."

Spanning en ruis

De stoorsignalen in een DAC zijn goed met formules te beschrijven. De oorzaak ligt vaak in het willekeurig gedrag van elektronen in een halfgeleider. "Een van de dingen die je uit de natuurkundige vergelijkingen daarvoor kunt afleiden, is dat als je de transistoren fysiek groter maakt, er minder fouten in het digitaal

naar analoog traject zullen zijn. Er ontstaat dan een soort natuurlijk gemiddelde van de storingen die elektronen veroorzaken." Wat ook helpt om de mismatch tegen te gaan, is het aanleggen van een paar volt hogere spanning. Maar beide maatregelen hebben nadelen: grote transistoren kunnen niet meer zo snel schakelen, en een hogere spanning voert tot meer energieverbruik.

"Deze natuurlijke grenzen zorgen ervoor dat je niet veel nauwkeuriger een digitale waarde in een nauwkeurige analoge stroom kunt omzetten dan waarden met ongeveer 11 bits. Wil je één enkele bit meer nauwkeurigheid, dan moet je vier keer zo grote transistoren maken. En zulke grote transistoren zijn erg onpraktisch. Dus wat we zoeken, zijn intelligente elektronische systemen, die zelf voor de randomfouten kunnen compenseren."

Op dit punt begon voor Radulov een lange zoektocht. "De meeste ervaring had ik op het gebied van digitale schakelingen. In dat gebied los je problemen op door modellen te maken, en dan een algoritme te programmeren in een processor (een zogenaamde 'finite state machine'). Maar voor dit probleem moest ik diep in de analoge elektronica duiken. Dan krijg je te maken met thema's als niet-lineariteit, signaal-ruisverhouding, versterkingsfactoren, et cetera. Ik pakte de boel zo aan, dat ik mijn kennis uit het digitale terrein kon gebruiken voor het oplossen van deze analoge problematiek."

Radulov ging de uitdagingen met twee verschillende strategieën te lijf. Allereerst bouwde hij een systeem waarin een op de DAC-chip aangebrachte extra digitale processor als het ware het brein achter de digitaal-analoogschakelingen wordt. De processor vergelijkt daarbij duizenden keren per seconde de stroom van de uitgangsschakelaars met die van een heel nauwkeurige referentiestroom, en berekent dan de beste instellingen voor de transistoren. Deze zogeheten DAC *self-calibration* method publiceerde Radulov in een van de belangrijkste conferenties van het vakgebied, ESSCIRC 2005, met zeer veel positieve reacties. Het leverde hem ook twee US-patenten op.

Paralleel rekenen

De tweede strategie die Radulov volgde, was die van redundantie. Het idee daarbij is vergelijkbaar met de strategie van digitale processoren: als de rekenprocessoren (zogenoemde *cores*) niet sneller kunnen worden door het opvoeren van de kloksnelheid, dan kan de rekensnelheid toch worden opgevoerd, als twee of meer chips parallel gaan rekenen. Ditzelfde idee van de *multi-cores* beschrijft het nieuwe principe voor het nauwkeuriger maken van digitaal-analoogomzetzters: neem meerdere digitaal-analoogomzetzters, schakel deze parallel aan elkaar en gebruik de extra omzetcapaciteit om de nauwkeurigheid te verhogen. "We maakten daarvoor de kleinste DAC ooit gebouwd. Daarvan plaatsen we 16 stuks parallel aan elkaar. Elke omzetter op zichzelf is relatief onnauwkeurig. Maar door ze slim parallel aan elkaar te laten werken, en de uitgangsstroom te ijkken, kun je een snelle, flexibele en uiterst nauwkeurige DAC maken" zegt Radulov.

Het artikel waarin hij het principe voor het eerst beschreef, won in 2008 de prijs voor beste Student Paper op een internationale conferentie van het Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE) in Macau, China. Dit jaar verscheen van zijn hand een boek waarin het principe van dit soort intelligente en flexibele DAC's beschreven wordt.

Momenteel werkt Radulov verder in dezelfde constellatie als tijdens zijn promotieonderzoek; halftijds als adviseur voor het chipbedrijf Xilinx, en halftijds aan de TU Eindhoven. "Het promotieonderzoek was maar een kleine stap in een veel groter onderzoeksprogramma, waarin we voortdurend snellere, nauwkeurigere en slimmere DAC's willen maken. We werken momenteel aan state-of-the-art DAC's, waarbij de transistoren nog kleiner worden, en waarbij we vooral kijken hoe de synchronisatie tussen de onderdelen daarvan zich laat optimaliseren. Eindhoven is dé stad voor dit soort onderzoek. Ik vind het geweldig, dat ik daarbij als een soort brug tussen wetenschappelijk onderzoek en industrieel werk kan fungeren."



Alina Tarău bedacht slim systeem voor bagagetransport

Regeltechniek helpt koffers op weg

45

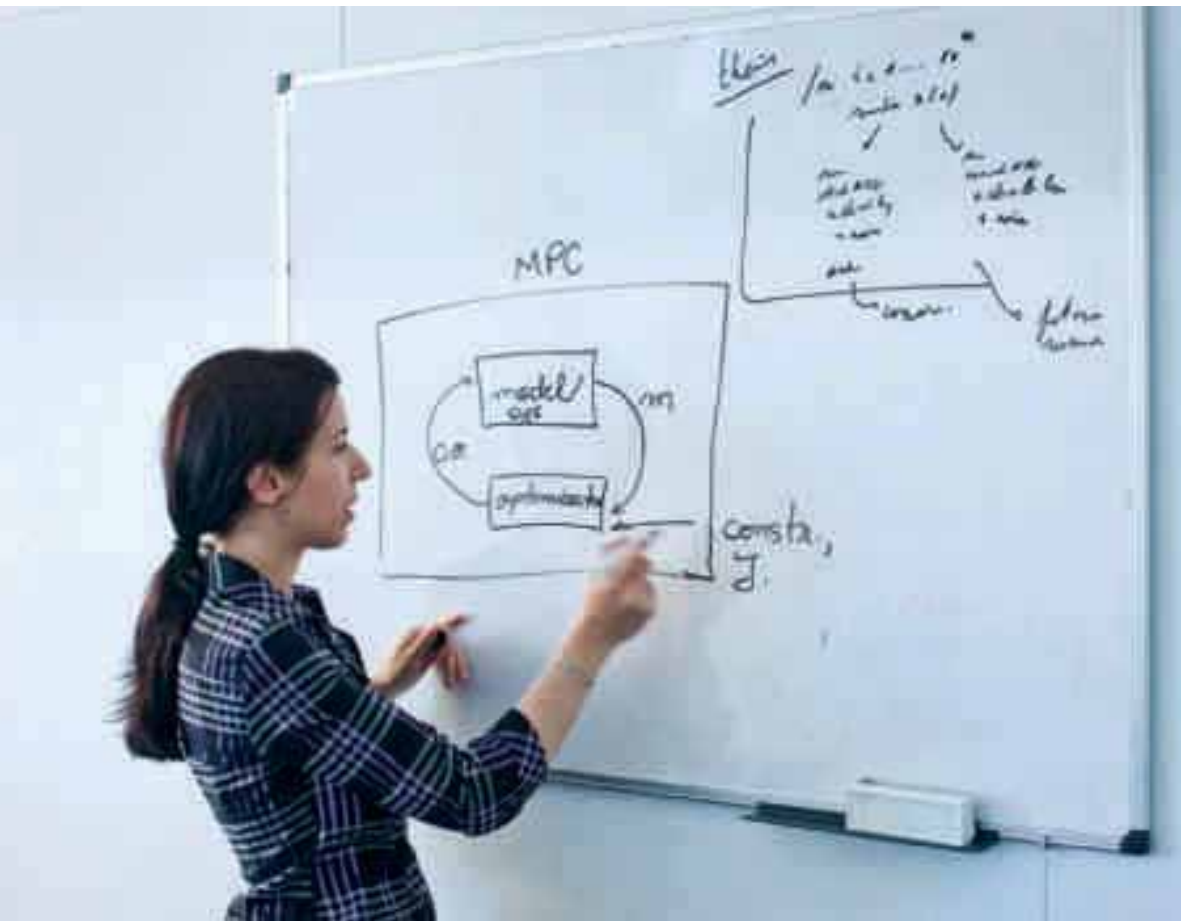
kandidaat: dr. Alina Tarău

Het promotieonderzoek van Alina Tarău is gefinancierd binnen de Vernieuwingsimpuls VIDI.

"IK WILDE EEN SYSTEMATISCHE EN GESTRUCTUREERDE AANPAK ONTWIKKELEN"

Alina Tarău (geboren in 1981 te Tecuci, Roemenië) wist al tijdens de laatste jaren van de middelbare school dat ze het moeilijkste onderwerp wilde studeren dat er bestaat. Voor haar was dat de meet- en regeltechniek: een vakgebied op het snijvlak van wis- kunde, informatica en natuurkunde. Ze ging naar de Universiteit van Boekarest, studeerde daar vijf jaar met succes, en solliciteerde daarna voor een promotieplek aan de TU Delft. "Van vrienden wist ik dat het 'Delft Center for Systems and Control' erg goed is. Ik wilde niet alleen hoogstaand wetenschappelijk werk doen, maar ook dicht bij de praktijk blijven."

Haar eerste taak werd te kijken hoe state-of-the-art post-sorteercentra, die zijn uitgerust met geautomatiseerde sorteermachines, zich laten optimaliseren. Globaal gezien bestaan die sorteermachines uit twee delen: een als een soort carrousel draaiend bovenstuk, waarop alle poststukken liggen. En een onderstuk bestaande uit allemaal bakken waarin de gesorteerde brieven worden gedeponerd op basis van de postcode. Het doel is om in minder tijd meer tijdschriften, catalogi en andere in plastic verpakte poststukken te sorteren. Dat is een optimalisatieprobleem, waarbij het er vooral om gaat, de snelheid waarmee de machine de poststukken rondraait, uit te rekenen, en een goede balans te vinden



tussen de rekentijd en de maximaal haalbare doorvoersnelheid. Tarău stelde een model op, en berekende wat de optimale snelheid zou moeten zijn om een maximale verwerkingsnelheid te bereiken. “Ik heb bij deze zogenaamde ‘Model Predictive Control’ gekeken naar verschillende varianten: wat gebeurt er als de machine met constante snelheid roteert, en de tijdsintervallen voor het sorteren variabele lengte hebben? En wat is het gedrag als zowel de roteersnelheid en de tijdsintervallen constant zijn?” Daarna werd er gekeken naar de invloed van de hoeveelheid feeders, hun positie, en de snelheid van het roterende systeem. De simulatiere resultaten lieten zien dat er een optimum is aan feeders en dat de belangrijkste factor voor de efficiëntie van de machine, de snelheid is waarmee de poststukken worden gerooteerd. Uit de simulatie bleek, dat de systemen in theorie 20 procent sneller konden worden, met een slimmer algoritme.

Optimale route

Vergelijkbare problemen treden op in moderne bagage-afhandelingssystemen op grote luchthavens. De koffers worden daarbij getransporteerd op een netwerk van transportbanden. Daarbij moet rekening worden gehouden met een variabele stroom aan bagagestukken, de tijdsplanning, het plannen van de beschikbare middelen, de routekeuze, het aansturen van de overgang tussen verschillende vervoersmiddelen en het voorkomen van opstoppingen. Tegelijkertijd is een optimale doorstroom- en verwerkingstijd het doel, zonder dat de koffers beschadigd raken.

In het derde jaar ging ze nog meer gedetailleerd naar het routeren in de bagage-afhandelingssystemen kijken. “In deze studie keek ik vooral naar de vraag: hoe kun je de bagage zo effectief mogelijk door het netwerk transporteren?” Het gaat er daarbij om, voor ieder bagagestuk uit te rekenen, welke route het efficiëntst is, zodat

het op een bepaald tijdstip het eindpunt bereikt. Daarbij verschilt de hoeveelheid bagage van moment tot moment, afhankelijk van externe factoren zoals het jaargetijde, tijdstip van de dag, vliegtuigtype aan de gate en het aantal passagiers.

“In de simulatie kun je alle parameters veranderen, en een optimale instelling vinden. Het bepalen van de optimale route van bagage is een niet-lineair probleem, waarbij de rekentijd om het op te lossen al snel zo hoog wordt, dat het onoplosbaar is. Ik moest dus zoeken naar een alternatieve methode om de complexiteit van het probleem te reduceren. Ik heb het niet-lineaire probleem als een lineair programmeringsprobleem uiteengegaf. Deze methode wordt mixed integer linear programming genoemd. Daarbij kijk je op verschillende hiërarchische lagen naar het systeem, en zoek je optimale oplossingen met efficiënte software-algoritmen.”

Sneller resultaat

Tarău: “Ik wilde een systematische en gestructureerde aanpak ontwikkelen, die voor zoveel mogelijk soorten problemen van toepassing is: voor ieder soort netwerk en ieder soort voorwerp. Daarbij gaat het dan om dingen als kunnen voorspellen waar op ieder moment in de tijd een bagagestuk in het netwerk is. En om heuristische methodes, waarbij je gebruik maakt van voorkennis over het netwerk, om sneller tot resultaat te komen. Ik wilde dat je deze theorie op ieder soort netwerk zou kunnen toepassen.”

Ze ontwikkelde naast de theorie ook de software, die veel sneller is dan de bestaande. “De truc is, dat je in een sorteersysteem een hiërarchische regelstructuur moet aanleggen. Daarbij heb je lokale regelpunten op het lagere niveau in een netwerk; surveillerende regelars op een hoger niveau in het netwerk, en dan een centrale netwerkregelaar, die alle schakelregelaars onder toezicht heeft. Dat maakt het allemaal veel efficiënter.”

Na haar promotie begon Tarău als postdoc aan de TU Eindhoven. Ze werkt nu aan de besturing van precisie-motoren voor elektronenmicroscopen. Het blijkt dat haar theorie ook hier toepasbaar is. “Het gaat erom, vier motoren onderling zo af te regelen, dat ze het beeld van



de microscoop stabiel kunnen houden, ook als dingen door warmte en uitzetting verschuiven. Het spannende hieraan is dat we nu in milliseconden alles moeten berekenen, en niet in seconden. Bovendien komen dezelfde heuristische problemen weer voor.” Tarău hoopt binnenkort voor ASML te kunnen gaan werken. “In R&D natuurlijk, want dat is het enige gebied waarin je algemene theorieën op zoveel verschillende gebieden kunt toepassen.”



Yvonne te Welscher onderzoekt de werking van natamycine

De kleine schimmeldoder

49

kandidaat: dr. Yvonne te Welscher

Het promotieonderzoek van Yvonne te Welscher is gefinancierd binnen het Open Technologieprogramma.

"MET LEVENDE DINGEN WERKEN IS LASTIG, NIET ELK BEESTJE DOET HET-ZELFDE"

Giftig is een relatief begrip. Wie bij het eten van een stukje kaas wat korst meeneemt, loopt kans een lichte dosis natamycine binnen te krijgen. Dat geeft niks. Behalve als je een schimmel bent. Dan is het met je gebeurd.

Het verschil tussen schimmel en mens zit hem in dit geval in een handvol letters. Bij alle levende wezens is in de cellen een belangrijke rol weggelegd voor chemicaliën met de verzamelnaam sterolen. Bij mensen is het cholesterol. Daar heeft natamycine niets mee. Bij schimmels is het ergosterol. Dan ligt het anders. En dat is niet goed voor de schimmel. Vandaar dat er standaard vaak natamycine op de buitenkant van een kaas zit.

Maar hoe komt dat precies? Dat was nog niet bekend, tot Yvonne te Welscher (geboren in 1980 te Nijkerk) zich erover boog in haar promotieonderzoek aan de Universiteit Utrecht. Het onderzoek kwam voort uit het promotieonderzoek van haar eigen promotor, prof.dr. B. de Kruijff, naar de familie van stoffen waar natamycine bij hoort, de polyenen. Daar zitten veel meer schimmeldoders tussen.

Maar De Kruijff had het idee dat natamycine een buitenbeentje was. Het molecuul bestaat uit veel minder atomen.



Dat suggereert dat de manier waarop natamycine schimmelcellen om zeep helpt, misschien een afwijkende is.

Zelf begon Te Welscher haar wetenschappelijke loopbaan helemaal niet met de dringende behoefte om schimmels te bestrijden. Maar een fascinatie met de uitwerking van chemische stoffen op levende wezens was er altijd wel. “Ik begon met scheikunde, ben toen doorgestroomd naar farmacologie, met als hoofdvak toxicologie. Pas door dit onderzoek ben ik bij antibiotica beland.”

Bellen blazen

Hoe de andere polyenen werken, is wel bekend. Ze veroorzaken poriën in het membraan van de cel, waardoor hij leegloopt en doodgaat. De eerste stap was, om na te gaan of dat niet toch ook voor natamycine het geval was. “Ik heb een modelsysteem opgezet met membranen die we zelf maakten in het laboratorium. Dat is heel gemakkelijk, dat gaat met lipiden, stoffen waarvan de moleculen aan de ene kant waterminnend zijn, en aan de andere kant waterafstotend. Gooi je er water op, dan gaan ze vanzelf bolletjes vormen, met de waterminnende kant buiten. Daarbij kun

je stoffen insluiten in die bolletjes. Als de bolletjes lek raken, kun je die stoffen meten.”

Welscher voegde aan die bolletjes wat natamycine toe, en stelde vast dat er van lekkages geen sprake was. “Anders waren we meteen klaar geweest. Maar nu dat niet zo was, zijn we wel gaan kijken op wat voor manier natamycine zich aan die membranen bindt, want dat gebeurt wel. Toen bleek dat het vooral bond aan het ergosterol waar een membraanwand deels uit opgebouwd is. Kennelijk komt het langs die weg toch de cel binnen.”

Het klinkt alsof je dat allemaal in een paar dagen zou kunnen doen, maar zo werkt het niet bij onderzoek. “Nee, daar zijn we een jaar mee bezig geweest, inclusief die binding met ergosterol. Eén proefje zegt niks, je moet het telkens herhalen, ook met andere methodes.”

De volgende opgave was, te ontdekken hoe de dodelijke dans van ergosterol en natamycine er dan wel uitziet. “Daarvoor ga je dan in de literatuur kijken wat ergosterol precies doet in de cel: het speelt een rol bij het fuseren

van membranen, maar ook bij het proces waarmee de cel bepaalde stoffen kan opnemen, de endocytose.”

Endocytose is de truc waarmee een cel zich open kan stellen voor de buitenwereld zonder te lekken. De wand deukt in, steeds verder, totdat er aan de binnenkant een soort zeepbel is ontstaan, die zich aan de buitenkant netjes sluit en dan naar binnen zweeft. Wat in die bel opgesloten zit, was even eerder nog buitenwereld. “Als je een zeepbel blaast, zijn daar ook een soort lipiden bij in het spel, net als in een membraanwand. En net als bij een zeepbel kan een bel een andere ontmoeten: de membranen fuseren en vormen samen een grote bel. Er zijn ook belletjes die zo weer terugreizen naar het membraan om stoffen kwijt te raken.”

Afvalverwerking

Het vermoeden was, dat natamycine die processen verstoort. Of dat zo was, werd deels door Te Welscher onderzocht en deels door Richard van Leeuwen, een promovendus bij het Centraalbureau voor Schimmelcultures. “Hij heeft gekeken naar endocytose, en die werd inderdaad geremd. Ik heb gekeken naar de afvalverwerking in de cel. Die gebeurt in grote membraanbolletjes in de cel, die je gemakkelijk kunt isoleren om er vervolgens testjes mee te doen. Om de methode daarvoor te leren, ben ik drie maanden naar Canada geweest, naar Edmonton. Met die methode kon ik zien of de bolletjes wel of niet met elkaar kunnen versmelten. Als je natamycine eraan toevoegde, lukte dat niet meer. Het remde de fusie van lipiden.

“Wat wel bijzonder was, is dat de remming vrij vroeg in het proces gebeurt, nog voordat de bolletjes elkaar aanraken. Dat is heel apart. Toen dachten we aan eiwitten die ook in het membraan zitten en die de fusie op gang helpen. Daar heb ik naar gekeken door voedingsstoffen die de cel opneemt radioactief te maken en dan waar te nemen of de cellen die voedingsstoffen nog steeds op konden nemen. Mijn baas was daarover sceptisch, maar het was een simpele proef. Ik heb hem opgezet en gedaan, en het bleek zo te zijn: door natamycine toe te voegen, konden de cellen die voedingsstoffen niet meer opnemen, en dat betekende dat de eiwitten die deze opname regelden, niet meer werkten of werden geremd.



De werking van natamycine zit dus waarschijnlijk aan de buitenkant van het membraan. Honderd procent zeker weten we het nog niet, en we weten ook nog niet wat dan precies de rol is van de ergosterolen. Wat dat betreft is het onderzoek niet af, maar het gevoel dat het helemaal af is, dat heb je eigenlijk nooit.”

Het onderzoek leverde twee artikelen op. “Twee is niet extreem veel, maar ik ben er wel heel trots op. Binnen de biochemie is het lastig om publicaties te krijgen. Bij organische chemie probeer je een reactie, je doet het resultaat in een spectrometer en klaar. Met levende dingen werken is lastiger, er zijn meer controles nodig, niet elk beestje doet hetzelfde.”

Inmiddels werkt Te Welscher in Boston, in het Children's Hospital, aan ander onderzoek. “Het gaat over het gebruik van lipiden bij het transporteren van biologisch actieve stoffen die je een cel in wilt krijgen.” Geen schimmels doodmaken meer dus, wel het onderdeel van de cel waar het proefschrift over ging: “Membranen vind ik echt het allerleukste”.



Colofon

Een uitgave van:



Technologiestichting STW

bezoekadres

**Van Vollenhovenlaan 661
3527 JP Utrecht**

postadres

**Postbus 3021
3502 GA Utrecht**

telefoon

030 6001 297

fax

030 6014 408

e-mail

info@stw.nl

internet

www.stw.nl

interviews

**dr. Sybe Rispens
drs. Bas den Hond**

53

redactie

drs. Mans Kuipers

eindredactie en productie

Astrid van der Stroom, STW

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.



Instrument met op de achtergrond
een tweede manipulator met
instrument. Zie *interview* pagina 10.

