



'We zijn pas net begonnen'

BATAAFSCH GENOOTSCHAP

DER PROEFONDERVINDELIJKE WIJSBEGEERTE

*Bezoek van stadhouder Willem V aan het stoom-
gemaal van Blijdorp op 20 oktober 1790. Foto van een
aquareel door Dirk Langendijk, verloren gegaan bij het
bombardement van Rotterdam, 1940.*







Voorwoord bij het Gedenkboek ter gelegenheid van het 250 jarig jubileum van het Bataafsche Genootschap der Proefondervindelijke Wijsbegeerte

“Het tweehonderdjarig bestaan van het Bataafsche Genootschap der Proefondervindelijke Wijsbegeerte heeft zijn bestuurderen het besluit doen vatten over te gaan tot de uitgave van een gedenkboek, waarin de oorsprong en de lotgevallen van het Genootschap gedurende deze periode worden beschreven.”

Met deze woorden begint vijftig jaar geleden de voorzitter van het college van Directeuren, K. van der Pols, zijn voorwoord van het gedenkboek. Nu, vijftig jaar later zou ik precies dezelfde woorden kunnen gebruiken om dit woord-vooraf in te luiden. Behalve de totstandkoming van dit fraaie boekwerk te benadrukken en allen die hebben bijgedragen bij deze hartelijk te bedanken, wil ik net als K. van der Pols stil staan bij dat gedenkwaardige besluit van Steven Hoogendijk om zijn vermogen aan het Genootschap te schenken en aan het doel dat hij met het genootschap voor ogen had.

Vijftig jaar na het genoemde gedenkboek dwingt mij ook na te denken over de veranderingen in de maatschappij waarin ons genootschap actief is geweest. Beeld u eens in, juni 1969, natuurlijk het jaar dat de eerste mens op de maan stond, ik was toen nog geen 15 jaar oud en heb sindsdien vele spreekbeurten over het Apollo project gehouden. Ook het jaar waarin de Club van Rome werd opgericht; bekend vanwege het rapport “Grenzen aan de Groei”. De ontwikkeling van de techniek leek onbegrensd maar groei kent zijn grenzen was toen het devies.

In het jaar 1969 werden niet alleen over milieu en klimaat heftige discussies gevoerd maar ook over ons onderwijs aan de universiteiten. De bestuursstructuur stond ter discussie en er werd vrijheid van onderwijs geëist. Terwijl het Bataafsche Genootschap zich op de historie concentreerde, was er veel rumoer in de maatschappij, met de Maagdenhuisbezetting als gevolg. Dat er grenzen aan de groei zijn wordt anno 2019 dagelijks ervaren. De (gevolgen van de) klimaatverandering en de bevolkingsgroei domineren de media. Geen enkele technologische ontwikkeling kan tegenwoordig plaatsvinden zonder dat men refereert naar de United Nations Sustainable Development Goals om zich te verantwoorden over de impact voor de samenleving en de planeet aarde.

De introductie van de (thuis)computer, e-mail, internet en smartphone scheppen ongekende mogelijkheden voor verbinding tussen mensen en toegang tot informatie en onderwijs voor vele miljoenen mensen in de wereld. Hoe heeft het genootschap daarvan geprofiteerd en welke rol

speelt zij daarbij in de toekomst?’ vroeg ik mij af. Dan realiseer ik me de titel van dit gedenkboek: ‘We zijn pas net begonnen!’.

Het genootschap houdt haar lezingen, looft prijzen uit voor de beste master-afstudeerrapporten, beste proefschriften en voor baanbrekend wetenschappelijk werk door vooraanstaande wetenschappers. Dat alles voornamelijk rondom het thema Gezondheid en Techniek. Zij organiseert luisterrijke feestjes om de laureaten in het zonnetje te zetten .. that’s it! Levend, maar niet springlevend, als we ons realiseren hoe makkelijk informatie en wetenschappelijke kennis tegenwoordig tot ons komt.

Het genootschap kan behalve bij te dragen aan het ontwikkelen van wetenschappelijke kennis ook een zeer nuttige bijdrage leveren aan het duiden van de informatie die beschikbaar is. Ondanks de enorme technische mogelijkheden van disseminatie van wetenschappelijke kennis blijkt het internet ook aanleiding te geven om desinformatie te ontwikkelen en te verspreiden. Hoewel de stelling van Euclides ‘Wat zonder bewijs beweerd wordt kan ook zonder bewijs ontkend worden’ nog steeds opgeld doet, heeft de wetenschapper ook de ervaring van een roepende in de woestijn wanneer de boodschap ongemakkelijk of ongewenst is. De vaardigheid om beweringen te opponeren, om gaten te vinden in een betoog of wetenschappelijke bewijsvoering speelt de wetenschapper hierbij parten: ‘Zie je wel, de onderzoeker weet het zelf ook niet zeker’. In de twijfel die de wetenschapper tot schoonheid van zijn of haar vak heeft verheven ziet de opponent en populist kans om verwarring te zaaien.

In een tijd waarin ‘alternatieve feiten’ het licht zien en ‘wetenschap ook maar een mening is’, heeft een genootschap zoals het Bataafsch Genootschap een belangrijke rol. Zij beschikt over een netwerk dat gemobiliseerd kan worden om met jonge wetenschappers in discussie te gaan en het belang van proefondervindelijke wijsbegeerte te onderstrepen en te demonstreren. De noodzaak voor wetenschappelijk verantwoorde onderbouwing, bij voorkeur door experimenten, en het opbouwen van kennis door het doen van onderzoek in de fysieke wereld lijkt belangrijker dan ooit. Het respect voor de wetenschap waar S.L. ten Hagen in zijn voorwoord bij het gedenkboek voor het 150-jarig jubileum van het Bataafsch Genootschap over schrijft en de Rotterdamse burgemeester J. Wytens citeert, is vandaag de dag soms ver te zoeken.

De op praktisch bewijs gestoelde beweringen vinden gelukkig wel hun weg in het onderwijs; d.w.z. in de didactiek is er een groeiende behoefte aan ‘evidence based education’, in navolging van ‘evidence based medicine’. Zowel op de TU Delft als bij het Erasmus Medisch Centrum wordt deze zienswijze breed gesteund, al tekent de schaal waarop getest wordt soms schril af ten opzichte van de praktijktoepassing.

J.M. Dirken besteedt in zijn voorwoord bij het gedenkboek in 1994 ter gelegenheid van het 225 jarig bestaan, aandacht aan de te overbruggen periode tot het 250 jarig bestaan: ‘Naar het 250 jarig bestaan in 2019’. Welnu, daar zijn we in goede gezondheid aangeland en is het tijd om de wijze adviezen van Dirken nog eens na te lopen.

Dirken waarschuwt dat conservatisme geen garantie is voor overleving en wil dat het Bataafsch Genootschap nadenkt over haar Identiteit, Bestuurbaarheid, en Maatschappelijke dienstverle-

ning. Haar Identiteit komt volgens Dirken niet alleen uit de Rotterdamse regio maar ook voor een belangrijk deel uit de Delftse regio. Tegenwoordig is er nauwelijks sprake van twee regio's, zo innig zijn ze verbonden en dit geldt ook voor de geïnteresseerden: TU Delft en EMC zijn sterke samenwerkingsverbanden aangegaan.

Tenslotte de verjonging die ook door Dirken wordt aangestipt. Verjonging is een belangrijke ingrediënt voor ouder worden en overleven stelde hij. Het is geen geheim dat de gemiddelde leeftijd onder de geïnteresseerden geen goede afspiegeling is van die van de onderzoekers in de genoemde regio. Het bestuur wenst deze afstand te verkleinen en daarmee ook de bestuurbaarheid te vergroten; niet alleen door interesse bij jongere generaties te wekken voor haar lezingen maar ook door hen uit te nodigen om met voorstellen te komen die hen interesseren. Vooral vanuit de getalenteerde studenten en young professionals verwacht het bestuur een nieuwe impuls. Maatschappelijke dienstverlening wordt, zoals Dirken in 1994 al heeft opgemerkt, als een belangrijke taak van het Bataafsche Genootschap beschouwd. Tenslotte de opdracht 'Door bevordering en volmaakting der Proefondervindelijke Wijsbegeerte nuttig te zijn aan het Menschdom, en bijzonderlijk aan het Vaderland...'. Dat houdt onder andere in dat het Genootschap meer verwacht wordt dan alleen lezingen, prijsvragen en prijsuitreikingen te organiseren. Hier ligt een uitdaging die het bestuur graag met geïnteresseerden, inclusief de jongere generaties, wil verkennen. Evenals 100, 50, en 25 jaar geleden heeft het bestuur besloten om een boekwerk uit te geven dat eer betuigt aan het initiatief van Steven Hoogendijk in 1769 om toepassing van resultaten van wetenschappelijk onderzoek in de techniek, industrie, landbouw en zeevaart te bevorderen. In het boek wordt een belangrijk gebeurtenis voor het Bataafsche Genootschap in de afgelopen 25 jaar beschreven, namelijk de plaatsing van een gedenkplaat in het nieuwe metrostation Blijdorp in Rotterdam, nadat aldaar de funderingen van het 18de -eeuwse stoomgemaal in de polder Blijdorp werden opgegraven ten behoeve van onderzoek en archivering.

Daarnaast bevat het boek een selectie van de prijsvragen die in het verleden zijn uitgeschreven. Het bestuur is veel dank verschuldigd aan D. van Halem en J. Hofland die de traditie van prijsvragen voortzetten door het voorstel aan te nemen een prijsvraag te formuleren en uit te schrijven ter gelegenheid van het 250 jarig bestaan. Deze prijsvraag luidt: 'Hoe kan de verbinding tussen de wetenschapper en het publiek op proefondervindelijke wijze verbeterd worden?'. Een zeer actueel thema wat tot een flink aantal inzendingen heeft geleid waarvan er drie tijdens de viering van haar 250-jarig jubileum op 7 juni 2019 in het zonnetje zullen worden gezet. De favoriete inzending ontvangt € 10.000 waarmee een antwoord op de prijsvraag gevonden kan gaan worden.

Naast een opgave van corresponderende leden bevat het boekwerk verslagen van 18 interviews met vooraanstaande onderzoekers, geïnteresseerden van het Bataafsche Genootschap. Het bestuur is dankbaar voor hun bijdragen. De verhalen geven een mooi beeld van het belang van het vakgebied voor onze maatschappij en de proefondervindelijke wijsbegeerte.

Peter A. Wieringa
President Directeur

*Het stoomgemaal gezien vanuit de
polder Blijdorp. Potloodtekening in
een album door Gerrit Groenewegen,
1791*



Inhoud

Voorwoord	5
Inleiding	11
Jubileumprijsvraag	18
Selectie Prijsvragen	20
Corresponderende leden	22
Interviews	34
Rob Benner	36
Nicolaas Bom	48
Johan Frijns	56
Hans Galjaard	64
Teun van Gelder	74
Felix Hol	82
Maaïke Kroon	92
Hans Mooij	98
Fokko Mulder	104
Ab Osterhaus	110
Ton van der Steen	120
Huug Tilanus	126
Margreet Vos	132
Han Vrijling	142
Kees Vuik	150
Flora de Waard-van der Spek	158
Claire Wyman	164
Miro Zeman	170
ISHA eregalerij	180
Historische bestuurslijst	182
Colofon	196

*Het stoomgemaal van Blijdorp, met
de hand ingekleurde gravure door
Suzanna Evans, naar een tekening
door Johannes Prey, ca. 1790*



Al 250 jaar voornaam en praktisch



Het Bataafsch Genootschap, dat 250 jaar geleden werd opgericht, is altijd een voornaam maar ook praktisch gezelschap geweest. De oprichting op 3 juni 1769 diende een heel praktisch doel: de voorbereiding van de bouw van een stoomgemaal in Rotterdam om de overlast van hoogwater in de stad tegen te gaan.

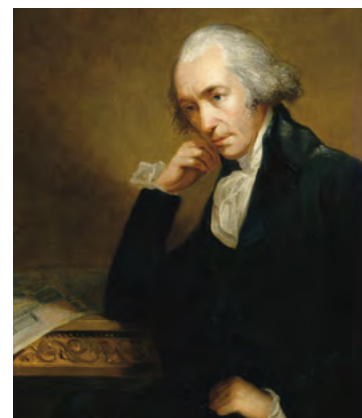
Het zou het eerste stoomgemaal in Nederland worden. Het octrooi van James Watt op de stoommachine dateert uit hetzelfde jaar. De initiatiefnemer van het Bataafsch Genootschap der Proefondervindelijke Wijsbegeerte was de horlogemaker en Rotterdamse stadsbouwmeester Steven Hoogendijk (1698-1788). De andere oprichters waren twee medici: de medicus en vertegenwoordiger van de Verlichting Lambertus Bicker (1732-1801) en de heelmeester Marinus Schouten (1725-1779).



Als stadsbouwmeester was Hoogendijk al vanaf 1742 betrokken bij het windgemaal aan de Oostpoort waardoor hij bekend was met de problemen van hoog water bij weinig wind. Toen hij las over een 'vuurmachine' die onafhankelijk van het weer arbeid kon leveren stond zijn besluit vast: vuur was een veel betrouwbaarder energiebron dan wind. De Verhandelingen (waarin activiteiten en bevindingen van het Genootschap vastgelegd worden) melden 'De Vuur- of Stoom-Machine is buiten tegenspraak eene der konstigste en tevens eene der nuttigste Werktuigen, die het menschelyk vernuft immer heeft uitgedagt.' Lambertus Bicker had berekend dat een 'vuurmachine' vier watermolens kon vervangen, maar omdat het maar 1 op de 10 dagen voldoende waait concludeerde hij in een anoniem boekje dat '1 Vuur-Machine tegen 40 Watermolens in ons Land werken kan.' Daarbij wees Bicker ook op de volksgezondheid. Doorstroming van de grachten, en aanvoer van vers water door de vuurmachines kan veel ziekten voorkomen.

Het Genootschap koesterde destijds terecht hoge verwachtingen ten aanzien van de stoommachine. Toch zal het de lezer niet ontgaan dat de samenleving 250 jaar later de andere kant op beweegt en energie uit vuur, fossiele brandstoffen zeggen we nu, weer inruilt tegen energie uit wind (en zon).

Aan vastberadenheid heeft het Hoogendijk en zijn mededirecteuren nooit ontbroken. Ruim dertig jaar streden zij voor een stoomgemaal. Toen in oktober 1777 het eerste Nederlandse stoomgemaal met een Newcomen stoommachine aan de Oostpoort niet goed werkte vanwege ondeugdelijke houten pompen schreef het Bataafsch Genootschap een prijsvraag uit tot verbetering van het pompenstelsel. Het uitschrijven van een prijsvraag was toen een vrij gebruikelijk middel om



▲ *Portret van James Watt door Carl Frederik van Breda, olieverf op doek, 1792*

onderzoek te sturen, en het Bataafsch Genootschap heeft er in totaal 267 uitgeschreven. Er volgde tien jaar later, in 1786, een tweede gemaal, gefinancierd door de inmiddels hoogbejaarde Hoogendijk en gebouwd onder leiding van de bevriende Rotterdamse regent Jan Daniël Huichelbos van Liender, tevens directielid van het Bataafsch Genootschap. Het gemaal aan de rand van de polder Blijdorp werd uitgerust met een andere stoommachine, dit keer naar ontwerp van James Watt, en een grote ijzeren pomp. Het 'Keezending' werd in september 1787 in werking gesteld. De naam verwijst naar de patriotten ('Keezen') die de democratie aanhingen tegenover de prinsgezinden die de absolutistische stadhouder Willem V bleven steunen. Een week na de oplevering van het gemaal zag Hoogendijk zijn droom verwezenlijkt. Het Blijdorpse gemaal voerde meer dan 40 kubieke meter water per minuut ruim twee meter omhoog, de Schie in. Dat was ruim twee keer meer dan een grote windmolen bij flinke wind presteerde.

De fundamenteën van dit eerste succesvolle stoomgemaal in Nederland kwamen ruim twee eeuwen later bij de aanleg van metrostation Blijdorp weer tevoorschijn. In het metrostation zijn vier plaquettes aangebracht die het verhaal van de archeologische vondst vertellen.

In het jaar na de oplevering van het gemaal in Blijdorp, stierf Steven Hoogendijk op 90-jarige leeftijd. De welgestelde vrijgezel liet een kapitaal van 200.000 gulden na aan het Bataafsch Genootschap dat de rente van de legaten diende te besteden aan het oogmerk van het genootschap: 'door de bevordering en volmaakinge der Proefondervindelijke Wijsbegeerte nuttig te zijn aan het Menschdom, en bijzonder aan het Vaderland', aldus Plan en Grondwetten uit 1788, Hoogendijks sterfjaar.

Ruim een jaar later werd de wetenschappelijke wereld op de hoogte gesteld van het bestaan van het Bataafsch Genootschap, dat als doel had 'Ondervindelyke Konsten en Fabryken' te ondersteunen. Als vakgebieden werden weg- en waterbouwkunde genoemd, met daarnaast ook natuurkunde, scheikunde, natuurlijke historie, kruidkunde, anatomie en praktische genees- en heelkunde. Astronomie was voor het praktisch ingestelde Genootschap alleen interessant als



Baksteen uit de opgegraven fundering van het gemaal.

De houten funderingsvloer na het verwijderen van het metselwerk.



De funderingen van de 18de-eeuwse stoomgemaal van Blijdorp vanuit het zuidwesten (opgraving 2004)





navigatiemiddel voor de scheepvaart. De meer dan 267 prijsvragen die op deze terreinen werden uitgeschreven waren behalve praktisch van aard ook vaak gericht op het nut van de stad Rotterdam. Dat was geheel in lijn met het streven van Steven Hoogendijk die volgens het levensbericht van de hand van mededirecteur Lambertus Bicker ernaar streefde om 'door zijne verkregen kundigheden het geluk zijner evenmenschen, den welvaart van zijn Vaderland, en bijzonder van zijne Geboortestad te bevorderen.' Als voorbeeld kan prijsvraag nummer 1 uit 1770 dienen die vraagt naar de beste manier om overtollig rivierwater veilig af te voeren en tegelijkertijd de rivieren in zuidwest-Nederland bevaarbaar te houden. Hoewel de beantwoording van zo'n vraag een jaar in beslag kon nemen, maakte de inzender bij toekenning van de erepenning een goede start van een wetenschappelijke carrière. Van de 80 prijswinnaars werd 70% hoogleraar, ontdekte medisch-historicus Mart van Lieburg.

Wie de prijsvragen in chronologische volgorde doorbladert -een selectie is in dit boek opgenomen- ziet de maatschappelijke problemen uit die tijd de revue passeren: droogmaking, tropische ziekten, bierbrouwen, zeesluizen, drinkwatervoorziening, bloedtransfusie, milieuvervuiling door zeeschepen, en stokkend verkeer in de binnenstad.

Toch loopt tegen het eind van de 19e eeuw het rendement van de prijsvragen terug. Er komen steeds minder inzendingen binnen. De (voorlopig) laatste vraag stamt uit 1980. Hij ging over stoommachines, waarmee de glorie van het Genootschap immers ooit begonnen was. Maar toen er slechts één inzending op volgde, stierf het prijsvrageninstituut een stille dood.

▲ *Het stoomgemaal van Blijdorp, anonieme aquarel, toegeschreven aan Dirk Langendijk, ca. 1790. Afgebeeld zijn van links naar rechts: de loods en het gemaal met de schoorsteen, de stookruimte met daarboven de bolle ketel, de machineruimte met het rieten puntdak en de overkapping van de hefbalk aan de oostzijde.*

►
Een ingekleurde prent uit ca. 1760 toont de Beurs, die in 1736 werd geopend. Daar heeft het Bataafsch Genootschap van de oprichting tot aan mei 1940 zijn bijeenkomsten gehouden.



▲
Portret van Matthew Boulton, mezzotint door Samuel William Reynolds naar een portret door Carl Frederik van Breda



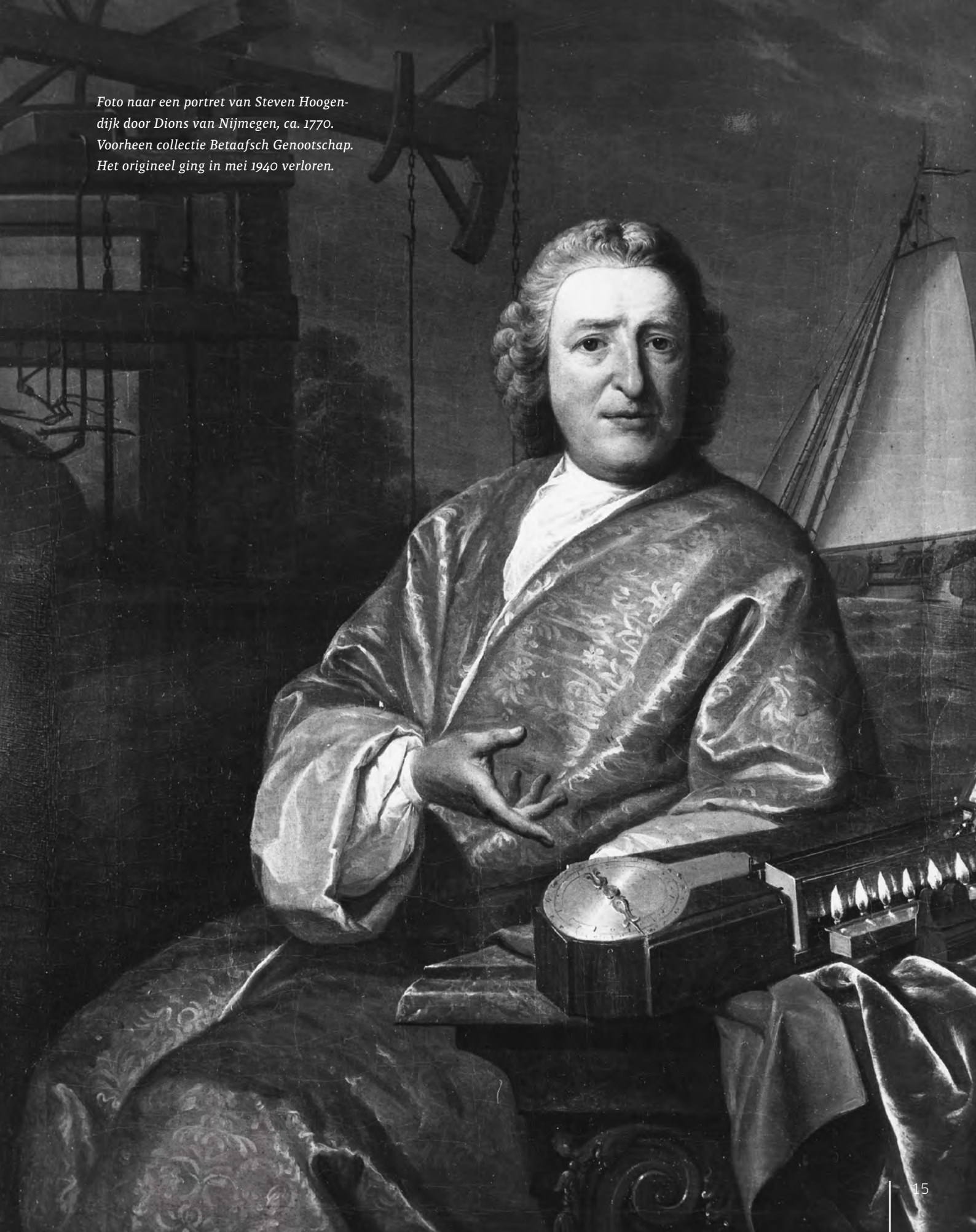
▲
Foto naar een portret van Jan Daniël Huichelbos van Liender (1732-1809).



In plaats van wetenschappelijk onderzoek te willen sturen met prijsvragen, een rol die na de Tweede Wereldoorlog werd ingevuld door wetenschapsfinanciers als Technologiestichting STW, de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek NWO, en later de European Research Council (ERC), nam het Bataafsch Genootschap genoegen met het belonen van onderzoek dat in lijn lag met de eigen praktische en welvaartsbevorderende doelstelling. Het toekennen van prijzen voor belangrijke verhandelingen en uitvindingen was vanaf het begin een van de zes middelen om de doelstellingen van het Genootschap te verwezenlijken. Maar vanaf het midden van de 70-er jaren van de vorige eeuw werd de beloning van afgerond onderzoek de belangrijkste activiteit, naast het uitgeven van de Verhandelingen en het organiseren van de vijf tot zes vergaderingen per jaar in het Rotterdamse stadhuis en de tweejaarlijkse algemene ledenvergadering.

Het Genootschap was tijdens de wederopbouw nauw betrokken bij de vestiging van een universiteit in Rotterdam. Toen in 1966 de Medische Faculteit Rotterdam, vanaf 1973 onderdeel van de Erasmus Universiteit, geopend werd, stelde het Genootschap voor de eerstkomende vijf jaar een prijs in van twee maal 2.000 gulden voor studenten die de beste resultaten hadden bereikt. In 1972 kreeg dat initiatief een vervolg in de vorm van de tweejaarlijkse Steven Hoogendijkprijs, bestaand uit een geldbedrag van 4.000 gulden, een gedenkpenning en een oorkonde, die twee jaar later voor het eerst werd toegekend. De Steven Hoogendijkprijs was een beloning voor een bijzondere wetenschappelijke prestatie op het gebied van de proefondervindelijke wijsbegeerte met een bijzonder belang of een bijzondere waarde voor Rotterdam. In praktijk was het een prijs voor het – naar de mening van de Directeuren – beste proefschrift aan de EUR. Vanaf 1982 werden er ook promovendi van de Technische Hogeschool Delft (later TU Delft) voorgedragen. Het reglement werd aangepast zodat iedere twee jaar twee Steven Hoogendijkprijzen van 3.000 gulden werden uitgereikt aan een promovendus uit Rotterdam en een uit Delft.

Foto naar een portret van Steven Hoogendijk door Dions van Nijmegen, ca. 1770.
Voorheen collectie Betaafsch Genootschap.
Het origineel ging in mei 1940 verloren.





Daarnaast werd begin jaren '90 de Studieprij ingesteld voor de beste afstudeerders uit Rotterdam en Delft. Ir. Timmers ontving die prijs in 1994 voor het eerst. Dat gebeurde tijdens een reguliere bijeenkomst van het Genootschap waar de laureaat een praatje hield over zijn afstudeerwerk. Vanaf 1998 werd de uitreiking van de jaarlijkse Studieprij verplaatst naar de tweejaarlijkse ALV waardoor er een feestelijk prijzenfestival ontstond: twee promovendi die de Steven Hoogendijk-prijs in ontvangst mochten nemen en vier afstudeerders die een Studieprij ontvingen. Alleen was het in de tussenliggende jaren wat tam met alleen de reguliere bijeenkomsten voor lezingen in het Rotterdamse stadhuis. Daarin kwam verandering met de toekenning van de International Steven Hoogendijk Award (ISHA) die voor het eerst in 2001 werd uitgereikt. Oorspronkelijk ging het om 15.000 euro, een medaille en onkostenvergoeding. Later is het prijzengeld verlaagd naar 10.000 euro, en werd het ritme tweejaarlijks. De eerste drie prijzen werden om de drie jaar toegekend (2001, 2004, 2007), daarna werd de ISHA op allen oneven jaren uitgereikt.

De aanleiding voor de internationale prijs was dat het Bataafsch Genootschap een beetje een geheim genootschap was geworden voor Delftse en Rotterdamse hoogleraren. Voor de oorlog was het Genootschap nog een begrip voor de gegoede burgerij in Rotterdam waar men elkaar trof en een voordracht hoorde over de laatste ontwikkelingen in de wetenschap. Daarmee vergeleken was het Genootschap aan het eind van de eeuw ondanks een ledenlijst met 400 namen een gesloten gezelschap geworden. De Directeuren wilden meer naar buiten treden en hoopten dat de toekenning van een aanzienlijke prijs aan een internationaal vermaarde onderzoeker de belangstelling van de pers zou wekken.



Bij de toekenning van de eerste ISHA (2001) liep echter alles anders. De internationale experts op het aangewezen vakgebied ultrageluid en echoscopie bleken namelijk in Nederland te wonen (professor Klaas Bom, Erasmus MC en ir. Jan Somer, Universiteit Maastricht). De jury nodigde daarnaast professor David Sahn (Oregon Health & Science University) uit. Er werden twee extra medailles gemaakt, het prijzengeld werd eerlijk verdeeld, maar de pers bleef weg. Niettemin heeft de toekenning van de ISHA een vast plek gekregen op de kalender van het Bataafsch Genootschap. Een lijst met winnaars is elders (*zie pagina 180*) in dit boek opgenomen.

▲ *Eind 2009, het station in aanbouw. De tentoonstellingspanelen over het gemaal zijn net geplaatst.*

Het Bataafsch Genootschap heeft zich altijd aangepast aan de veranderende omstandigheden. Met behulp van prijsvragen heeft het Genootschap lang de aandacht gericht op brandende kwesties uit de industrialiserende samenleving. En toen de prijsvraag geen effectief middel meer bleek, koos het Genootschap voor het onderscheiden van bijzonder wetenschappelijk werk. Nu, in tijden van alternatieve waarheden, nepnieuws, twittertrollen en vaccinatieweigering, doet het Genootschap een stap vooruit, en staat pal voor empirische wetenschap en techniek. Daartoe grijpt het voorname Genootschap terug op het middel van de prijsvraag die dit keer niet gaat over een wetenschappelijke kwestie maar over de communicatie van wetenschappelijke bevindingen naar een breed publiek. Daarmee stelt het 250-jarige Genootschap zich in het brandpunt van de hoogst actuele discussies over de waarde van de wetenschap, open-access publicaties, en het maatschappelijk belang van betrouwbare informatievoorziening.



Hoe kan de **verbinding** de
en het **publiek** op
verbeterd

www.bataafschgenootschap.nl

Jubileumprijsvraag



250
JAAR
1769 - 2019

tussen
wetenschapper
proefondervindelijke wijze
worden?

Prijsvragen

Een jaar na het overlijden van de oprichter Steven Hoogendijk, in 1789, werd de wetenschappelijke wereld op de hoogte gesteld van het bestaan van het Bataafsch Genootschap, dat als doel had 'Ondervindelyke Konsten en Fabryken' te ondersteunen met de nalatenschap van Hoogendijk. Onderwerpen van onderzoek werden kenbaar gemaakt door middel van prijsvragen.

Een selectie door de jaren heen:

PRIJSVRAAG

1770

Welk is het bekwaamste Middel om door het afleiden van het overtollige Bovenwater, bij eene opene Rivier, de Dijken langs de Lek en Waal, en vooral de Noorder-Lek-Dijk boven Dams, voor Doorbraaken te bevrijden, en het Water langs de nieuwe Maas voor bij den Briel naar Zee af te brengen, zoodanig dat de eerstgemelde Rivieren voor Schepen, die 4 of 5 voeten diep gaan, bevaarbaar blijven?

PRIJSVRAAG

1779

Welken invloed heeft de Natuurlijke Elektriciteit en derzelver verschillende verdeeling in onzen Dampkring op gezonde en ziekelijke Lighamen? In welke ongesteldheden en ziekten is de kunstige Elektriciteit dienstig tot genezing of verlichting? Op wat wijze werkt zij tot dat einde? En welke is de beste manier, om 'er zich met dat oogmerk van te bedienen?

PRIJSVRAAG

1781

Welke zijn de beste Werktuigen tot gemak van doove en hardhoorende Menschen? Zijn 'er ook eenige vaste regels, die men zoude kunnen volgen, zoo wel in het vervaardigen als in het gebruik derzelven?

Welke is de aart van de verschillende schadelijke en verstikkende Uitdampingen van Moerasschen, Secreten, Riolen, Gast- of Zieken- en Gevangenhuizen, Mijnen, Putten, Graven, Wijn- en Bierkelders, Doove Koolen, enz.? En welke zijn de beste middelen en tegengiften om de schadelijkheit dier Uitdampingen, naar haren verschillenden aart, te verbeteren en de verstikten te redden?

Welke zijn de oorzaken van het Beslag op de tong? Welke zijn deszelfs verscheidenheden? In hoe verre is het een kenmerk van den onderscheiden aart, en de oorzaken der verschillende ziekten? Wat grond geeft het den Geneesheer tot het maaken van eene goede voorzegging; en welke aanwijzingen verschaft het hem in het behandelen dier ziekten?

*Welke zijn de gewoone ongesteldheden of ziekten der Europeaanen, welke, eenen tijd lang in de Oost-Indiën gewoond hebbende en in Europa terug komende, doorgaans medebrengeu of krijgen?
Welke zijn derzelveu oorzaken? En de beste middelen, om hun daar tegen te behoeden en te herstellen?*

Corresponderende Leden

Wetenschappelijke ontdekkingen of grensverleggend onderzoek in de geneeskunde worden in onze tijd kenbaar gemaakt door een publicatie in *The Lancet* of in het *New England Journal of Medicine*. Voor de natuurwetenschappen zijn tijdschriften als *Nature* en *Science* de plek voor publicatie. De technici kunnen bij terecht bij uitgeverijen als Elsevier en Springer terwijl voor de elektro-techniek de *Transactions* van de IEEE het platform zijn voor kennisuitwisseling op het vakgebied.

Wetenschap is gebaat bij kennisuitwisseling en in de huidige tijd geeft het internet daar een extra dimensie aan. Maar hoe ging dat vroeger toen in de 17e en 18e eeuw ons wereldbeeld gevormd werd en de wiskunde zich ontwikkelde tot een krachtig stuk gereedschap bij de wetenschapsbeoefening? Een belangrijke rol was toen weggelegd voor de wetenschappelijke genootschappen. In 1660 werd in Londen het eerste genootschap opgericht: *The Royal Society*, met Sir Isaac Newton als de eerste voorzitter. Niet lang daarna volgde Frankrijk waar in 1666 door Lodewijk XIV de *Académie* werd gesticht. Nederland volgde in 1752 met de oprichting van de Hollandsche Maatschappij der Wetenschappen in Haarlem en in 1769 met de oprichting van het Bataafsch Genootschap der Proefondervindelijke Wijsbegeerte in Rotterdam. Wie in die tijd in de wetenschap iets voorstelde was lid van zo'n genootschap. Als gewoon lid of, als de afstand tot de plaatst van vergadering te groot was, als corresponderend lid. Grote wetenschappelijke ontdekkingen werden vaak door middel van een brief aan de secretaris van het genootschap wereldkundig gemaakt. Zo ontving Sir Joseph Banks in zijn hoedanigheid van secretaris van *The Royal Society* op een mooie voorjaarsdag in 1800 een in het Frans geschreven brief uit Como in Italië. De afzender was Alessandro Volta en hij beschreef in zijn brief het werkingsprincipe van de door hem uitgevonden zuil van Volta, de eerste batterij.



De zuil van Volta,
de eerste batterij



Adreszijde van een brief van
Huichelbos van Liender aan
James Watt, 1786.

Dat het Bataafsch Genootschap een spil vormde maakt de namenlijst van de corresponderende leden wel duidelijk.

1770	Carl Linnaeus (<i>arts, plantkundige, zoöloog en geoloog</i>)
1771	Benjamin Franklin (<i>onderzoeker elektriciteit en diplomaat</i>)
1773	Sir Joseph Banks (<i>botanicus en secretaris van The Royal Society</i>)
1787	James Watt (<i>ingenieur en uitvinder van de stoommachine</i>)
1787	Lazzaro Spallanzani (<i>bioloog, onderzoek naar lichaamsfuncties en dierlijke voortplanting</i>)
1796	Heinrich Lenz (<i>natuurkundige, wet van Lenz</i>)
1837	Antoine Lipkens (<i>uitvinder van de optische telegraaf</i>)
1852	Michael Faraday (<i>elektromagnetisme, werd in 1824 Fellow of The Royal Society</i>)
1852	Sir John Herschel (<i>wiskundige en astronoom, zoon van William Herschel de ontdekker van Uranus</i>)
1852	Robert Stephenson (<i>civiel ingenieur, ontwerper van bruggen en tunnels, zoon van George Stephenson, de uitvinder van de stoomlocomotief</i>)
1858	Léon Foucault (<i>wervelstromen en metingen van de lichtsnelheid</i>)
1858	Louis Pasteur (<i>vaccin tegen hondsdolheid en bedenker pasteurisatietechniek</i>)
1858	Sir George Stokes (<i>wiskundige, bijdrage aan de vloeistofmechanica, stelling van Stokes en de Navier-Stokes vergelijkingen</i>)
1861	Robert Bunsen (<i>Chemicus en bekend van de bunsenbrander</i>)
1861	Gustav Kirchhoff (<i>natuurkundige wetten op het gebied der elektrotechniek, spectroscopie en straling</i>)
1865	Antoine Lissajous (<i>wiskundige naar wie Lissajous figuren vernoemd zijn</i>)
1867	Hermann von Helmholtz (<i>medicus en natuurkundige, wet van behoud van energie</i>)
1890	William Thomson lord Kelvin (<i>natuurkundige, werk op het gebied van de thermodynamica</i>)
1890	Heinrich Hertz (<i>ontdekker van de radiogolven</i>)
1890	Dimitri Mendeleieff (<i>grondlegger van het huidige periodieke systeem</i>)
1899	Wilhelm Röntgen (<i>ontdekker röntgenstraling, 1901 eerste nobelprijs voor natuurkunde</i>)
1901	Henri Becquerel (<i>ontdekker van de radioactiviteit, 1903 nobelprijs voor natuurkunde</i>)
1904	Sir Joseph J. Thomson (<i>ontdekker van het elektron, 1906 nobelprijs voor natuurkunde</i>)
1904	John Strutt lord Raleigh (<i>natuurkundige, geluid en optica, 1904 nobelprijs voor natuurkunde</i>)
1904	Maria Curie-Sklodowska (<i>ontdekster van de radioactiviteit, 1903 nobelprijs voor natuurkunde en in 1911 nobelprijs voor scheikunde</i>)
1904	Pierre Curie (<i>ontdekker van de radioactiviteit, 1903 nobelprijs voor natuurkunde</i>)
1914	Paul Ehrenfest (<i>natuurkundige, opvolger van Lorentz in Leiden</i>)
1919	Sir Ernst Rutherford (<i>grondlegger kernfysica, 1908 nobelprijs voor scheikunde</i>)
1919	Albert Einstein (<i>speciale en algemene relativiteitstheorie, 1921 nobelprijs voor natuurkunde</i>)
1919	Robert Millikan (<i>bepaling van de lading van een elektron, 1923 nobelprijs voor natuurkunde</i>)
1919	Nils Bohr (<i>grondlegger van de atoomfysica, 1922 nobelprijs voor natuurkunde</i>)
1919	Max Planck (<i>grondlegger van de kwantumtheorie, 1918 nobelprijs voor natuurkunde</i>)
1921	Peter Debije (<i>röntgendiffractie, 1936 nobelprijs voor scheikunde</i>)
1937	Marcel Minnaert (<i>bioloog en astrofysicus, hoogleraar en directeur Utrechtse sterrenwacht</i>)

In 1990 hield Prof. Dr. H.A.M. Snelders, hoogleraar in de geschiedenis van de natuurwetenschappen aan de Universiteit van Utrecht, ter gelegenheid van de tweehonderdste sterfdag van Benjamin Franklin, een lezing met als titel:

Benjamin Franklin (1706-1790), Lid-Correspondent van het Bataafsche Genootschap der Proefondervindelijke Wijsbegeerte te Rotterdam (1771)

De lezing beschrijft de oprichting van het Bataafsche Genootschap en doet verslag van het bezoek dat Franklin aan het eind van de achttiende eeuw aan Nederland bracht:

Inleiding

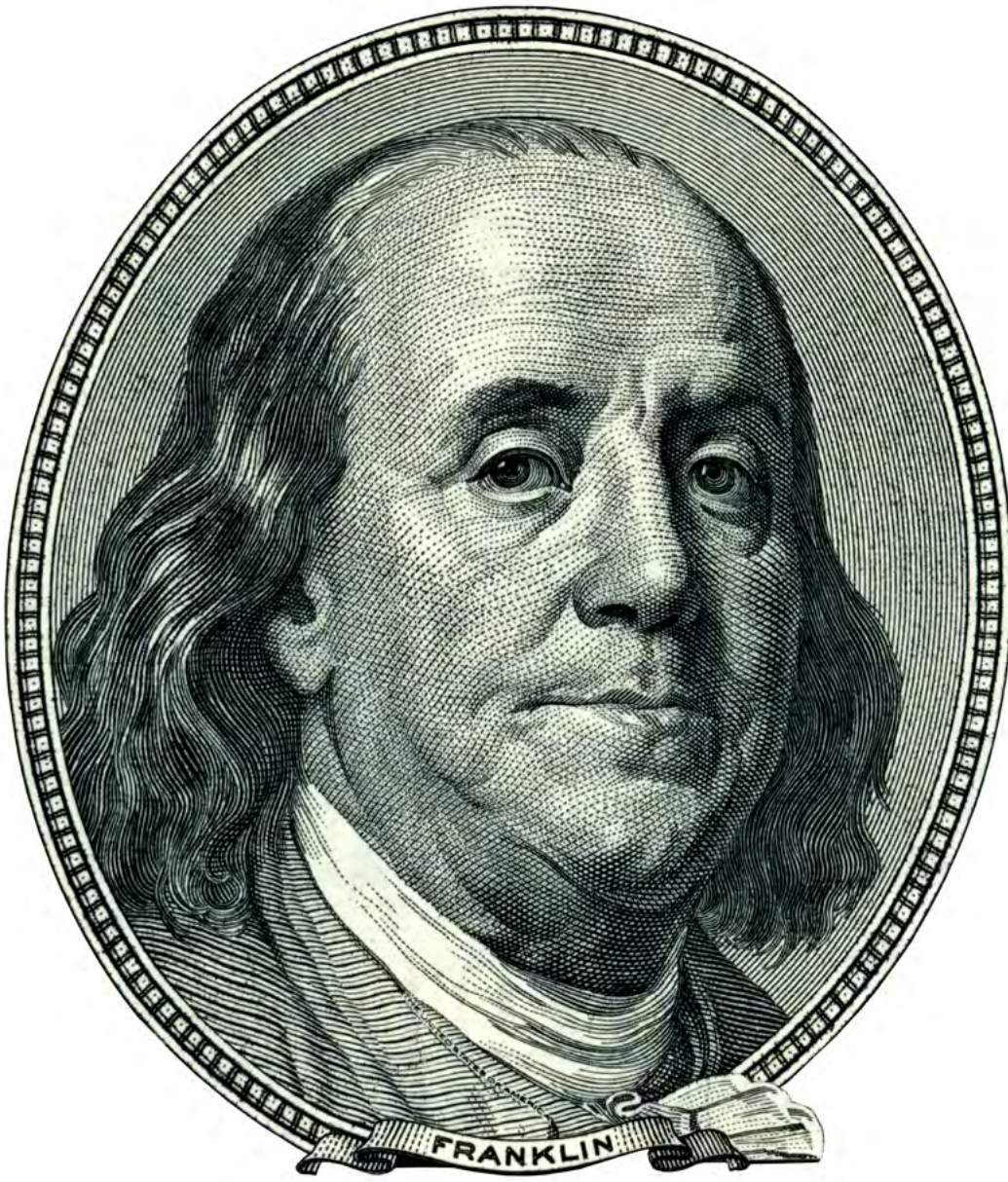
Nadat Steven Hoogendijk bij testamentaire beschikking van 3 juni 1769 het Bataafsche Genootschap der Proefondervindelijke Wijsbegeerte had opgericht, benoemde hij vijf directeuren: de geneeskundigen Lambertus Bicker, Salomon de Monchy, Leonard Patijn en Marinus Schouten en de remonstrantse predikant en groot kenner van het leven van de vogels Cornelis Nozeman. Hun eerste taak was het benoemen van leden: gewone, corresponderende en honoraire. Tot lid-correspondent werden in 1770 zes buitenlandse geleerden benoemd (waaronder de Zweedse botanicus Carolus Linnaeus) en het jaar erop zeven. Hiertoe behoorde de op 17 april 1790 overleden Amerikaanse staatsman, schrijver en natuurkundige Benjamin Franklin, "Doctor in de rechten; lid van de Koninklijke Maatschappijen der Weetenschappen van Londen, Parijs en Göttingen; van het Wijsgeerig Genootschap van Edinburgh, en Praesident van het Wijsgeerig Genootschap te Philadelphia", zoals de ledenlijst in de Verhandelingen van het Bataafsche Genootschap uit 1774 vermeldt.

Op 28 januari 1772 schreef Franklin uit Londen aan zijn vrouw Deborah: *"I have lately been chosen a corresponding member of the Batavian Society at Rotterdam"*. Het besluit om Franklin daarvoor uit te nodigen had het Bataafsche Genootschap op 28 april 1771 genomen. Op 6 mei van dat jaar zond de secretaris van de Royal Society, Matthew Maty, Franklin een brief *"that he has received for Franklin from a newly erected society of sciences in Rotterdam."*

Franklin werd daarin uitgenodigd het corresponderend lidmaatschap van het Bataafsche Genootschap te aanvaarden. Hij accepteerde het en kreeg het bewijs van lidmaatschap, dat op 11 juni 1771 was gedateerd, toegezonden. Het bevindt zich thans onder de *Benjamin Franklin Papers van de American Philosophical Society*.

Leven en werk

Benjamin Franklin werd op 17 januari 1706 in Boston geboren. Vanaf zijn tiende jaar hielp hij zijn vader, die in 1682 om geloofsredenen vanuit Engeland naar New England was geëmigreerd, bij het zeepzieden en kaarsen maken. Op twaalfjarige leeftijd werd Benjamin leerling in de boekdrukkerij van zijn oudere broer James. Wegens onenigheid vertrok hij in 1722 naar New York. Hij werkte daar, en vervolgens in Philadelphia en Londen, in een boekdrukkerij. In Londen leerde de pas 18-jarige Benjamin verschillende Londense natuurwetenschappers kennen, waaronder Sir Hans Sloane, president van de Royal Society, en Henry Pemberton die toen bezig was met de uitgave van de derde druk van Isaac Newtons *Principia*. Newton zelf heeft hij niet ontmoet. In 1726 keerde Franklin terug naar Philadelphia, waar hij in 1729 eigenaar werd van de Pennsylvania Gazette en waar hij naam maakte met zijn *Poor Richard: An Almanack*, een verzameling van populaire informatie en wijsheden, die eenmaal per jaar verscheen.



◀ Benjamin Franklin
(1706-1790)

Franklin werd een gezeten burger van Philadelphia. Hij werd actief in de politiek (1736) en riep een Academy of Pennsylvania in het leven (1749), de voorloper van de *University of Pennsylvania*. Als man van de praktijk en autodidact zag hij scherp de betekenis van de wetenschap in voor de ontwikkeling van zijn land. In 1743 ontwikkelde hij het denkbeeld van een *American Philosophical Society* in navolging van de *Royal Society of London*. Dit oudste wetenschappelijke genootschap in Amerika werd in 1744 gesticht en Franklin werd de eerste secretaris.

Tot nog toe had Franklin zich niet actief met de natuurwetenschappen beziggehouden. Tot zijn veertigste levensjaar had hij het te druk met in zijn levensonderhoud te voorzien.

Toen Franklin in 1746 met zelfstandig natuurwetenschappelijk onderzoek aanving, koos hij voor het toen vrij jonge gebied van de statische elektriciteit. Als een van de oprichters van *The Library Company of Philadelphia* (1731) was hij in aanraking gekomen met deze nieuwe wetenschap. De eerste boekenbestelling uit 1732 bevatte o.a. het natuurkundeleerboek van 's Gravensande en het scheikundeboek van Boerhaave. In 1744 financierde Franklin lezingen over experimentele natuurwetenschap,



▲
*Marinus van Marum,
Lid-correspondent van het
Bataafsche Genootschap en
secretaris van de Hollandse
Maatschappij van Wetens-
chappen.*

die door Adam Spencer in Philadelphia werden gegeven en die Franklin een jaar tevoren in Boston had bijgewoond. Hij kocht de apparatuur die Spencer gebruikte en kwam zo in aanraking met de merkwaardige en fascinerende proeven die men met de statische elektriciteit kon uitvoeren. In 1746 zond de Londense correspondent van het bibliotheekgezelschap, Peter Collinson, een glazen buis met gebruiksaanwijzing, waarmee elektriciteit kon worden opgewekt, naar Philadelphia. Dit was voor Franklin de definitieve aanleiding zelf proeven te doen die hem spoedig als natuurkundige beroemd zouden maken. Zijn methode was daarbij 'newtoniaans': De zintuiglijke ervaring en waarneming is de enige kenbron en de logica van het gewone mensenverstand de enige vertolker van de waarheid. Franklin had daarbij een hartgrondig afkeer van speculatie.

Wat was er bekend over de statische elektriciteit, toen Franklin met zijn experimenten aanving? De aantrekkende eigenschap van geweven barnsteen voor lichte voorwerpen kende men al sinds de oudheid. In de loop van de tijd waren er tal van andere stoffen gevonden met dezelfde eigenschap en in 1660 had Otto von Guericke, burgemeester van Maagdenburg, de eerste elektriseermachine geconstrueerd: een zwavelbol (diameter 14 cm en bevestigd op een houten as) die elektrostaticsch werd geladen door wrijven met de hand. De afstotende eigenschap van de elektriciteit was sinds het begin van de zeventiende eeuw bekend: Lichte voorwerpen worden agetrokken door een elektrisch geladen lichaam en na contact ermee weer afgestoten. De Fransman Charles Dufay vond bij uitvoerige proefnemingen dat opgehangen geweven barnsteen sommige lichamen aantrekt en andere afstoot. In 1733 onderscheidde hij twee soorten van elektriciteit: glas-lectriciteit (verkregen bij wrijven van glazen staven) en hars-lectriciteit (verkregen bij wrijven van barnsteen). Gelijksoortige elektriciteiten stoten elkaar af; ongelijksoortige elektriciteiten trekken elkaar aan.

Een derde feit dat Franklin kende, was dat er geleiders en niet-geleiders van elektriciteit zijn, een onderscheid dat Stephen Gray in 1733 had gevonden. En tenslotte kende hij een opslagmogelijkheid voor elektriciteit: de Leidse fles, een eenvoudige condensator, in januari 1746 door Petrus van Musschenbroek in Leiden uitgevonden (hoewel dat al eerder in oktober 1745 door Ewald Georg von Kleist was gedaan, wiens ontdekking echter niet algemeen bekend was).

Proeven met statische elektriciteit vonden spoedig groter belangstelling door demonstraties van rondreizende geleerden. Zo liet Abbé Nollet in Parijs voor Lodewijk XIV een elektrische ontlading gaan door 180 gardesoldaten en door 700 kartuizermonniken!

In Philadelphia deed Franklin zijn eerste proeven in de winter van 1745 op 1746 met zijn vrienden de zilversmid Philip Syng, de predikant Ebenezer Kinnersley en de advocaat Thomas Hopkinson. De resultaten werden in een brief van 11 juli 1747 aan Collinson in Londen medegedeeld. In deze brief vinden we Franklins belangrijke ontdekking van de werking die puntige geleiders op elektrisch geladen lichamen uitoefenen: geaarde geleiders hebben het vermogen elektrisch geladen lichamen te ontladen op afstanden van 14-20 cm. Met stompe geleiders lukte dat niet. Hier werd alleen op korte afstand (2,5 cm) een vonk aan het elektrisch geladen lichaam onttrokken.

Franklin deed in dit verband een fundamentele proef. Hij stelde drie personen geïsoleerd op en liet persoon A een glazen buis wrijven. Er sprong een vonk over van A naar de twee andere personen B en C, maar ook van B naar C. Als de personen A en B elkaar aanraakten, werden beiden elektrisch neutraal.

Franklin gaf een eigen theorie van de natuur van de elektriciteit. Er is één elektrische vloeistof waarvan een neutraal lichaam de 'natuurlijke' hoeveelheid bezit. Gewone materie is een soort

'spons' voor de elektrische vloeistof. De elektrische deeltjes stoten elkaar af, maar worden door de materiedeeltjes aangetrokken. Bij wrijving van een lichaam wordt dat geladen. *"The electrical fire is a real element, or species of matter, not created by the friction, but collected only."* Er is dus een scheiding van de elektrische vloeistof van zijn gewone plaats. Is er een overmaat elektriciteit, dan noemt Franklin het lichaam positief geladen. Is er een tekort aan elektriciteit, dan is het negatief geladen. Een overmaat elektriciteit vormt een atmosfeer rond de geleider. Franklins theorie was eenvoudiger dan de toen gangbare theorie die van twee elektrische vloeistoffen gebruik maakte, een positieve en een negatieve. Impliciet nam hij behoud van elektrische lading aan, maar een probleem was de verklaring van de afstoting tussen negatief geladen lichamen die hij niet kon verklaren. Dit werd in 1759 'opgelost' door de Petersburgse geleerde Franz Ulrich Theodosius Aepinus, die aannam dat elektrisch geladen deeltjes elkaar afstoten, evenals materiedeeltjes dat doen, maar dat elektriciteits- en materiedeeltjes elkaar aantrekken. De éénvloeistoftheorie werd hiermee zo gecompliceerd, dat men algemeen de twee-vloeistoftheorie aanvaardde.

In zijn brief van 1 september 1747 aan Collinson gaf Franklin de toepassing van zijn theorie op *"M. Musschenbroek's wonderful bottle"*, de Leidse fles. Hij ontdekte hoe geleiders permanent elektrisch te maken: eerst elektrisch laden door inductie (zonder contact) en dan aarden. De geleider krijgt dan een elektrische lading die tegengesteld is aan die van het inducerende lichaam. Hiermee verklaarde Franklin de werking van de Leidse fles: binnenkant en buitenkant zijn tegengesteld elektrisch geladen. In een reeks van proeven toonde hij aan dat in de Leidse fles *"the whole force of the bottle, and power of giving a shock, is in the glass itself."*

In Franklins brieven zien we drie onderzoeklijnen. Allereerst de toepassing van zijn éénvloeistoftheorie op tal van experimentele waarnemingen. Vervolgens het zoeken naar het bewijs dat de bliksem en de met elektriseermachine verkregen elektriciteit identiek zijn, gekoppeld aan het praktische gebruik van deze kennis waaruit de ontdekking van de bliksemafleider volgde. De resultaten van zijn onderzoekingen legde hij neer in elkaar snel opvolgende brieven aan Collinson, welke tussen voortgangsrapporten en wetenschappelijke verhandelingen inliggen.

Franklins onderzoekingen, die in 1751 in Londen werden gepubliceerd als *Experiments and Observations on Electricity made at Philadelphia, by Mr. Benjamin Franklin, and Communicated in several letters to Mr. P. Collinson, of London, F.R.S.* (met supplementen in 1753 en 1754), bevatten niet alleen een beschrijving van een groot aantal verschijnselen en proeven, maar ook een voor die tijd zeer volledige theorie van de elektriciteit, toegepast op alle verschijnselen, inclusie het lichten van de zee, het noorderlicht en de elektrische toestand van de wolken. Het boek kende vijf Engelse edities en werd vertaald in het Frans, Italiaans en Duits.

Voor het grote publiek was de belangrijkste ontdekking van Franklin de bliksemafleider. Franklin beschouwde (vóór april 1749) de ontlading van de bliksem als een elektrisch verschijnsel. Hij zag een analogie tussen de bliksem en de vonken van een elektriseermachine en veronderstelde dat de wolken elektrisch geladen zijn en dat de bliksemontlading een snelle ontsnapping is van de elektrische vloeistof uit de wolken. Franklin verloor daarbij de praktische toepassingen van zijn ontdekkingen niet uit het oog. Hij kende de ontladende werking van pun-



▲
De Leidse fles
van Musschenbroek's

tige geleiders en stelde (7 november 1749) voor om zijn hypothese dat bliksem niet meer is dan een grote elektrische vonk, te bewijzen door bliksem te onttrekken uit (elektrische) geladen wolken naar de punt van een metalen staaf. Hij stelde verder voor om daarvan gebruik te maken om huizen, kerken, schepen, enz. te vrijwaren van het inslaan van de bliksem, door ijzeren puntige stangen op de hoogste plaatsen ervan op te richten en deze door metalen draden met de grond te verbinden. Hij waarschuwde zijn lezers dat hoge heuvels, bomen, torens, torenspitsen, masten en schoorstenen zich als uitsteeksels en punten zullen gedragen. Het elektrisch vuur uit de wolken zal worden aangetrokken en de hele wolk zal daar ontladen. "*Dangerous, therefore, is it to take shelter under a tree, during a thundergust. It has been fatal to many, both men and beast.*"

Nadat Franklins *Experiments and Observations* in Frankrijk bekend werden, werd daar de door hem voorgestelde proef door verschillende geleerden uitgevoerd. Op 10 mei 1752 deed Dalibard in Marly bij Parijs op verzoek van Buffon het 'Philadelphia Experiment' en toonde als eerste elektriciteit in onweerswolken aan met behulp van het door Franklin voorgestelde *sentry box* experiment: Op een geïsoleerd statief, die in een soort schildwachthuisje stond, werd een hoog in de lucht stekende metalen puntige stang bevestigd. Wanneer een onweerswolk voorbijtrok, kon een op de bodem van het huisje staande waarnemer, die een geaarde draad in een isolerend handvat vasthield, daarmee uit de onderkant van de staaf vonken trekken. Franklin was van de proef niet op de hoogte. In juni 1752 deed hijzelf zijn bekende vliegerproef: met een vlieger van zijde die tegen de regen bestand was en waarvan de lat van een metalen spits was voorzien. Aan de vlieger zat een hennepouw met van onder een sleutel waaraan weer een zijden koord was bevestigd dat hij vasthield. Bij onweer sprongen vonken over op Franklins hand. Met behulp van een dergelijke vlieger lukte het hem tijdens een onweer een Leidse fles te laden en met die 'elektriciteit uit de wolken' alle proeven te doen, waarvoor tot dan toe een elektriseermachine nodig was. Franklins proeven maakten grote indruk op de natuurkundigen in Europa. De bliksemafleider was spoedig een controversieel onderwerp. Enerzijds beschouwde men Franklin als een weldoener van de mensheid die een eenvoudig middel had ontdekt tegen de door blikseminslag gemaakte slachtoffers en branden, anderzijds had men problemen van religieuze aard. Franklin zelf deed na ongeveer 1752 geen onderzoekingen meer. Hij was afgevaardigde van Philadelphia in de algemene vergadering en ontwikkelde in 1754 een plan om de zeven Amerikaans provincies onder één bestuur te brengen met een gouverneur-generaal die door de koning van Engeland zou worden benoemd. Franklins actieve belangstelling voor de leer van de elektriciteit werd steeds meer en uiteindelijk volledig verdrongen door zijn politieke bezigheden. Van 1757 - 1762 was hij in Engeland waar hij zijn wetenschappelijke en politieke correspondenten ontmoette. De spanningen rond de zegelwet leidde tot een nieuw verblijf in Engeland (1764-1767). In 1773 brak de Amerikaanse vrijheidsoorlog uit. Met Thomas Jefferson en John Adams was Franklin lid van commissie die de onafhankelijkheidsverklaring moest voorbereiden, welke op 4 juli 1776 werd afgekondigd. Van 1776 - 1785 was hij gezant in Frankrijk.

Franklin en Nederland

Hoewel Franklins *Experiments and Observations on Electricity* uit 1751 niet in het Nederlands werd vertaald, kon men daar toch snel kennisnemen van de nieuwe ontdekkingen die daarin beschreven stonden door de vertaling van een paar van de brieven in de "Uitgezogte Verhandelingen uit de nieuwste Werken van de Sociëteiten der Wetenschappen in Europa en van andere geleerde Mannen", die tussen 1757 en 1765 in Amsterdam werden uitgeven. In het eerste deel van



1757 vinden we de brief met "enige weinige Waarnemingen omtrent den Heer Musschebroek's verwonderlijke Fles" van 28 juli 1747, de brief met de belangrijke waarneming "het wonderlyk uitwerksel van gepuntte lighamen beiden in het Elektrikale vuur af te trekken en af te werpen" van 1 september 1747 en de "brief over den Elektrikalen Vlieger" van 19 oktober 1752. In het tweede deel van hetzelfde jaar staan in Nederlandse vertaling de brief met de proeven en waarnemingen over de elektriciteit van 29 april 1749, voorts de brief "behelzende waarneemingen en onderstellingen tot het vormen van een nieuw ontwerp om de verschijnselen van donderbuyen te verklaaren" (1749) en een "Beantwoording van eenige vraagen noopens de elektrikaale proeven" (1751).

Tijdens zijn verblijf in Europa van 1757 tot 1762 heeft Franklin met zijn natuurlijke zoon William van half augustus tot eind september 1761 een tocht door het huidige België en Nederland gemaakt. Veel bijzonderheden van deze reis hebben we niet, alleen dat in Leiden Petrus van Musschenbroek werd opgezocht, die overigens twee weken later zou overlijden. Aan deze natuurkundige had Franklin in 1759 een lijst gevraagd van recente Europese schrijvers over elektriciteit. Van Musschenbroek had hem de lijst toegezonden, maar hem tevens aangespoord zijn eigen experimenten voort te zetten. Hij moest de natuur bestuderen, geen boeken.

Dat van Musschenbroek goed op de hoogte was van Franklins onderzoekingen blijkt uit feit dat hij op 16 september 1756 in Warmond en op 14 en 20 juli 1757 bij Noordwijk bij onweer vliegers heeft opgelaten om daarmee wetenschappelijke waarnemingen te doen.

Belangrijker voor ons is de reis van Franklin naar de badplaats Pyrmont in Hannover in gezelschap van John Pringle, de lijfarts van de Engelse Koningin. Ze vertrokken op 15 juni 1766 uit Londen en keerden daar een maand later, op 16 augustus terug. Op de heenreis waren ze in Rotterdam, waar ze dineerden bij de uit Engeland afkomstige tabakshandelaar William Davidson die aan de Boompjes woonde. Franklin maakte toen kennis met de stadsdokter Salomon de Monchy en diens 20-jarige zoon François Willem, die in Leiden geneeskunde studeerde. Beiden waren geïnteresseerd in een ontmoeting met de befaamde geleerde. Op 23 oktober 1766 gaf Franklin aan de jonge de Monchy in een niet-bewaard gebleven brief technische inlichtingen over de stoommachine, die bestemd waren voor een ongenoemde vriend (waarschijnlijk Lambertus Bicker). Op 4 november dankte hij voor het antwoord en legde Franklin een aantal technische vragen voor over de constructie van de stoommachine. Begin januari 1767 lichtte de Monchy Franklin in over de kosten voor vervaardiging van een model van een ijsbreker, waar Franklin om gevraagd had. Half mei meldde hij Franklin de verscheping van twee schetstekeningen van een ijsbreker, door de scheepbouwer van de admiraliteit en de Monchy zelf vervaardigd. Nadat Franklin in 1771 tot corresponderend lid van het Bataafsche Genootschap was benoemd, bleef hij in schriftelijk contact met leden ervan. Op zijn verzoek zond Jacques Barbeu-Dubourg, die Franklins vierde Engelse editie van de *Experiments and Observations on Electricity* uit 1769 in het Frans had vertaald, deze vertaling in november 1773 naar het Bataafsche Genootschap "*par la voye d'un Chapelain de l'ambasse de Hollande*", een niet te identificeren M. de la Broue. Een jaar later, op 21 augustus 1774, schreef Franklin uit Londen aan Bicker. Hij verwees naar de *Expériences et Observations sur l'électricité*, die hij vanuit Parijs naar het Bataafsche Genootschap had laten sturen "*as a Mark of my great Respect of that Society. I wish to know whether it came to hand.*" Uit de catalogus van het Genootschap uit 1899 blijkt dat het boek toen nog aanwezig was in de bibliotheek, -evenals de vierde Engelse uitgave uit 1769.

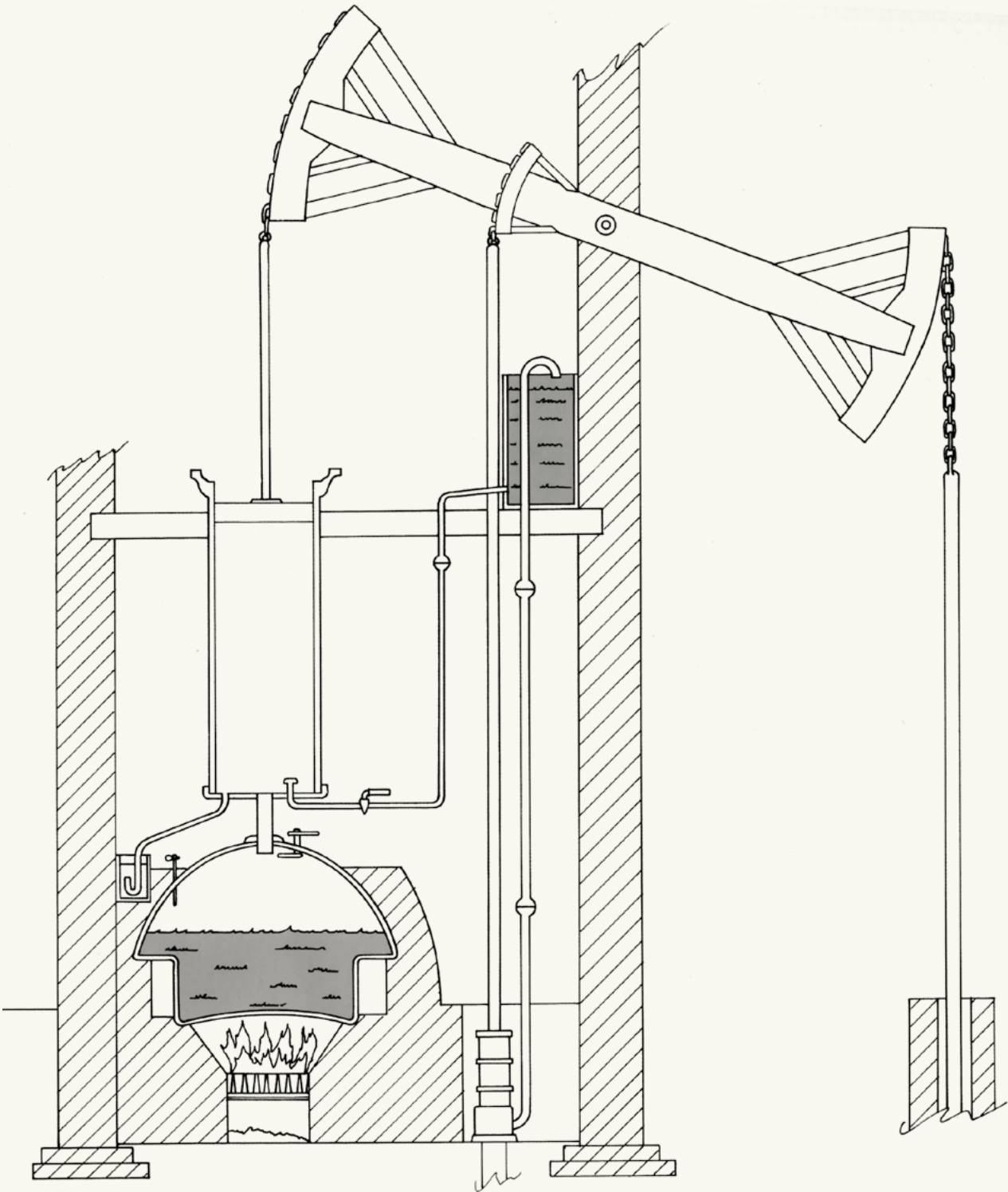
In dezelfde brief vroeg Franklin of het Genootschap ook verhandelingen uitgaf. *"If the society have published any of their Transactions, I should be glad to have them, and will readily pay the charge"*. Pas drie jaar later, op 13 maart 1777, schreef de tweede secretaris van het Genootschap, de boekhandelaar en drukker Reinier Arrenberg aan Franklin dat de twee eerste delen van de Verhandelingen naar hem zullen worden opgestuurd. Bicker gaf ze twee maanden later mee aan zijn zwager Caarten. Een jaar later vroeg Arrenberg aan Franklin: *"Je suis bien curieux si Mr. Kaarten vous a remis les Actei de la Société Batave."*

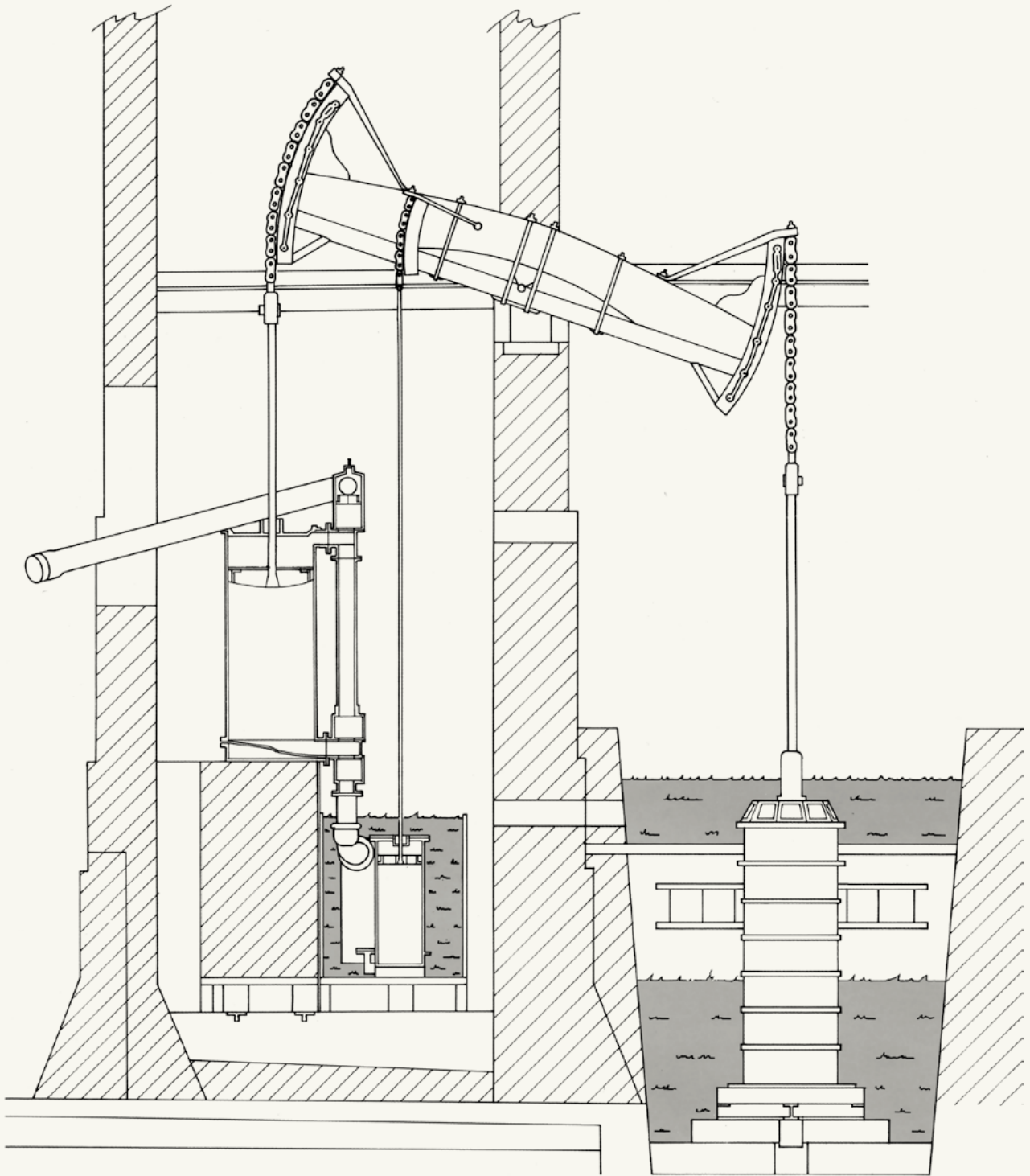
Toen Franklin voor de derde maal in Europa was, nu als gezant van de Verenigde Staten (1776- 1785), heeft hij Rotterdam en ons land niet bezocht. Wel werden Petrus Camper en zijn zoon Adriaan Gilles Camper in juni 1777 bij een bezoek aan Parijs door Franklin ontvangen, die in het bij Parijs gelegen Passij woonde. Toen Martinus van Marum in juli en augustus 1785 in Parijs was om zijn onderzoekingen met Teylers grote elektriseermachine met de Franse geleerden te bespreken, gaf hij al op zijn dag van aankomst (6 juli) te kennen "dat mijn voornemen was bij den grooten Franklin mijne opwachting te maaken, en dezen wijsgeer een exemplaar aan te bieden van mijne onlangs uitgegevene Description de la Machine Electrique de Teyler". Op 9 juli bezocht hij Franklin. "Het was omstreeks zeven uur toen ik het genoeg had [...] mij aan dezen wijsgeer en menschenvriend te vertegenwoordigen. Zijn gelaat, waar in de groote man zeer duidelijk te onderkennen is, boezemde mij eenen eerbied in, welken ik mij niet herinner, immer voor eenig mensch gevoeld te hebben".

Tegen het eind van dat jaar vertrok Franklin voorgoed naar Amerika, waar hij vijf jaar later op 84-jarige leeftijd overleed. Hij was niet alleen beroemd door zijn verdiensten voor de politieke omwenteling omstreeks 1776, maar ook door zijn wetenschappelijk werk rond 1750. Zijn contacten met ons land waren in de eerste plaats van politieke aard.

Gedurende zijn verblijf in Parijs kreeg hij talrijke brieven van Nederlandse patriotten. Bekend zijn de brieven van Joan Derk van der Capellen, heer van den Pol, over wie Hella Haase de roman *Schaduwbeeld of Het geheim van Appelterm*. Kroniek van een leven (Amsterdam, 1989) heeft geschreven.

Werking van de vuurmachine

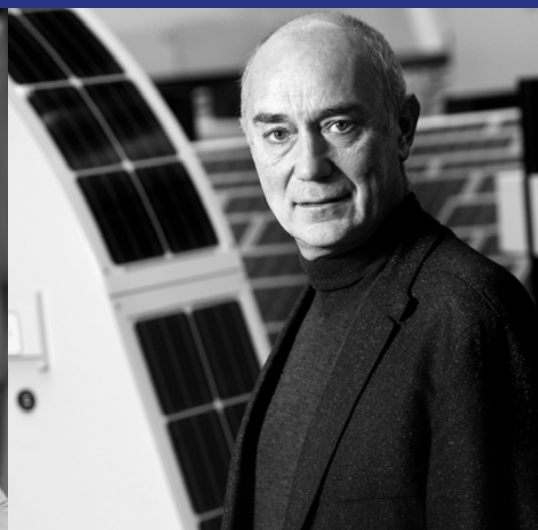








Interviews met Prominente Leden van Heden





Immunologie, van fundament tot therapie

Rob Benner (Rotterdam, 1948) behoort tot de pioniers in de immunologie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam. Hij studeerde biologie en scheikunde in Utrecht. In 1971 werd hij wetenschappelijk medewerker bij de afdeling Celbiologie en Genetica aan de toenmalige Medische Faculteit Rotterdam, waar hij in 1975 promoveerde op een proefschrift over de vorming van antistoffen in het beenmerg van muizen. In 1980 ontving hij de Steven Hoogendijk Prijs van het Bataafsche Genootschap voor zijn onderzoek. Een jaar eerder was Benner benoemd tot gewoon hoogleraar.

Onder leiding van Benner groeide in de jaren tachtig het fundamenteel-wetenschappelijk onderzoek in de immunologie in Rotterdam uit tot een zelfstandige afdeling met meer dan honderd medewerkers. Naast onderzoek en onderwijs draagt de afdeling direct bij aan de gezondheidszorg in het Erasmus MC via het Immunodiagnostisch Laboratorium en de polikliniek Klinische Immunologie. Benner ging in 2013 met emeritaat, na tientallen promovendi begeleid, ruim 200 honderd artikelen geschreven en talloze colleges gegeven te hebben.

Benner zette zich ook bestuurlijk in. Hij maakte onder meer deel uit van verschillende NWO-commissies, was Onderzoekdecaan van het Erasmus MC (1988-1993), en voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Immunologie (1994-2001). In de periode 1998-2006 was hij directeur van het Bataafsche Genootschap, van 2000-2002 president-directeur. In 2017 ontving hij van de Nederlandse Vereniging voor Immunologie de Jon van Rood Medal Award voor zijn uitzonderlijke bijdrage aan de ontwikkeling van de immunologie in ons land.

"Ik kan me niet herinneren dat ik een specifieke wetenschappelijke nieuwsgierigheid had op de basisschool of op de middelbare school. Wel nieuwsgierig naar van alles, maar niet typisch wetenschappelijk. Ik ben op een wat merkwaardige manier de wetenschap in gerold. Op de middelbare school wilde ik per se leraar worden. Dat leek me een prachtig beroep. Ik zat op het Groen van Prinsterer Lyceum in Vlaardingen en daar hadden we werkelijk geweldige leraren, mensen waarvan je dacht: jongens, ja, dat zou ik ook willen kunnen en zo zou ik ook willen zijn. Biologie leek me een interessant vak om te studeren, om daarmee leraar te worden. Ik ben toen inderdaad biologie gaan studeren, in Utrecht, en scheikunde daarnaast, met het idee: dan kan ik later ergens in het oosten van het land in een mooie omgeving op een niet zo grote school met twee vakken, biologie en scheikunde, een fulltimebaan krijgen.

Ik werd al op mijn negentiende leraar. Ik had in mijn eerste studiejaar nogal mijn best gedaan, zal ik maar zeggen, waardoor ik in het tweede jaar weinig meer te doen had. Toen heb ik naar een baan als leraar gesolliciteerd bij het Johannes Calvijn Lyceum in Rotterdam. Ik werd aangenomen, omdat er halverwege de jaren zestig een enorm gebrek was aan bevoegde docenten in het westen van het land, en in het bijzonder voor een vak als biologie. Dat heb ik zes jaar gedaan.

Tijdens mijn studie werd snel duidelijk dat veel hoogleraren in Utrecht geen hoge dunk hadden van het leraarschap op een middelbare school. Verschillende van hen gaven aan: je wordt hier opgeleid voor de wetenschap, en als je niet goed genoeg daarvoor bent, kun je altijd nog naar het middelbaar onderwijs. Daar hebben ze ook mensen nodig, maar dat is niet waarvoor je hier bent. Dat stak mij. Ik was met hart en ziel leraar, parttime weliswaar, en ik dacht: hoe leuk dat ook is, en hoezeer dat ook door de leerlingen gewaardeerd wordt, wetenschap is eigenlijk ook uitdagend; voordat ik fulltime leraar word, wil ik promoveren.

De eerste harttransplantatie

Een andere belangrijke stimulans was dat in 1967 de eerste harttransplantatie bij de mens werd uitgevoerd, in Zuid-Afrika, door professor Barnard. De kranten besteedden daar veel aandacht aan. Het was in die tijd onvoorstelbaar dat je een hart zou kunnen transplanteren, maar het was gelukt! In de dagen en weken daarna ging het echter mis, want het getransplanteerde hart werd afgestoten. Ontsteking, antistoffen, infecties. Dat interesseerde me! Daardoor ben ik me in mijn studie gaan richten op de microbiologie en de immunologie. Daarvan vond ik de immunologie het meest interessant. Na mijn studie wilde ik graag daarin promotieonderzoek doen.

Na mijn afstuderen kon ik in Utrecht geen promotieonderzoek doen. Daar waren op dat moment enorme bezuinigingen gaande. Toen ben ik zonder afspraak op bezoek gegaan bij doctor Van Muiswinkel in Rotterdam. Gewoon aangeklopt en gevraagd of ik hem kon spreken, en gezegd dat ik heel graag promotieonderzoek immunologie wilde doen, dat ik niet betaald hoefde te worden, want ik was parttime leraar, en dat ik daarmee in mijn onderhoud kon voorzien. Een aantal dagen later kreeg ik van het hoofd van zijn afdeling, professor Vos, de belofte dat ik daar promotieonderzoek mocht doen.

Er was vooraf geen helder project voor mijn promotieonderzoek. De Medische Faculteit Rotterdam was in 1966 gestart en in de eerste jaren waren allerlei afdelingen opgericht, met name afdelingen die nodig waren voor het preklinisch onderwijs. Al die afdelingen waren druk met het onderwijs zelf, met het maken van dia's, van filmbanden, van practicumhandleidingen, met van alles en nog wat, waardoor het onderzoek in die fase nog echt in opbouw was. Technieken moesten worden opgezet, en apparatuur moest worden aangeschaft. Dus ik kwam eigenlijk, eind 1971, in een fase dat het onderzoek net een beetje begon te lopen, maar er waren nog geen uitgewerkte onderzoekslijnen waarbij je kon aanhaken.

In Utrecht had ik me beziggehouden met graft versus host reacties. Daar is sprake van wanneer een transplantaat reageert tegen de gastheer. Dus bijvoorbeeld een beenmergtransplantaat dat je geeft aan een muis of een patiënt met een beperkte immunologische afweer. Dan kan dat organisme zo'n transplantaat niet afstoten. De immunologische cellen in het beenmergtransplantaat kunnen echter wel de gastheer als vreemd herkennen en aanvallen. Dan krijg je een graft versus host reactie. Zo'n reactie verloopt met ernstige ziekteverschijnselen, vaak dodelijk. In Rotterdam ben ik daar aanvankelijk mee verder gegaan als promotieonderzoek.

Antistofvorming in het beenmerg

Mijn promotor, professor Vos, kwam uit Rijswijk, van het Medisch Biologisch Laboratorium daar. Hij had de werkbesprekingen zoals hij die in Rijswijk leidde, bij zijn komst naar Rotterdam gecontinueerd: de ene week gingen de onderzoekers uit Rotterdam mee met professor Vos naar Rijswijk om met de onderzoekers daar op het gebied van immunologie en hematologie te overleggen. De andere week kwamen de collega's uit Rijswijk naar Rotterdam.

Een van de participanten in die werkbesprekingen was professor Hijmans, een patholoog, die in Rijswijk onderzoek deed naar veroudering van het immuunsysteem. Tijdens een van de gezamenlijke werkbesprekingen vertelde hij dat hij onderzoek deed naar plasmacellen – dat zijn de immunoglobuline (antistof) vormende cellen – in verschillende organen van het lichaam. Hij kwantificeerde de immunoglobuline-bevattende plasmacellen in verschillende organen van de mens en relateerde de uitkomsten aan de gehalten van de verschillende immunoglobulinen in het bloed. Er zijn namelijk verschillende soorten immunoglobulinen, IgM, IgG en IgA, en verschillende soorten plasmacellen: plasmacellen die IgM produceren, andere die IgG produceren en weer andere die IgA produceren. Om de produktiegrootte van IgM, IgG en IgA te vergelijken, corrigeerde hij de in het bloed gevonden hoeveelheden IgM, IgG en IgA voor hun halfwaardetijd en voor hun poolgrootte. Want kleinere immunoglobulinen, zoals IgG, zitten ook in weefselvloeistof en lymfe, en de grotere immunoglobulinemoleculen, zoals IgM, zitten alleen in het bloed.

Het resultaat van het onderzoek van professor Hijmans was: de verhouding tussen de aantallen IgM, IgG en IgA bevattende cellen in het beenmerg komt overeen met de verhouding tussen de hoeveelheden IgM, IgG en IgA in het bloed. En de verhouding tussen de aantallen IgM, IgG en IgA bevattende cellen in milt, lymfeklieren en andere lymfoïde organen en weefsels klopt niet met wat je in het bloed vindt. Professor Hijmans zei: “Mijn conclusie is dat het overgrote deel van alle immunoglobulinen in het lichaam wordt gemaakt door plasmacellen in het beenmerg. Niemand gelooft me, waar ik het ook vertel, met alle gegevens, want plasmacellen in het beenmerg, denkt men, dat zijn dode cellen die daar worden opgeruimd, zoals oude rode bloedcellen. Die doen er niet toe. Niemand gelooft dat de plasmacellen in het beenmerg nog antistoffen produceren. Maar volgens mij kan het niet anders dan dat het zo is, en dat het beenmerg zelfs de belangrijkste bron is van antistoffen in het bloed.”

Immunologisch geheugen

Ik dacht: ja, maar dat is toch eenvoudig te testen? Wat professor Hijmans deed was de immunoglobulinen-bevattende cellen kwantificeren. Daadwerkelijke secretie van antistoffen door die plasmacellen toonde hij niet aan. Maar ik beheerste technieken – die had ik in Utrecht geleerd – om die daadwerkelijke secretie aan te tonen. Dus ik dacht: dan immuniseren we muizen met een standaard antigeen en maken een aantal dagen later celsuspensies van de verschillende lymfoïde organen en het beenmerg van die muizen, en kijken we of we inderdaad antistofproducerende cellen in het beenmerg vinden. Als professor Hijmans gelijk heeft, dan moet dat.

Aldus gedaan: niets in het beenmerg! Wel in allerlei andere organen, afhankelijk van de route waarlangs je het antigeen toediende, maar niet in het beenmerg. Maar ja, je bent jong en je wilt wat, je bent naïef en je denkt: laat ik muizen ook eens een tweede keer immuniseren. Want een secundaire immunrespons is altijd sterker dan een eerste reactie op een bepaald antigeen. Dat is het principe van vaccinatie.

Dus ik heb muizen geïmmuniseerd, ze een maand laten staan, nog een keer datzelfde antigeen gegeven en toen opnieuw gekeken naar de verschillende organen. Toen zat het beenmerg vol met antistofproducerende cellen. En niet alleen dat er heel veel inzaten, die antistofproductie in het beenmerg bleek ook weken- en maandenlang door te gaan. Ik was de eerste die ontdekte dat er na immunisatie wel degelijk antistofvorming in het beenmerg plaatsvindt, maar dat een voorwaarde daarvoor is dat het individu al een keer eerder in contact geweest is met het betreffende antigeen.

Succes stimuleert. Het feit dat ik de eerste was die dat vond, maakte dat ik echt gegrepen werd door het onderzoek. Dat was één aspect. Het andere aspect was dat ik heel graag onderwijs gaf en dat mijn onderwijs door de studenten werd gewaardeerd. Als gevolg daarvan wilden allerlei studenten bij mij keuze-onderzoek doen. Op die manier kreeg ik al snel een heel groepje mensen om mij heen waarvoor ik iedere keer onderzoekprojecten moest bedenken die kansrijk waren. Dat was eigenlijk het begin van mijn ontwikkeling als onderzoeksleider.

Basel Institute for Immunology

Toen ik gepromoveerd was, vond professor Vos het belangrijk dat ik naar het buitenland ging, naar Amerika. Dat leek me tamelijk lastig, want ik had allerlei subsidieaanvragen ingediend en daarvoor geld gekregen en gaf inmiddels leiding aan een groep van vijftien mensen, waarvan vijf promovendi. Professor Vos wist toen gedaan te krijgen dat ik een plaats kreeg bij het *Basel Institute for Immunology*.

Het is interessant hoe dat instituut tot stand is gekomen. In de jaren zestig had Roche librium en valium ontwikkeld en op de markt gebracht. Dat leidde wereldwijd tot enorme verkopen, met zulke grote winsten dat Roche het maatschappelijk gênant vond om daaraan zoveel geld te verdienen. Roche heeft toen besloten om van al dat geld een groot onderzoeksinstituut voor moleculaire biologie op te richten in de Verenigde Staten, in New Jersey, en een ander instituut in Basel, waar het moederbedrijf van Roche is gevestigd, een instituut voor immunologie. Daar waren de onderzoekers geheel vrij om te onderzoeken wat ze wilden, en was vrijwel onbeperkt geld beschikbaar voor hun onderzoek.

Op het Basel Institute for Immunology werkten de echt grote coryfeeën uit de immunologie, die zaten daar voor een jaar of drie jaar, of die kwamen daar voor drie weken of drie maanden of een dag. Het was daar een komen en gaan van de allerbeste mensen. Die periode heeft het Basel Institute drie Nobelprijswinnaars opgeleverd.

Ik heb daar allerlei onderzoekprojecten gedaan, en met veel verschillende onderzoekers samengewerkt. Ook verder gewerkt aan antistofvorming in beenmerg. Het is me daar gelukt om het mechanisme te ontrafelen. Wat is de reden dat er tijdens een secundaire respons wel antistofvorming plaatsvindt in het beenmerg, en tijdens de primaire respons niet? Het bleek dat geheugencellen, speciale lymfocyten die na immunisatie gelijktijdig met de antistofproducerende cellen worden gevormd, daarin een cruciale rol spelen. Na een volgende immunisatie met hetzelfde antigeen worden die geheugencellen in de perifere lymfoïde organen, bijvoorbeeld milt en lymfeklieren, gereactiveerd. Na ongeveer twee dagen verlaten deze cellen de milt en de lymfeklieren en gaan dan via de bloedbaan naar het beenmerg. Daar verlaten zij de bloedbaan, hechten zich in het beenmerg en produceren daar grote hoeveelheden antistoffen. Ze hebben daar ook een veel langere levensduur dan de antistofvormende cellen in milt en lymfeklieren.



In de periode dat ik in Bazel werkte, kwam ik elke zes weken met vrouw en kinderen voor een week terug naar Rotterdam om mijn promovendi daar te begeleiden. Toen ik in de zomer van 1979 definitief terugkwam, had ik, doordat ik met zoveel verschillende onderzoekers projecten had gedaan, veel ideeën voor nieuwe onderzoekprojecten. Voor die nieuwe projecten heb ik subsidieaanvragen geschreven en mensen aangetrokken. Binnen een paar jaar was er een groep van 25 onderzoekers, analisten en studenten.

Klinisch toepasbaar onderzoek

Begin jaren tachtig kwamen de overheidsfinanciën onder druk te staan. Er was veel minder geld voor wetenschappelijk onderzoek. De overheid, maar ook de gezondheidsfondsen die subsidies verstrekten, zoals de Nierstichting en het Koningin Wilhelminafonds, gingen criteria bedenken om hun geld, maatschappelijk gezien, zo doelgericht mogelijk in te zetten. Wij deden onderzoek met muizen, heel basaal wetenschappelijk onderzoek naar de vorming en differentiatie van lymfocyten, en de regulatie van immuunreacties. Het was duidelijk dat je daarvoor in het vervolg nog maar beperkt subsidiegeld zou kunnen krijgen.

Ik bedacht: we moeten wat anders gaan doen, we moeten ons gaan richten op dingen die de maatschappij belangrijk vindt: klinisch toepasbaar wetenschappelijk onderzoek. We hebben toen met succes bij het Koningin Wilhelminafonds een hele grote subsidie aangevraagd voor het classificeren van verschillende leukemieën. Professor Hagemeijer van de afdeling Genetica had al veel onderzoek gedaan naar genetische afwijkingen, chromosoomafwijkingen bij leukemieën, en dat onderzoek gingen we samen uitbreiden met immunologische kenmerken.

Voorafgaand daaraan, eind 1980, had het faculteitsbestuur aan mij gevraagd om een visiedocument te schrijven over de toekomstige ontwikkeling van de immunologie. Op grond daarvan besloten het faculteitsbestuur en de directie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam dat ze een eigen afdeling Immunologie wilden hebben. Je kon toen al zien aankomen dat het vakgebied zich sterk zou gaan ontwikkelen als medische discipline.

De klassieke immunodiagnostiek, het serologisch onderzoek, werd toen door het Academisch Ziekenhuis uitbesteed aan de Bloedbank (tegenwoordig: Sanquin) in Amsterdam en het immunodiagnostisch laboratorium van de Samenwerkende Delftse Ziekenhuizen. Dat kostte per jaar een miljoen gulden. De resultaten van die bepalingen kwamen getalsmatig binnen bij de diverse artsen die die diagnostiek hadden aangevraagd. Er zat nauwelijks interpretatie bij of informatie over de medische betekenis. Met de snelle ontwikkeling van de immunologie was juist daar grote behoefte aan. Op een bepaald moment zei de hoofddirecteur van het Academisch Ziekenhuis tegen mij: "Je kunt van mij dat miljoen krijgen om een afdeling Immunologie op te zetten als je de diagnostiek hier in huis gaat doen en voor de interpretatie van die uitslagen en de immunologische advisering van de klinische afdelingen gaat zorgen". Daar zijn wij ons toen op gaan richten.

Successen vieren

Door de goodwill die we daarmee opbouwden hebben we steeds meer middelen gekregen van het ziekenhuis voor de verdere diagnostiekontwikkeling en advisering. Die diagnostiek zijn we ook gaan uitserveren naar allerlei ziekenhuizen in het land. Dat bracht weer geld binnen van die andere ziekenhuizen. Daarnaast waren we met het wetenschappelijk onderzoek, ook ten aanzien van klinische vraagstellingen, succesvol. Dat leidde tot geleidelijke uitbreiding van de basisfinanciering van de kant van de faculteit. Zo is er in twintig jaar tijd een afdeling van 150 medewerkers ontstaan.

Heel belangrijk waren de omstandigheden waaronder we ons werk konden doen. Ik zat aanvankelijk binnen de afdeling Celbiologie van professor Vos. Die afdeling maakte deel uit van de vakgroep Celbiologie en Genetica, met professor Galjaard en professor Bootsma. Dat waren twee krachtpatsers in het wetenschappelijke bedrijf. Niet alleen als onderzoekers, maar ook omdat ze die vakgroep samen met professor Vos heel doordacht hadden opgezet, grote waarde hechtten aan communicatie, aan goede ondersteunende diensten, aan documentatie, aan samenwerking tussen verschillende disciplines, aan de introductie van nieuwe wetenschappelijke technieken. Ook vonden ze belangrijk dat successen van de afzonderlijke onderzoeksgroepen werden gevierd door de vakgroep als geheel. Dat leverde een heel stimulerende omgeving op, waarin het gewoon een feest was om daarvan onderdeel te zijn, om daarbinnen te kunnen werken. Dus ook op dat terrein heb ik veel geluk gehad.

Daarbij was ook van belang dat de drie hoogleraren Vos, Galjaard en Bootsma gezworen kameraden waren. Die waren niet uit elkaar te spelen. Die trokken altijd één lijn. Dat is van enorm belang

in een wetenschappelijke afdeling met allerlei ambitieuze jonge mensen, om die bij elkaar te kunnen houden.

Zwangerschapshormoon

Als je leiding geeft aan een afdeling met 150 mensen kom je zelf minder aan onderzoek toe. Maar het begeleiden van mensen die met onderzoek bezig zijn, is ook ontzettend leuk. Daar ben ik wel steeds bij betrokken gebleven. Natuurlijk in de loop der jaren steeds meer op afstand, hoewel ik bij bepaalde projecten er wel heel dicht op zat.

De laatste tien jaar was ik nauw betrokken bij onderzoek naar de immunologische eigenschappen van het zwangerschapshormoon. Zwangerschap is voor een immunoloog reuze interessant. Want een vrouw is zwanger van een kind dat voor de helft van haar is, maar voor de andere helft van de vader. Het kind heeft daardoor allerlei lichaamseigenschappen van de vader, ook in immunologisch opzicht. Tijdens de zwangerschap wordt dat lichaamsvreemde transplantaat, dat een ongeborn kind in immunologisch opzicht voor de moeder is, niet afgestoten. Waarom niet? Want als je een nier van dezelfde vader naar die moeder zou transplanteren, wordt die binnen enkele weken afgestoten. En dat ongeborn kind niet.

Op een bepaald moment bedacht een van onze promovendi, Nisar Khan, dat het zwangerschapshormoon daarin een rol zou kunnen spelen. Nu werd er al tientallen jaren onderzoek gedaan naar immunologische effecten van het zwangerschapshormoon. Soms leverde dat iets op, maar vaak niet. Wij gingen daarom verschillende preparaten van dat hormoon, ook van verschillende firma's, testen. Onder andere in een muizenmodel voor septische shock. Dat is een ernstige, potentieel dodelijke ontstekingsziekte die zich in een paar dagen ontwikkelt. Toen bleek dat sommige preparaten van het zwangerschapshormoon die muizen direct deden herstellen, en andere niet. De werkzame preparaten deden dat al binnen 24 of 48 uur. Dus wij vroegen ons af wat er dan met die preparaten aan de hand was.

Zuiveren van het zwangerschapshormoon

De zuiveringsprocedure van het zwangerschapshormoon zoals dat op de markt wordt gebracht, is gebaseerd op een patent uit de jaren dertig van de vorige eeuw. Sindsdien is dat preparaat steeds op dezelfde manier gemaakt, uit de urine van zwangere vrouwen. Nisar Khan ging de actieve preparaten verder zuiveren en fractioneren, want in de jaren dertig waren de zuiveringsmethoden niet zo goed als vandaag de dag. Dit, om erachter te komen wat nu precies de actieve component is.

Toen bleek dat de actieve component een heel laag molecuulgewicht had, lager dan duizend. Je kunt je niet voorstellen dat iets dat zo'n laag molecuulgewicht heeft verantwoordelijk is voor zo'n sterk herstellend effect bij septische shock. Dus wat kon dat zijn? De technieken die we daarvoor hadden, om te karakteriseren wat er in die laagmoleculaire fractie zit, waren niet toereikend – ik spreek dan over eind jaren negentig – om daar achter te komen.

Uit de literatuur van de jaren zeventig was bekend dat het zwangerschapshormoon tijdens de zwangerschap geleidelijk veranderingen ondergaat, dat door enzymatische werking bepaalde stukken eraf geknipt worden en dan los verder in het bloed voorkomen. In de literatuur was ook duidelijk tussen welke aminozuren die knippen plaatsvinden. Toen hebben we bedacht: misschien dat de tussenliggende stukjes, waar de knippen plaatsvinden, verantwoordelijk zijn voor het effect. Toen hebben we, op basis van de aminozuurvolgorde en de plekken waar eiwit-

splitsende enzymen het zwangerschapshormoon knippen, de tussenliggende stukjes synthetisch laten maken. Dat waren peptiden van drie tot zeven aminozuren.

Toen bleek dat sommige van deze korte peptiden ook dat geneeskundige effect hadden! Niet alleen bij septische shock, maar ook bij nierontsteking en diabetes bleken bepaalde peptiden in staat om het ziekteproces te remmen. Inmiddels zijn we zo ver dat één van de peptiden die we toen ontwikkeld hebben, in klinisch onderzoek succesvol door een aantal Fase-I studies is gegaan. Een Fase-II studie met dit peptide is momenteel gaande en hopelijk komt dit peptide vervolgens in een finale Fase-III studie. Pas als zo'n Fase-III studie succesvol is, komt het als geneesmiddel op de markt.

Wetenschappelijke loopbaan

Als ik terugkijk op mijn wetenschappelijke loopbaan, is het leukste dat ik in een vroeg stadium van de ontwikkeling van de immunologie ben 'ingestapt', al tijdens mijn studie, in 1969. Toen was nog maar net duidelijk dat er twee verschillende soorten lymfocyten waren, B-lymfocyten en T-lymfocyten, en dat die twee celtypen samenwerken bij de vorming van antistoffen. Ik begon dus net bij het allereerste inzicht van hoe het immuunsysteem functioneert.

De afgelopen 50 jaar tijd heb ik de ontwikkeling meegemaakt van - en zelf mogen bijdragen aan - het basale wetenschappelijk onderzoek naar de structuur en de opbouw van het immuunsysteem, de eigenschappen en capaciteiten van de verschillende celtypen die daarin een rol spelen, en de genetische basis van immuniteit. We hebben daarmee inzicht gekregen in de geweldige heterogeniteit van de cellen die betrokken zijn bij immuniteit en immuunreacties, de interacties tussen die cellen en hun mediator-moleculen.

Uit dat basale wetenschappelijke onderzoek is een ongelooflijk informatieve medisch immunologische diagnostiek voortgekomen die van belang is voor de behandeling van allerlei ziekten, met name natuurlijk voor immuunziekten: auto-immuunziekten, aangeboren en verworven immuundeficiënties, allergieën, leukemieën, lymfomen, ernstige infectieziekten. Dit is hand in hand gegaan met de ontwikkeling van de klinische immunologie binnen onze eigen afdeling onder leiding van professor Martin van Hagen. Onder zijn leiding verzorgt een groep internist-immunologen de grootste polikliniek Klinische Immunologie in ons land, en in samenwerking met de afdeling Interne Geneeskunde behandelen zij patiënten met immuunziekten in de kliniek.

Sinds het begin van deze eeuw worden er geneesmiddelen gemaakt die in feite mediator- en effectormoleculen zijn die een normaal onderdeel zijn van het immuunsysteem, of modificaties van zulke moleculen. Steeds vaker, en met steeds meer succes, worden patiënten met bepaalde immuunziekten, en zelfs patiënten met bepaalde vormen van kanker, met zulke biologics behandeld. Bij bepaalde vormen van kanker blijkt dat als je de remmende krachten van het immuunsysteem verzwakt, het eigen afweersysteem van de patiënt in staat is om de kanker op te ruimen. Voorbeelden daarvan zijn bepaalde vormen van longkanker, en bepaalde vormen van nierkanker. Dit is een spectaculaire ontwikkeling die in de toekomst hopelijk bij meer vormen van kanker toepasbaar zal zijn.

Onderwijs

Voor mij heel belangrijk was – en dat heeft te maken met het feit dat ik mij in hart en ziel leraar en opleider voel – dat ik door mijn positie als hoofd van de afdeling Immunologie de gelegenheid heb gehad om mensen met bijzondere talenten, bijzondere ambities, en bijzondere belangstelling, de kans te geven om zich verder te ontwikkelen. Door ze een baan aan te bieden, of een stageplaats, en ze te stimuleren in hun verdere ontwikkeling. Het geeft achteraf een geweldige voldoening dat ik bijna mijn hele werkzame leven in de positie ben geweest om dat te doen, en dat veel van die mensen inmiddels topposities bekleden in de geneeskunde en het wetenschappelijk onderzoek.

Ik heb altijd veel onderwijstaken op mij genomen, en mijn onderwijs altijd met veel plezier gegeven. Maar ik deed het niet alleen vanuit mijn enthousiasme voor de immunologie en de celbiologie.

De competitie binnen het wetenschappelijk onderzoek is zo groot dat sommige wetenschappers het geven van onderwijs als een soort corvee ervaren. Dat leidt ertoe dat het onderwijs aan de universiteit niet altijd de aandacht krijgt waarvan ik denk dat het gewoon móét. Je leidt op de universiteit nieuwe generaties mensen op voor topposities in onze maatschappij. Ik vind dat dat op de best mogelijke manier moet gebeuren, en dat dat zo belangrijk is dat je daar als wetenschapper voldoende tijd aan moet en ook wilt besteden.

Natuurlijk is onderwijs geven voor de een gemakkelijker dan voor de ander, en natuurlijk heeft dat ook te maken met persoonlijke talenten, zoals dat geldt voor alles in het leven. Met mijn inspanningen voor het onderwijs heb ik ook een voorbeeld willen geven aan mijn medewerkers. Dat voorbeeld is gelukkig door veel mensen gevolgd, ook door de analisten van onze afdeling. Zij vonden het een eer en een uitdaging om ook aan het onderwijs hun bijdrage te mogen leveren. Ja, daar heb ik altijd erg van genoten."

PRIJSVRAAG 1789

Welke zijn de natuurlijke samenstellende deelen der Pis van een gezond Mensch?

PRIJSVRAAG 1799

Welke zijn de redenen of oorzaken, dat de Droogmaakerijen doorgaands veel langer duuren en veel meer kosten na zig sleepen, dan men vooraf berekend en begroot heeft? En welk is het beste plan om plassen en meiren op de spoedigste en minstkostbaare wijze, en in 't geheel ten meesten voordeele droog te maaken?

PRIJSVRAAG 1812

Als men harde lichame, en zelfs zulke, welke voor geen verbranding of oxydatie vatbaar zijn, b.v. twee harde steenen, tegen elkander slaat of wrijft, zoo wordt men vuur en licht gewaar en een bijzondere reuk, welke wel eenigzins, doch niet ten volle, naar die der Electriciteit gelijkt, en die bij verschillende lichamen eenigzins onderscheiden is: zelfs vertoont zich het licht onder water. Komt hier dit en dat vuur, of deze Electriciteit, of dit phosphoriek verschijnsel uit de lichamen zelven, of uit de omringende vloeistof, waarin deze gedompeld zijn: van wat aard is hetzelfde: en wat is hierbij verder op te merken?

Het is genoegzaam bekend, hoezeer de uitvloeiselen van eenige Fabrieken somwijlen de lucht besmetten, in den grond heterogene deelen doen overgaan, het water bederven, enz., waardoor niet zelden Fabrieken, die in elkanders nabijheid zijn, voor elkander schadelijk worden: zoo zijn, bij voorbeeld: Azijnmakerijen, Brouwerijen, Zoutkeeten en meer anderen, die zure dampen opgeven, voor de Zeepziederijen nadeelig: loogzoutige dampen zijn schadelijk voor de Jeneverstokerijen, enz.

Men vraagt daarom:

Welke Fabrieken kunnen, in elkanders meerdere of mindere nabijheid zijnde geplaatst, de eene de andere, of wederzijds elkander, nadeel toebrengen; op welke wijzen en waardoor geschiedt dit, en hoedanig zouden de afstanden, naar mate den aard der Fabrieken, behooren geregeld te worden, ten einde deze nadeelen voor te komen?

Daar het genoegzaam bekend is, dat men bij het brouwen van Bieren, eenzelfde handelwijze volgende, sommige Bieren overal en andere niet dan in den omtrek van bepaalde plaatsen kan brouwen, zoo vraagt het Genootschap:

Eene opgave van de scheikundige Theorie van het Bierbrouwen in het algemeen, en van de Nederlandsche Bieren in het bijzonder, en welke de oorzaak is van het aanmerkelijk onderscheid, dat, onafhankelijk van de samenstelling, bij gelijke handelwijze, bij derzelver bereiding op verschillende plaatsen wordt waargenomen?

Men verlangt daarbij ontwerpen van verbetering, hoofdzakelijk met opzigt tot middelbare Biersoorten.



Luisterend in het duister

Nicolaas (Klaas) Bom (Velsen, 1937) wist op de middelbare school niet of hij arts of ingenieur wilde worden. Zijn pionierswerk in de echocardiografie bracht beide vakken samen.

Bom studeerde elektrotechniek aan de TU Delft en schreef zijn afstudeerscriptie over de voortplanting van radargolven. Zijn militaire dienstitijd bracht hij grotendeels in burgerkleding door aan het fysisch laboratorium op de Waalsdorper vlakte. Daar deed hij voor de marine onderzoek aan sonarsystemen. Dat onderzoek zette hij na zijn dienstitijd zes jaar lang voort bij het Navo sonarlab in La Spezia, Italië.

In 1968 versterkte hij de afdeling cardiologie van het nieuw opgerichte thoraxcentrum van de Erasmusuniversiteit om een echografie van het hart te ontwikkelen. Hij promoveerde daar in 1972 op en in 1979 werd Bom hoofd van de afdeling biomedische techniek van het thoraxcentrum.

Bom ontwikkelde het lineair array waarmee de eerste echografische doorsnede beelden van het bewegende hart zichtbaar werden gemaakt en promoveerde op dit onderzoek in 1972. In die tijd werd ook een 32-elements katheter ontwikkeld die pas veel later belangrijk werd. Zijn groep maakte de eerste draagbare echoscoop, de Minivisor, in 1976 en in 1982 werd een echosysteem ontwikkeld dat via de slokdarm cardiale doorsnedebeelden toonde.

Bom werd erelid van de ultrasound verenigingen van Zweden, Verenigde Staten, Italië en Nederland. Ook werd hij *Honorary Fellow van de European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*. Bom is lid van de KNAW en van de British Royal Academy of Engineers.

Het Bataafsch Genootschap kende hem samen met Jan Somer en David Sahn in 2001 de eerste Internationale Steven Hoogendijkprijs toe.

"Mijn jeugd heb ik doorgebracht in Velsen. Thuis hadden we op zolder een grote ruimte die uiterst geschikt was voor het spelen met Märklin treinen. Thuis werd van alles en nog wat geknutseld. Mijn familie gaf me ook dozen met Meccano om bruggen, hijskranen, en nog veel meer mee bouwen. Daarnaast was bij ons thuis muziekles verplicht. Ik ging elke week naar de juffrouw voor pianoles. Die drie dingen, school, knutselen en muziek, hebben mij mede gevormd.

Via Meccano en trein had ik met elektriciteit kennisgemaakt. Ik had een paar oudere familieleden die al in Delft studeerden. Elektrotechniek leek me wel een leuke studie. Tijdens mijn

HBS-periode vond ik de natuurkundeleraar een van de besten. Zoals hij het Dopplereffect uitlegde dat eerst de toon omhooggaat en dan weer naar beneden. Zoals bij passerende toeterende auto's, of een muziekgezelschap dat op een platte spoorwagon langs het perron gereden kwam. Dat soort verhalen vergeet je niet.

Ik keek in de schoolagenda naar een lijstje beroepen. Daarin heb ik indertijd zowel arts als ingenieur aangekruist. De keus ingenieur werd beslist met het opgooien van een dubbeltje.

Bij de marine

De studie elektrotechniek aan de TU Delft duurde zes jaar. Ik was gedurende een deel van mijn studie beheerder van de bar van de studentenclub mede omdat ik zo lang en tevens judoka was. Dat kwam van pas als een student eens te veel gedronken had. Het was een leuke tijd. Ik was ook lid van de lokale hockeyclub in Delft en in mijn elftal zat iemand die bekend was met het Nederlandse Marine Sonarlab. Hij bracht mij op het idee om daar te gaan werken. Dus toen ze tijdens de militaire keuring over een pilotenopleiding begonnen, zei ik dat ik op het Sonarlab geplaatst wilde worden.

Zo kwam ik in het fysisch en elektronisch laboratorium van TNO op de Waalsdorper vlakte terecht. Zowel sonar als radar is gebaseerd op fysica met vele ingenieursaspecten. Onderzeebootbestrijding had veel interessante kanten. Het werd dus laboratoriumwerk, waar ook veel niet-militairen werkten. Ik zat de hele maand in burgerkleding behalve als ik salaris ging halen, dan moest het uniform aan. Nog leuker: ze hadden allerlei voorzieningen voor militairen in Den Haag. Ik bedacht dat ik een taal wilde leren en koos Italiaans. Dus ik kreeg een bandrecorder en leerde Italiaans in mijn vrije tijd.

Na afloop van mijn dienstplicht kreeg ik aanbiedingen van Philips, Holland Signaal en andere bedrijven om daar te komen werken. Maar die heb ik afgezegd en ik ben naar het Nato Sonarlab in La Spezia, Italië gegaan.

Dat bleek heel leerzaam te zijn. Vaak was er bijvoorbeeld een oudere wetenschapper die al in de oorlog sonarervaring met onderzeeboten had opgedaan. Het lab stond in een prachtige omgeving. De beschikbare kennis, zij het geclassificeerd, was enorm vergeleken met de medische echotoepassingen. En ook daar waren de faciliteiten fantastisch. Als voormalig marineofficier met een equivalente civiele rang kon ik van alle voorzieningen gebruikmaken. Als ik wilde zeilen belde ik naar de haven en dan stond er een matroos met een zeilboot klaar. Ik heb daar zes jaar gezeten na mijn twee jaar in het Nederlandse lab.

De contracten werden om de drie jaar verlengd en op gegeven moment dacht ik, ik ben hier nu al zes jaar. Als ik nog wat aan geneeskunde, de andere kant van het dubbeltje, wil gaan doen is nu de tijd wel gekomen. Ik had op het NATO-lab uitgezocht wat er op sonargebied in geneeskunde gedaan was. Dat was niet veel. Ik zag daar een kans liggen met de kennis die ik vergaard had.

Een bord 'echocardiografie'

Rond die tijd startte net de medische faculteit aan de Erasmus MC. Ik ontmoette in Boston, waar hij toen nog woonde, Professor Paul Hugenholtz, de baas van de cardiologieafdeling van het nieuwe thoraxcentrum in Italië. Ik beweerde dat het mogelijk moest zijn echografisch een compleet doorsnedebeeld zichtbaar te maken van een kloppend hart. De helft van het centrum geloofde daar niets van, de andere helft had zijn twijfels. Bij die laatste groep behoorde gelukkig Hugenholtz. Ik zei: ik heb vier technici nodig, voor twee jaar, om te kijken of het gaat lukken.

Hugenholtz werkte nog in Boston in het *Children's Hospital* en vloog elke veertien dagen naar Nederland. We moesten dus plannen maken, we zaten helemaal aan het begin. De cardiologie

wilde van alles en nog wat gaan doen en dat vonden de internisten maar zo-zo. Want als je aan het hart werkte moest je, althans volgens de internisten, eerst alle andere organen goed beheersen. Het was nog een heel gevecht om dat op te starten. Een ander gevecht was dat wij cardiologen plaatjes lieten maken en daar waren de radiologen niet blij mee. Al die geschilpunten, daar moest je netjes omheen manoeuvreren.

Wij hebben in het thoraxcentrum een kamer gereserveerd waar we het bord 'echocardiologie' op hebben geplakt. Op dat moment wist niemand nog wat het was. Maar we hebben die kamer voor de zekerheid alvast geclaimd.

Het eerste apparaat van het type lineaire array ontwikkelden we in 1970. Het bestond uit een rij van veertien echo-elementen, zenders en ontvangers, die synchroon werden aangestuurd. We testten dat in een watertank en we konden alle echo's zien. Een rond gaasje in een bak water zag je haarscherp. Daarmee toonden we aan dat je de doorsnee gewoon kon zien. Het eerste toestel maakte ik voor mijn promotiewerk aan de afdeling cardiologie van de Erasmus Universiteit. Het had maar veertien elementen waarvan er een paar niet werkten, maar het ging om het idee. Met het lineair array tastten we een vlak af.

Doorsnede van een kloppend hart

Na twee jaar werken hadden we het eerste lineair array echo-toestel waarmee we een medicus een patiënt lieten onderzoeken. We durfden daar zelf niet bij te zijn. Het onderzoeken van een patiënt vonden we toen nog een beetje eng. De arts kwam tien minuten later naar buiten en zei dat hij op het televisiescherm niks had gezien. We hebben hem teruggestuurd, en gezegd dat wij niet voor niets twee jaar aan het allereerste real-time echoapparaat voor het hart hadden gewerkt. Hij ging terug en rapporteerde dat hij nu wel wat zag. Hij wist natuurlijk niet wat hij zag, dat moesten ze later nog leren. Maar het was wel een echografische doorsnee van het bewegende hart.

Toen hebben we vier van die apparaten gemaakt en die hebben we op diverse plekken in de wereld laten testen. Je zette de transducer zo op de borstkas boven het hart en je kon op het beeldscherm alles zien bewegen in elke willekeurig doorsnede, afhankelijk van de transducerstand. Toen begreep de hele wereld opeens ook de betekenis van de M-mode, of motion-mode. Dat was een vorm van echocardiografie met één bundel die in de jaren vijftig was ontwikkeld door Edler en Hertz.

Hertz was ingenieur en een neef van de naamgever van de natuurkundige eenheid. Hij leende een Siemens apparaat *for nondestructive testing of materials* en koppelde dat aan een filmcamera zodat je met één bundel kon kijken. Als je die op het hart plaatste kreeg je een bewegend eendimensionaal beeld dat ze niet helemaal begrepen. De registratie werd M-mode van motion genoemd. In zijn boek *Ultrasoundcardiography* stelt Dr. Edler dat toen ze de transducer bij het hart zette en alles bewoog hij concludeerde: *It is therefore justified in assuming that the signals come from the heart.* Zo onduidelijk was het beeld toen allemaal nog. Je zag de respons, de echo's dus, van één bundeltje door het hart en je zag iets wat mogelijk een klep was open en dicht gaan.

Edler en Hertz hebben me een eredoctoraat gegeven omdat door introductie van het lineair array plotseling ook M-mode werd begrepen en de wereld veroverde. De M-mode was één lijntje van het hele vlak. Het lineair array verbeterde heel snel. Gewoon wat meer elementjes en je ziet een doorsnede van het bewegende hart op het beeldscherm van verbeterde kwaliteit. Je ziet kleppen open en dicht gaan, je ziet een afwijking. Ze zagen alles en soms werd van een bundel een aparte M-mode op papier geregistreerd.

Klein geheim

Een van de projecten waar ik in Italië aan werkte was een groot sonararray van drie meter doorsnee en een meter hoog dat je diep onder een schip sleept om er geluidsmetingen mee te doen. De geluidsbundel kon je elektronisch sturen met transistors. Omdat het niet zeker was of we vanaf de borstkas het hart konden afbeelden dacht ik: als het van buiten niet lukt, dan kunnen we misschien met een katheter naar binnen om via de vaten te kijken. Daarbij dacht ik aan het grote array uit Italië. Maar dat was een geheim project. Ik schreef aan de directeur van de NATO: ik wil graag de geheime array duizend keer kleiner maken met duizend keer hogere frequentie om in het hart te kijken. Mag dat? Hij vond het een idioot en fantastisch idee waar hij geen bezwaar tegen had. Vooral doen, schreef hij terug.

Zo ontwikkelden we in 1971 het eerste elektronische kathetertje. Dat draaide niet rond, maar schakelde met 32 elementen en een totale diameter van drie millimeter om toch een volledig doorsneebeeld van het hart of een bloedvat te kunnen maken met echografie.

De acceptatie verliep eigenlijk heel snel. We hadden een conferentiezaal waar de cardiologie en de chirurgie vaak bijeenkwamen en heel nauw samenwerkten. We hadden wat echoplaatjes gemaakt en die lieten we aan de zaal zien. We vertelden hoe de transducer op de thorax stond en we vroegen hen wat we zagen bewegen in de echobeelden. De cardiochirurgen dachten achter hun mes aan en die hadden de interpretatie meteen goed. De resultaten werden steeds beter. Cardiologen brachten die echobeelden de hele wereld over naar talloze conferenties.

Al in 1973 bracht de firma Organon Teknika het eerste echoapparaat op de markt. Vanuit Nederland ging de echotechniek de hele wereld over. Drie jaar later was de techniek overal beschikbaar, diverse firma's brachten het op de markt. Ik had een patent op dat kathetertje en het lineair array en er waren afspraken met de Erasmus universiteit. Zij ontvingen de royalty's en de firma's betaalden ons onderzoek. In die tijd lag het aantal medewerkers rond de 20. Nu zijn het er 40. Er waren er een stuk of vijf in dienst van het ziekenhuis, de rest was erbij gesprokkeld en werd deels betaald door Organon Teknika dat onderdeel van Akzo was. Het octrooibureau van Akzo hielp ons. Nu zijn we veertig jaar verder en er werken nog steeds een man of dertig vol overgave op dit terrein.

Terugkeer van de katheter

Ook het kathetertje werkte goed, echter het moest via de lies ingebracht worden. Het lineair array was niet-invasief, dus dat genoot verre de voorkeur. We legden het kathetertje toen op de kast. Vijftien jaar later, rond 1985, begon men stents te plaatsen en te dotteren. De cardiologen wilden zien hoe dik de vaatwand was en pas toen werd het kathetertje belangrijk.

Jan Somer, ook een Nederlander, is een hele slimme wetenschapper die in de tijd kort voor ons, rond 1968, bezig was met elektronische gestuurde elementen en verdragingslijnen. Daarmee kon hij de echobundel sturen. Dit zogenaamde *phased-array* werkt met een kleinere transducer. Bij het lineair array, waar wij mee werkten, wordt een steeds wisselende subset van elementen naast elkaar op een rij geactiveerd, die allemaal in evenwijdige bundels geluidspulsen uitzenden en echo's opvangen. De phased array bestrijkt een breder gebied van het lichaam.

Wij kwamen erachter dat de phased array van Somer, vooral werkzaam in de neurologie, meer geschikt was voor de cardiologie en dat onze techniek van het lineair array beter werkte voor echografie van (ongeboren) baby's en studie van buikorganen. De grap ging dat elke nieuwe echotechniek beter direct voor een gebied twintig centimeter lager in het lichaam ontwikkeld

konden worden. Later zijn die systemen verkleind en gecombineerd. In onze tijd ging het erom dat je kon laten zien dat het werkte.

Een scala aan toepassingen

We hebben ook een echotransducer op het uiteinde van een slokdarmprobe gemonteerd omdat je op die manier dicht bij het hart komt en geen last van de ribben hebt. Deze probe werd in samenwerking met Oude Delft gemaakt. Met het kathetertje kon je zien of er aanslag was op de vaatwanden, of dat er stukken hadden losgelaten (dissectie), dus waar een stent in moest. Soms moest je even met wat fysiologische zoutoplossing doorspoelen om een goed beeld te krijgen. In de jaren die volgden zijn er verder enorme ontwikkelingen op dit gebied geweest, waar mijn opvolger Professor Ton van der Steen veel aan heeft bijgedragen.

In de beginjaren hebben wij ook nog een keer een echokatheter op basis van een micromotortje gemaakt, waarbij veel werk is verzet door Charles Lancee. We hadden een sigarettendoosje met duizend van die motortjes uit een horlogefabriek in Zwitserland waar ze werden gebruikt om horloges mee op te laden bij beweging als microgenerator. Een katheter met micromotor is een keer in een patiënt geprobeerd, maar we hadden geen rekening gehouden met de magnetische storende werking van de metalen geleidingsdraad. Dit werk is gestopt en veel later weer opgepakt.

In samenwerking met Organon Technika hebben wij in Rotterdam het allereerste draagbare echo-toestel, de Minivisor gemaakt. Daarmee wilden we het echo-onderzoek vanuit de onderzoekskamer naar de ambulance brengen. Het werd een handheld apparaat met een schermje zo klein als een postzegel. Dat was in 1975. Jos Roelandt deed hiermee onderzoek aan het hart en Juri Wladimiroff toonde voor het eerst echografisch het bewegende hart van een foetus.

We hebben allerlei technieken ontwikkeld om echobeelden scherper en gedetailleerder te maken. Bij een hogere frequentie van het echosignaal is de bundel nauwer, maar je kunt ook een aantal elementjes samen gebruiken. Je kunt de uitgaande bundel met vertragingen focuseren, maar dat kun je ook met de teruggekaatste bundel doen omdat je precies weet waar de bundel vandaan komt. Dat valt allemaal te berekenen.

En dan kun je ook nog uit verschillende richtingen opnamen maken. Dat stond ook in het oorspronkelijke octrooi. Er zijn allerlei methoden die je kunt bedenken. Bij een te hoge frequentie krijg je te veel verzwakking, dan komt het signaal niet ver genoeg. Dus als je verder weg wilt kijken moet je wat lager in de frequentie zitten. En om goed te focuseren moet je juist hoog in de frequentie zitten, dan gaat het makkelijker. Dat probeerden we allemaal uit in een aquarium met aan de zijkant een absorberend materiaal opdat het geluid niet rond blijft zingen. Daar kon je daar zeer verhelderende proeven in doen.

34 jaar ontwikkeling

Toen ik in 1968 begon, was er slechts een handjevol onderzoekers en artsen die aan echografie van het hart werkten, en ik kende ze allemaal. In 1975 was het aantal al een beetje toegenomen, maar er was nog nauwelijks vraag naar echografisch onderzoek. Door de introductie van het lineair array steeg direct de belangstelling wereldwijd. Ook de slokdarmprobe was een onmiddellijk succes. Maar de katheter heeft eerst vijftien jaar op de plank gelegen tot men begon met stents en met dotteren. Het micromotortje werd pas veel later belangrijk. En de minivisor, dat draagbare apparaat, werd pas achttien jaar later een algemeen gebruikt toestel.

In 2002 ging ik met emeritaat en werd ik nog onderzoeksdirecteur van de onderzoeksschool op het gebied van de cardiologie. Dat deed ik nog een paar jaar voor één of twee dagen per week. Al veel eerder bekleedde ik een aantal jaren de positie van onderdirecteur van het interuniversitair cardiologisch instituut (ICIN). Zo raakte ik betrokken bij bijna alle promoties in Nederland die iets met cardiologie en echo te maken hadden. Dat was erg leuk en heel nuttig. Omdat de medewerkers van de centra via het Nederlands Hart Instituut ICIN vaak bij elkaar kwamen en onderling elkaar de laatste nieuwtjes vertelden, verliep de toepassing van de echocardiologie in Nederland veel sneller dan in het buitenland.

Nederland liep op het gebied van cardio-echografie en de verdere technische ontwikkelingen hiervan voorop, dus liepen alle hoogleraren cardiologie van de universitaire medische centra ook vrij vooraan, want die deden meteen altijd mee. Ik denk dat mijn opvolger Prof Van der Steen op zijn specialiteit met katheters behoorlijk hoog scoort.

Wat voor onderzoek ik nog graag zou doen? Ik denk aan een project dat destijds niet doorging. We hadden veel te maken met aorta aneurysmata. De aorta wordt dan wat groter en op een gegeven moment kan het aneurysma knappen. Dan moet je wel heel snel ingrijpen of anderszins de patiënt dood. Bij sommige patiënten werd een stent ingebracht om de aorta te repareren. Een stent is een soort spiraalveertje van gaas in de vorm van een kokertje dat via de lies naar binnen gaat. Buiten de stent blijft er nog een vijvertje van bloed binnen de aorta over.

Patiënten moeten heel vaak ter controle door de CT-scan om te controleren of het volume van het vijvertje niet groeit, want dan lekt er iets. Op het lab bedachten wij dat als je een echoapparaat gebruikt en je maakt op vijf punten op de buik boven de stentzone een opname dan kan je de stent uit het beeld wegwerken en het volume van het vijvertje berekenen. Na de operatie, de stent zit erin, sla je het patiëntnummer en het gemeten volume op in je echoapparaat. Daarna zou een huisarts eenvoudig de controle kunnen uitvoeren. We hebben daar een paar keer geld voor aangevraagd, en hoewel de meeste aanvragen gehonoreerd werden, gold dat deze keer niet. Nou ja, pech. Ik vond het een slim idee, en dat vind ik eigenlijk nog steeds.

Het succes van ons lab is het resultaat van verschillende omstandigheden. Maar het kon pas slagen doordat een groot aantal technische en klinische medewerkers zich ver bovengemiddeld hebben ingespannen. Daarvoor ben ik hen nog steeds zeer dankbaar."



Op zoek naar de heilige graal van het gehoor

Johan Frijns (1961) studeerde technische natuurkunde aan de TU Delft en geneeskunde aan de Universiteit Leiden. Beide studies ronden hij cum laude af. Daarna begon hij aan een promotie op het gebied van cochleaire implantaten (CI's), elektronica in de vorm van een implantaat dat verbonden is met elektronica buiten het lichaam, die de functie van een beschadigd binnenoor (slakkenhuis) overneemt om de gehoorzenuw te prikkelen, zodat doven alsnog kunnen horen. Ook de dissertatie ronden hij cum laude af, terwijl hij tegelijkertijd ook de opleiding tot KNO-arts volgde.

Na zijn promotie bleef hij aan de Universiteit Leiden verbonden. In 2005 werd hij bijzonder hoogleraar in de otologie (oorheelkunde) en auditieve fysica. Een jaar later volgde de benoeming als gewoon hoogleraar keel-, neus- en oorheelkunde (KNO). In die rol geeft hij van 2005 tot 2010 ook leiding aan de KNO-afdeling van het Leids Universitair Medisch Centrum, tegenwoordig is hij daar hoofd van het Centrum voor Audiologie en Hoorimplantaten.

Sinds 1999 gaf hij al leiding aan het Cochlear Implant Rehabilitation Centre Leiden-Effatha (CIRCLE). Dit centrum heeft inmiddels ruim 1100 patiënten geholpen om met een implantaat (weer) te horen. Het geldt wereldwijd als een van de topcentra op dit gebied.

"Als zestienjarige jongen wist ik van de ene dag op de andere: ik wil de medische technologie in. Wat dat dan was, vroegen mijn ouders. Kijk, geneeskunde is nuttig en techniek is leuk. Als je dat nou kan combineren, dan lijkt me dat fantastisch. Een hele naïeve gedachte, vooral omdat er nog helemaal geen studies zoals klinische technologie bestonden.

Toen dacht ik: nou, dan ga ik geneeskunde studeren. Op dat moment las ik een krantenartikel over professor John Laird, die was begonnen als hoogleraar fysiologie in Leiden. Ik mocht bij hem langskomen en hij zei: "Da's allemaal leuk en aardig als je geneeskunde gaat studeren. Ik zit hier als hoogleraar fysiologie, maar ik ben vliegtuigbouwkundig ingenieur. Want de vergelijkingen van bloedstromen lijken heel erg op de vergelijkingen die ik destijds bij de raketten heb moeten leren. Wanneer je geneeskunde gaat doen, leer je heel erg laatjes opentrekken die goed gevuld zijn en dan weet je dat toe te passen. Maar als iets nieuws wilt doen, dan moet je het eigenlijk zoeken in de technische hoek. Dus ga maar iets doen aan een TH: elektrotechniek, natuurkunde, doet er niet toe. En dan kun je van daaruit weer verder zoeken."

Ik ben toen technische natuurkunde gaan studeren, maar had al gauw door: als ingenieur blijf je aan de buitenkant van het medische bedrijf. Dus gaandeweg ontwikkelde zich het idee om geneeskunde erbij gaan doen. Dat kon eigenlijk niet, maar ja, ze konden het me niet verbieden. Omwille van de tijd ging ik wel versnellen. Ik heb mijn kandidaats Technische Natuurkunde voor driekwart in de zomer via zelfstudie gedaan. Voor mijn afstuderen in Delft heb ik me op de faculteit wel eens een heel weekend laten opsluiten in de ruimte waar de Delftse Parallele Processor stond.

Ik studeerde af op akoestische perceptie bij professor Frans Bilsen, waarbij twee verschillende ruissignalen werden aangeboden aan elk oor met een bepaalde faserelatie. Die faserelatie leidde dan tot een bepaalde toonhoogteperceptie in het hoofd. Mijn opdracht was een signaal te maken dat eigenlijk niet gemaakt kon worden met de computers van toen, maar het is uiteindelijk met behulp van niet lineaire elektronica toch gelukt.

Ik heb nog een aanbod gekregen om in die richting te promoveren, maar ik vond dat niet toegepast genoeg. Ik wilde iets voor de mensen doen. Dus geneeskundestudie afgemaakt, coschappen gelopen. En op dat moment denk je van, ja, en hoe nu verder?

Witte jas

Ik kwam toen tijdens het coschap dermatologie – ik liep in een witte jas hier over het ziekenhuisterrein – mijn oude buurjongen tegen, Clemens van Bitterswijk. Die was hoofd van het otobiologisch laboratorium en nu hoogleraar aan de Universiteit van Maastricht. En die zei: 'Johan, wat doe jij hier in een witte jas? Jij studeerde toch natuurkunde?'

Nadat ik het verhaal verteld had, zei hij: 'Oh, maar dat is mooi, want we gaan beginnen met een project met cochleaire implantaten en we hebben in de aanvraag een arts en een technicus staan. Maar als jij nou beide in je verenigt, moet je toch eens komen praten.'

De technologie stond op dat moment in de kinderschoenen. In de eerste artikelen die ik las, stond: 'Probeer de afweging te maken: is een trilbandje aan je pols niet even goed als een cochleair implantaat?' Want je kunt er toch alleen maar mee horen of iemand de kamer binnenkomt of praat maar niet verstaan wat er gezegd wordt.

De onderzoeksvraag voor mijn promotie in Leiden was om te komen tot een extracochleair implantaat. Dat wil zeggen de elektrodes buiten het slakkenhuis zetten, omdat je het dan niet kapot hoeft te maken voor een latere stamceltherapie. In de literatuur zag ik echter allemaal dierproeven en veel onbegrip van wat we nou echt aan het doen zijn.

Computermodel

Komende vanuit een technische achtergrond dacht ik: dan moet ik dus eigenlijk een computermodel maken, zodat ik mijn gedachten kan sturen. Daar dacht ik heel eenvoudig over: ik vind in de literatuur wel onderdelen, die schuif ik bij elkaar en dan ga ik dat resultaat gebruiken om ook mijn dierproeven te sturen. Maar uiteindelijk heb ik voornamelijk aan het computermodel gewerkt. Dat bleek nog onontgonnen terrein.

Inmiddels hebben we een mooi driedimensionaal model van de cochlea, en 30.000 vezeltjes daarin, liggend op anatomisch juiste plekken. Er zijn nog steeds promovendi bezig om het model te vervolmaken. Terwijl de oorspronkelijke gedachte was: daar besteed ik een jaartje aan, dan heb ik het model en kan ik het echte werk gaan doen. We zijn nu dertig jaar verder en er wordt nog steeds aan het model gebouwd.

We gebruiken het nu om te voorspellen wat we mogen verwachten als we een nieuwe elektrode maken of een nieuwe spraakcoderingsstrategie. En dan merk je dat er op een gegeven moment toch weer ergens een beperking opduikt. Waar we nu mee bezig zijn is bijvoorbeeld om de stochastiek van de vezels correct te krijgen. Ik ben begonnen met een deterministisch model. Als je snel gaat stimuleren komen er ook andere zenuweigenschappen in beeld. Dus die zijn we nu allemaal aan het inbouwen om steeds meer te kunnen voorspellen. Uiteindelijk wil ik van individuele patiënten een model maken, zodat ik kan bekijken welke elektroden ik het beste kan kiezen.

Naar patiënten toe

Toen het model voorspellingen begon op te leveren die klinisch getoetst moesten worden, eind jaren negentig, op het moment dat ook de CI's volwassen werden, dacht ik: nu moet ik toch ook echt naar patiënten toe.

Antwerpen had toen de Leuven Antwerpen University Research Auditory prosthesis (Laura-prothese). Die zat ook in de oorspronkelijke subsidieaanvraag voor mijn promotieonderzoek. De ontwerper van de LAURA is Professor Stefaan Peters, hij werd in 1998 consultant voor het Amerikaanse bedrijf Advanced Bionics. Voor hun nieuwe elektrode heb ik toen voorspeld wat de sterke punten zouden zijn ten opzichte van hun vorige elektrode. Uiteindelijk bleken die voorspellingen vrij aardig te kloppen.

Toen wij hier in Leiden een CI-team kregen, had ik nog nooit een CI-patiënt gezien, letterlijk. Ik was wel mee gaan kijken met andere operaties, in Antwerpen, in Hannover. Maar het eerste implantaat dat ik zette was ook de eerste keer dat dat implantaat gebruikt kon gaan worden. Omdat het een nieuw implantaat betrof, kon ik over mijn eerste tien patiënten direct publiceren. Waarbij ook nog eens de resultaten verbluffend veel beter waren dan dat je eigenlijk had mogen verwachten.

Overigens had ik tijdens mijn promotie ook mijn opleiding tot KNO-arts afgerond. In de periode 95 tot 2000 heb ik ongeveer 70 procent van alle oorooperaties hier in het LUMC gedaan. Dus toen ik met CI's begonnen was ik al een ervaren otoloog.

Maar als je dan ziet wat ik toen verfijnde chirurgie vond... Dat is grofstoffelijk ten opzichte van hoe je nu een cochleair implantaat plaatst. We proberen nu als we een elektrode in het slakkenhuis inbrengen, het restgehoor te sparen. De patiënten van toen hadden geen restgehoor, dus er viel niets te sparen, en je was niet zo heel bezorgd dat er iets groots het slakkenhuis in ging.

Hogere eisen

Die ontwikkeling heeft te maken met een combinatie van fijnere implantaten, beter weten wie je kandidaten zijn, weten dat het mogelijk is om restgehoor te sparen, en dat dan ook te willen. En daarmee dan ook hogere eisen aan jezelf stellen. De tools zijn er ook naar. De elektrode waar ik mee begon, was ongeveer een millimeter dik. Dus je moest een gat maken in de cochlea van 1,2 millimeter en dan ging daarnaast nog een wiggetje om hem tegen de zenuw aan te drukken. De huidige elektrodes hebben een dikte van 0,3 millimeter bij de tip en het gaatje maak je 0,7 millimeter groot.

Die elektroden zijn siliconenrubber dragers waar elektrodecontacten van platina op zitten. Daar zijn veel varianten van en dat is heel frustrerend. We werken nu met drie, binnenkort met vier, verschillende merken. Die hebben allemaal een totaal andere opbouw. Het ene implantaat heeft

twaalf contacten en twaalf stroombronnen, die allemaal plus of allemaal min moeten gaan. Dus bipolair. Het andere implantaat heeft 22 contacten, maar slechts één stroombron. Daar kun je niet meer mee doen dan heel snel multiplexen. Nog een ander implantaat heeft zestien contacten en zestien onafhankelijke stroombronnen.

Dan zou je denken dat daar toch verschil moet zijn. En als je dan kijkt naar de resultaten van spraak verstaan, dan zijn die heel erg vergelijkbaar. Terwijl ze technisch best veel verschillen. Maar ik vermoed dat ze allemaal toch een onderliggend probleem hebben, want muziek is nog steeds heel lastig over te brengen.

Jongetje

Het is fantastisch om te zien dat doof geboren kinderen, als je die jong een CI geeft, gewoon meegaan met het normale leven. Die hoeven niet meer naar speciale scholen, die kunnen zich in het regulier onderwijs goed redden.

Een van de mooiste verhalen, vind ik, gaat over het allereerste jongetje dat in Nederland een dubbelzijdige CI kreeg. De vader was een goede vriend van iemand met wie ik tegelijkertijd werd opgeleid. Het kind kreeg hersenvliesontsteking en als gevolg daarvan kan het slakkenhuis dichtgroeien. Dan kun je nooit meer een CI krijgen. Die vader kwam naar me toe en zei heel rationeel: eigenlijk moeten we dus twee CI's doen, want anders is het oor gewoon verloren. Hij had helemaal gelijk, maar daar was totaal geen vergoeding voor.

Toen hebben we in eerste instantie gezegd: dan brengen we een spacer in, een dummy elektrode om nu al het slakkenhuis open te houden. Dan kunnen we het altijd nog gebruiken. Maar er was geen CE-gemerkte spacer. Dus dat moest een implantaat worden. Een implantaat kost 20.000 euro per stuk, en dat is een behoorlijke investering, maar gelukkig kregen we voor het goede doel via kindergeneeskunde extra budget. Die jongen zit nu in team NL voor optimist-zeilen. Ik heb video's van hem dat hij vanuit een volgboot instructies krijgt en daarop reageert. Een kind dus dat anders volledig van gebarentaal afhankelijk zou zijn. Dat is wel fantastisch om te zien.

Heilige graal

We zoeken nog altijd naar de heilige graal en dat is normaal horen. Daar zijn we nog lang niet. We zitten met de huidige elektroden tegen de grens aan. Het heeft niet veel zin om met de huidige techniek meer contacten met de gehoorzenuw te maken. Je moet iets anders doen.

We hebben een technische oplossing nodig in combinatie met biologie. Technieken om de zenuw naar de elektrode toe te laten groeien. Dat kan met groeifactoren of met stamcellen. We kijken nu of we de gehoorzenuw, die gedeeltelijk gaat afsterven als je doof bent, weer kunnen revitaliseren. En dan de elektrode dichterbij de zenuw toe brengen, want afstand is het probleem. We zitten nu op een kleine millimeter afstand van de te prikkelen zenuwen. Als we nu die zenuw kunnen toebrengen naar een tiende millimeter afstand of zelfs in contact brengen met de elektrode, dan kun je met een paar microampère al stimuleren in plaats van één milliampère zoals nu.

Een mens heeft ongeveer 3000 binnenste haarcellen. Op iedere haarcel zitten tien zenuwvezels. Die vezels zijn met name nodig om verschillende delen van het dynamische bereik te kunnen dekken. Dus als je 250 kanalen zou hebben, zou je al een heel eind zijn, denk ik. Idealiter heb je met 3000 kanalen een voldoende dynamisch bereik. Dan zit je al heel dichtbij het normale horen. Maar maak ze maar eens.



Lastig experimenteren

We zitten nu met een stukje bewezen klinische techniek, waardoor experimenteren lastiger wordt en dat merk je. Eigenlijk zou je bijvoorbeeld de lus willen sluiten: op niveau van de hersenen meten wat aankomt en dat gebruiken om de buitenkant te sturen. We kunnen nu, via het implantaat, de reactie van de gehoorzenuw meten. Tot nu toe halen we daar echter veel minder uit dan we twintig jaar geleden hoopten. Toen was de gedachte: we gaan die lus sluiten en dan kennen we de reactie van de zenuw en dan kunnen we het automatisch regelen. Dat is echter niet gelukt.

Dus trokken we de conclusie dat we het hoger moeten gaan zoeken. Maar ja, ga maar eens een multi-elektrode array op de auditieve cortex plaatsen in de hoop vijf procent verbetering van je CI te krijgen. Dat past niet meer. De CI is weinig invasief en geeft weinig complicaties. Die paar procent is het niet waard om het risico te nemen dat de neurochirurg een complicatie krijgt.

Een van de dingen waar we de afgelopen jaren mee bezig zijn geweest is *multipole* stimulatie. Kan ik mijn velden focuseren, zodat ik maar een klein stukje van de zenuw stimuleer? Spatiële effectiviteit heet dat. Inmiddels kunnen we via *phased-array* technieken één contact van nul potentiaal afhaken en alle andere op nul houden. Dan loop je ertegen aan dat je wel selectief bent, maar weer geen luidheid kunt coderen. Als je luidheid gaat coderen, moet je toch verbreden en dat verbruikt weer veel stroom. We hebben een prototype ontwikkeld dat een balans zoekt tussen selectiviteit en luidheid. Proeven daarmee leverden aanvankelijk goede resultaten op, maar brachten echter niet wat we wilden. We denken dat we nu weten hoe het wel moet en zo itereren we verder.

We merken dat de fabrikanten helemaal niet zo geporteerd zijn van elektronica in de array of micro-elektromechanica in de elektroden, want dat vormt een risico. Dus in gedachten kun je veel sneller dan de werkelijkheid ooit zal toelaten.

Siliciumsporen

De vraag is: wil je vernieuwing? Als er allemaal draadjes het array in moeten, wordt die heel stijf. Dus moet je van de draadjes af naar siliciumsporen of carbonsporen. In elk geval moet je van de bestaande techniek afwijken. En als je het echt goed wilt doen, moet je elektronica, met stroombronnen, en multiplexers, in zo'n array zetten. Dat betekent dat je het silicium gaat doteren met stofjes die niet zo goed zijn voor je lichaam. Dus je moet er heel zeker van zijn dat die stofjes vervolgens niet in je lichaam terecht komen, want anders gaan bijvoorbeeld de zenuwen afsterven.

Tegelijkertijd, als je gaat stimuleren heb je een bepaalde oppervlakte nodig. Anders krijg je een veel te grote oppervlaktedichtheid. Als er veel stroom vloeit aan het oppervlak, krijg je hydrolyse. Dat is ook niet goed. Dus dat betekent dat je drempels naar beneden moeten en je moet ervoor zorgen dat de elektrodematerialen niet gaan meedoen met die redoxreactie. Er zijn behoorlijk veel dingen die mis zouden kunnen gaan.

Cochleaire implantaten worden chronisch geïmplanteerd in het lichaam. Als er iets fout gaat, is er dan een *fallback* mode waardoor we voorkomen dat er echt iets misgaat met de patiënt?

Biologische oplossing

Eigenlijk hoop ik – en dat klinkt misschien vreemd – dat uiteindelijk het cochleair implantaat overbodig gaat worden en dat we naar een biologische oplossing gaan. Heel verre toekomstmuziek is dat je een niet aangelegd slakkenhuis weer zou kunnen laten groeien of iets dergelijks. Ik denk dat dat nog niet gaat gebeuren. Zeker de eerst komende jaren zal er iets technisch nodig zijn, maar we hopen dat we de biologie veel meer het werk kunnen laten doen, waardoor de beleving van de patiënt beter wordt.

In eerste instantie moeten we de elektrodes zo aanpassen dat de zenuw er naartoe groeit. Door stofjes te laten afscheiden die littekenweefsel voorkomen, en zenuwen laten groeien er eventueel stamcellen mee te implanteren. Maar ook alles wat je implanteert steeds verder miniaturiseren, want als je minder stroom nodig hebt is het implanteren van een accu weer veel minder een probleem. Een accu immers moet je na een aantal jaren vervangen. Vanwege de bedrijfszekerheid willen we geen connectoren in het implantaat, anders dan bij een pacemaker, zitten er geen stekertjes in. Dan heb je veel te veel contacten nodig en dan kan er altijd iets misgaan.

We streven ook naar een totaal implanteerbaar implantaat, waarbij de microfoon nog een geval apart is. Er zijn implanteerbare microfoons, waarbij je echter – meer dan we ons van tevoren realiseerden – allerlei lichaamsgeluiden meekrijgt. Kauwbewegingen, hartslag, dat wordt ook allemaal opgepakt. Met een tweede microfoon die alleen de lichaamsgeluiden oppakt en niet de geluiden van buiten kun je dat weer elimineren. Daar wordt nu aan gewerkt. Maar er zijn ook ontwikkelingen om de eigen gehoorbeentjes en het trommelvlies als microfoon te gebruiken.

Op een zeker moment hebben we de gedachte gehad om kanaaltjes in de elektroden aan te leggen, met daarbij een reservoirtje waar je medicijnen mee kunt inspuiten. Maar dat was toch eigenlijk te riskant, omdat je zo dichtbij de hersenvloeistof zit. Als er een bacterie naar binnen gaat, heb je meteen een meningitis te pakken. Dat is te link. Dus er moet een truc zijn waarbij

je ze preloaded in die elektrode krijgt. Er zijn elektrodes die bijvoorbeeld dexametason kunnen injecteren, allemaal experimenteel, maar dan zie je dat ook de impedanties veel lager blijven. Dat mensen minder stroom nodig hebben om uiteindelijk te kunnen horen, omdat er minder littekenvorming optreedt. Dus er zijn echt wel mogelijkheden om dat voor elkaar te krijgen.

Sociaal emotioneel

Naast computervorming en elektrode-ontwikkeling houden inmiddels zes promovendi zich bezig met de sociale en emotionele ontwikkeling van dove en slechthorende kinderen, inclusief CI-dragers.

Dat onderwerp werd aangekaart tijdens een gesprek met mijn collega Carolien Rieffe, hoogleraar aan de faculteit sociale wetenschappen, die onderzoek doet met autistische kinderen. Zij zei: 'Mijn hypothese was dat die autistische kinderen sociaal emotioneel achterblijven, omdat ze gewoon de signalen niet kunnen verwerken. Nu heb ik als controlegroep dove kinderen gebruikt, nog van voor het CI-tijdperk. En tot mijn grote verbazing waren die dove kinderen nog veel slechter in hun sociaal emotionele ontwikkeling.'

En toen dacht ik, nou wil ik toch echt weten hoe het zit met de CI-kinderen. Of die het dan beter doen. Daar zijn een aantal onderzoeken naar gedaan en daaruit bleek dat kinderen met een CI veel dichterbij normaal aan zitten, terwijl – en dat is echt een verbazingwekkende uitkomst – kinderen met een gehoorstoestel veel meer problemen ervaren. Dat begreep ik niet. Toen zijn we gaan nadenken en het lijkt erop dat dit komt omdat slechthorende kinderen, kort door de bocht geformuleerd, een hoortoestel krijgen aangemeten en vervolgens niet meer moeten zeuren. Alles wat daarna niet lukt is een tegenvaller, terwijl alles wat een CI-kind doet fantastisch is. Dat krijgt dus positieve stimulering. Bovendien krijgt een CI-kind veel meer begeleiding.

Twee voetbalvelden

Ik heb altijd al het gevoel gehad dat ik op twee velden tegelijk aan het voetballen was. Want het basisonderzoek aan CI is erg technisch en audiologisch getint. Audiologen hebben hun eigen circuit, terwijl ik als KNO-arts, als medicus, met elektrode-ontwikkeling en chirurgische technieken bezig ben.

Dat vind ik ook de uitdaging. Dat inspireert ook. Dan kun je ook over die brug heen. We kunnen hier onderzoek doen dat op weinig plekken in de wereld kan worden uitgevoerd, puur omdat ik hier een team heb kunnen neerzetten waarin artsen, biologen en technici hecht samenwerken. En als ik iets hoor op een audiologisch congres dan kan ik dat kwijt. Hoor ik iets op een medisch congres, dan kan ik dat ook kwijt.

Als je een spraakcoderingsstrategie test, zit je in het LUMC in een klinische setting, maar heb je voldoende technische kennis achter de hand om het ook echt te kunnen implementeren. Bijblijven is daarnaast een kwestie van literatuur bijhouden, maar bijvoorbeeld voor dat sociaal-emotionele aspect ben ik colleges psychologie gaan volgen. Ik wilde het jargon leren kennen en heb in de collegebanken zitten luisteren naar de concepten achter de methoden die daar gebruikt worden. Verder is het een kwestie van interesse. Als je je ergens voor interesseert, doe je het graag en stop je er tijd in."



Een zwangerschap zonder zorgen

Hans Galjaard (1935) deed in 1962 artsexamen en promoveerde (cum laude) aan de Rijksuniversiteit Leiden. Na een opleiding tot stralingsarts, in het Britse Atomic Energy Research Centre in Harwell, deed hij onderzoek in het Medisch biologisch laboratorium van RVO/TNO in Rijswijk. In 1965/66 was hij lid van de voorbereidingscommissie van een nieuwe Medische Faculteit Rotterdam waar hij in 1966 lector en in 1968 hoogleraar en afdelingshoofd Celbiologie werd.

De volgende decennia richtte zijn wetenschappelijk onderzoek zich op de ontrafeling van de moleculaire oorzaak van erfelijke ziekten en aangeboren afwijkingen. Dankzij de door hem ontwikkelde methode om vruchtwatercellen te onderzoeken kon de prenatale diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten vroeger in de zwangerschap plaatsvinden. Dit onderzoek mondde uit in de klinische genetica, met een toenemend aantal patiënten voor chromosoomonderzoek, biochemische diagnostiek, DNA-analyse en erfelijkheidsvoorlichting.

In 1980 werd Galjaard hoogleraar Humane Genetica en hoofd van de afdeling Klinische Genetica in Rotterdam. Hij begeleidde hier ruim 50 promovendi, waarvan een kwart zelf hoogleraar is geworden. In 1993 volgde Prof.dr. Frank Grosveld hem op in de Celbiologie. In 2001 ging Galjaard met emeritaat.

Galjaard heeft veel nationale en internationale adviesfuncties vervuld. Hij was consultant voor de UNDP en WHO in China, Cuba, Bulgarije en de Verenigde Arabische Emiraten. Tussen 1998 en 2005 was hij lid van het *International Bioethics Committee* van de UNESCO in Parijs. Galjaard was daarnaast actief in de publieksvoorlichting over wetenschap en de maatschappelijke aspecten van erfelijkheidsonderzoek. Van zijn hand verschenen onder meer *Het Leven van de Nederlander* (1981), *Alle mensen zijn ongelijk* (1994) en *Gezondheid kent geen grenzen* (2008).

Galjaard is lid van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschap, en ontving ruim 30 eerbewijzen in een dozijn landen, waaronder de Eremedaille voor Kunst en Wetenschappen van de Huisorde van Oranje en werd benoemd tot Commandeur in de Orde van de Nederlandse Leeuw en tot *Commandeur d'Ordre National du Merite*.

Dood vogeltje

"Proefjes doen was aan mij in het geheel niet besteed. Ik herinner me alleen dat ik als klein jongetje in Leiden een dood vogeltje vond in de tuin. Toen heb ik een mesje genomen omdat ik zo benieuwd was wat er binnenin zo'n vogeltje zat. Maar ik was niet een jongen die op een zolder-

kamer proefjes ging doen. Ik was wel nieuwsgierig, en dat ben ik gebleven. En ik was onhandig en dat ben ik ook gebleven. Ik ben iemand die thema's bedenkt en de technologische benadering daarbij kiest en eventueel zelf ontwikkelt. In de praktijk koos ik dan mensen om me heen om het onderzoek uit te voeren.

Kraakbeen

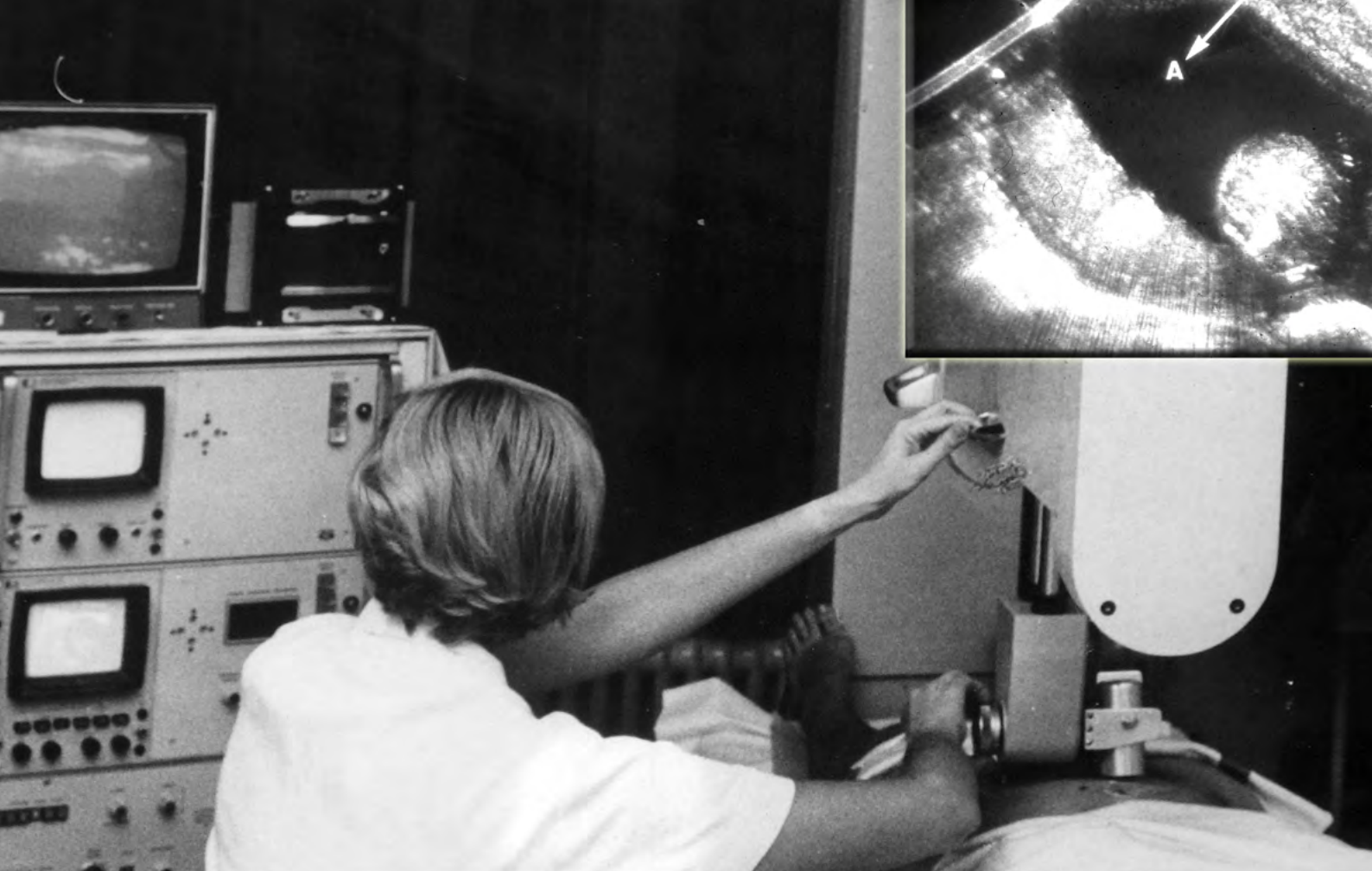
In het Leidse Instituut voor reumaonderzoek onder leiding van de histoloog Janos Szirmai maakte ik kennis met wetenschappelijk onderzoek. Hoe komt het dat gewrichts kraakbeen bij reuma en veroudering achteruitgaat? Dat was toen de grote vraag. Ik heb van Szirmai geleerd hoe je resultaten van wetenschappelijk onderzoek moet overbrengen aan anderen, aan collega's in zijn geval. Die man kon een nacht doorwerken aan een model van een bindweefselcel in zijn omgeving van vezels, water en mucopolysacchariden (lange suikermoleculen met een smerende werking). Hij maakte dat allemaal na met schuimrubber, ijzerdraad en capsules van medicijnen. Toen hij die dia's liet zien tijdens een lezing op het Nederlands Kanker Instituut kreeg hij daarvoor een applaus. Dat had ik nog nooit meegemaakt.

Szirmai probeerde een vertaling te maken van weefselstructuur onder de microscoop naar de biochemische samenstelling. Dat kon toen alleen door kleuringen van cellen. Er waren specifieke kleuringen die bijvoorbeeld alleen de kern van cellen lieten zien. Andere kleurstoffen maken collageen vezels blauw, of elastinevezels juist geel. Via histochemie (weefselleer met betrekking tot de chemische verbindingen in en tussen cellen) toonde hij bepaalde enzymen, koolhydraten of eiwitten aan. Szirmai wilde dat ik met de toen pas ontwikkelde interferentiemicroscopie het gehalte aan droge stof en water van verouderend kraakbeen zou meten op microscopisch niveau. In het begin mocht ik daarvoor een interferentiemicroscoop van de fysisch Zernicke lenen die hij cadeau had gekregen voor zijn Nobelprijs. Ondanks dat ik niet zoveel van optiek wist, vond ik een nieuwe, eenvoudige methode om het watergehalte op microscopisch niveau te meten. Ik werd daarvoor door de *Royal Microscopical Society* in Londen uitgenodigd. Dat vond ik prachtig. Kraakbeen heeft geen bloedvoorziening, dus één van de problemen is dat bij veroudering vocht en voedingsstoffen de binnenste lagen van het kraakbeen niet meer bereiken. Daar ging mijn proefschrift over.

Cellen wegen

Na mijn promotie in Leiden moest ik in dienst en werd ik opgeleid tot stralingsarts in het Medisch Biologisch Laboratorium RVO/TNO in Rijswijk en in het *Atomic Energy Research Establishment* in Harwell, Engeland. Jaap A. Cohen, arts en moleculair bioloog van het eerste uur, was de baas van het giga-lab in Rijswijk. Daar leerde ik wat het betekent om een multidisciplinair lab te hebben op academisch niveau. Er werkten fysici, chemici, biologen, bacteriologen en enkele artsen. Er werd veel en op hoog niveau gepubliceerd, maar tegelijkertijd werd er veel plezier gemaakt: liedjes bedacht, dansen in de kelder, filmen en cabaret organiseren. Autorally's, volleybalclub, tennissen - het was er allemaal. Dat droeg veel bij aan de sfeer en het bevorderde de samenwerking. Voor mij was het heel vormend omdat ik voor het eerst zag dat er geen contradictie is tussen plezier hebben en hard werken.

Ik kreeg de opdracht om het effect van kernstraling op de darm te onderzoeken. Om kwantitatieve enzymbepalingen op weefselcoupes te kunnen doen ben ik begonnen met ultramicrochemische technieken die het mogelijk maakten met een kleine hoeveelheid celmateriaal toch biochemisch onderzoek te doen. Daar was nog geen technologie voor, maar er waren wel onderdelen bekend. Zo was er de Amerikaanse biochemicus Oliver H. Lowry, die in St. Louis zenuwcellen analyseerde. Hij woog een cel door die op het uiteinde van een ultradunne kwartsdraad te leggen en onder een microscoop de doorbuiging te meten. Toen ik Lowry voor het eerst opzocht



was hij eerst niet te vinden. Hij zat met een lamp in de kelder te zoeken naar de dunste kwartsdraad die hij daarvoor zelf geschoten had. Die kon je alleen maar zien door de reflectie van het licht. Later ontdekte ik dat *Hereus Quartzschmelze* in Duitsland draden van één, twee, vijf of tien micrometer per strekkende meter verkocht.

Ik ging ook naar Stockholm, naar Casperson in het Karolinska Instituut. Daar heb ik de basis gezien van hoe je een microscoop kon ombouwen tot een meetinstrument. Bij TNO hielpen een ingenieur, drie analisten en een instrumentmaker me om de technieken voor chemische analyse van enkele tientallen cellen voor elkaar te krijgen.

Ik heb in Rijswijk ook Dick Bootsma, bioloog en promovendus, leren kennen wat van wezenlijk belang bleek voor ons beider latere carrière. Dick deed celweek om de moleculaire achtergrond van cel- en chromosoomdeling te bestuderen.

In 1965 werd Szirmai gevraagd in de Voorbereidingscommissie om onder leiding van de eerste decaan Andries Querido, internist in Leiden, een nieuwe medische faculteit op te zetten in Rotterdam. Hij vroeg mij om mee te gaan als lector. Ik wist niet wat ik hoorde. Ik had nog nauwelijks gepubliceerd, maar Janos wilde mij hebben en zo kwam ik in die groep terecht.

Celbiologie

Toen ik vanaf 1968 in de nieuwe medische faculteit in Rotterdam een eigen afdeling Celbiologie mocht leiden heb ik, dankzij de toepassing van verbeterde ultrachemische technieken, op gekweekte vruchtwatercellen de prenatale diagnostiek van vele erfelijke ziekten aanzienlijk kunnen versnellen.



Doordat ik in de medische faculteit een eigen researchafdeling moest beginnen dacht ik aan Bootsma en zijn celkweek en genetisch werk. Hij moest nog promoveren bij Cohen, maar hij besloot mee te gaan als docent en enkele jaren later als hoogleraar in de cytogenetica. Hij ging cellen kweken omdat hij aan twee grote onderwerpen werkte. Hij was bioloog die niet op de geneeskunde gericht was en concentreerde zich in Rotterdam op genlokalisatie, dus waar en op welk chromosoom bepaalde genen liggen. Bootsma verwierf internationale faam met de ontraffeling van het moleculaire mechanisme van DNA-herstel na schade. Ik deed inmiddels met microchemische en elektronenmicroscopische methoden onderzoek naar de relatie tussen celdeling en differentiatie in de dunne darm wat tot de eerste proefschriften leidde.

Prenatale diagnose

In een geneeskundig tijdschrift las ik dat in Denemarken vruchtwaterpuncties bij ongeveer zestien weken zwangerschap werden gedaan om chromosoomonderzoek van de foetus te verrichten. In een heel ander verband las ik een artikel uit Amerika waar voor het eerst een erfelijke stofwisselingsziekte in gekweekte vruchtwatercellen werd bepaald. Met klassieke enzymbepalingen waren er echter zoveel miljoenen cellen nodig dat het zes tot twaalf weken duurde voordat er een uitslag was. Toen kwam ik op het idee de ultramicrotechnieken die ik in het Medisch Biologisch Laboratorium had ontwikkeld voor de darm op gekweekte vruchtwatercellen toe te passen. Een snelle uitslag bij een zwangere vrouw met een hoog risico op een kind met een erfelijke stofwisselingsziekte zou een eventuele abortus aanvaardbaarder maken.

Dat betekende aanpassing van verschillende technieken. Cellen kweken op een plastic onderlaag zodat na vriesdrogen kleine groepjes cellen onder de microscoop konden worden uitgesneden. Superkleine druppeltjes om chemische reacties uit te voeren, onder olie om verdamping tegen te gaan. Wenkbrauwharen en ultramicropipetten om alles te hanteren. Ombouw van microscopen om kleur- en fluorescentie metingen in volumes van microliters te kunnen doen. Gelukkig bleek de microscoop een betrouwbaar meetinstrument en konden we dankzij vruchtwatermonsters van een collega uit Pittsburgh controles uitvoeren op normale vruchtwatercellen.

In 1970 konden we de eerste prenatale diagnose voor de erfelijke spierziekte van Pompe stellen na slechts twee weken in plaats van acht tot twaalf weken. In de tijd erna zijn er veel ziekten

bij gekomen die we op deze manier prenataal konden vaststellen. We kregen veel publiciteit en, ondanks ethische bezwaren van een minderheid, gelukkig bijna altijd positieve maatschappelijke beoordelingen. Na een advies van de Gezondheidsraad in 1977 leidde dit alles tot steun van de Ziekenfondsraad, de Nederlandse zorgverzekeraars en het ministerie van volksgezondheid. Vanaf 1979 werd het erfelijkheidsonderzoek in het ziekenfondspakket opgenomen en konden in ons land zeven centra voor Klinische Genetica tot bloei komen.

Fundamenteel en toegepast onderzoek

Naast dit klinisch gerichte werk werd er in de afdeling Celbiologie ook fundamenteel wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de moleculaire oorzaak van erfelijke ziekten. Hieruit ontstonden niet alleen nieuwe inzichten in de etiologie (ontstaansgeschiedenis) en pathogenese (wijze waarop een ziekte zich ontwikkelt) van ziekten maar ook nieuwe mogelijkheden voor (prenatale) diagnostiek en, in uitzonderingsgevallen, voor therapie.

Wat ik als bijzonder heb ervaren is het verschil in waardering tussen klinisch toepasbaar werk en fundamenteel onderzoek. Ik heb meer dan duizend lezingen gegeven in vijftig landen waarvoor ik uitgenodigd was. Mensen waren geïnteresseerd in de preventie van aangeboren- en erfelijke ziekten, in de organisatie van het erfelijkheidsonderzoek en ook in de vraag welke erfelijke ziekten ernstig genoeg zijn om een zwangerschap te onderbreken. Deze laatste discussie speelde vooral bij de ouder- en patiëntenverenigingen, en uiteraard bij ethici en politici. Als consultant bij de Verenigde Naties en de wereld gezondheidsorganisatie WHO heb ik in uiteenlopende landen als Bulgarije, China, Cuba en de Verenigde Arabische Emiraten advies gegeven.

In de loop der tijd werd ik onvermijdelijk vaker betrokken bij organisatorische en maatschappelijke thema's. Zo vroeg de toenmalige minister volksgezondheid Els Borst mij in 1998 of ik namens de Beneluxlanden zitting wilde nemen in het internationale comité voor bio-ethiek van de Unesco in Parijs. Ik vond het buitengewoon boeiend om de vele culturele en maatschappelijke verschillen te ervaren. In de acht jaar dat ik die taak heb vervuld heb ik een breder maatschappelijk inzicht verworven dan in alle jaren daarvoor.

Dankzij de vele lezingen en publicaties zijn heel veel buitenlandse klinici en onderzoekers naar Rotterdam gekomen, meestal voor één of meerdere jaren. In 1991 bestond onze afdeling 25 jaar en heb ik ze allemaal teruggevraagd. Er kwamen toen onderzoekers uit veertig landen. En dan zie je het verschil met het niet-klinisch gerichte fundamentele onderzoek dat Dick Bootsma deed. Zijn groep onderzocht de mechanismen van DNA-herstel dat een grote intrinsieke waarde heeft. Maar het aantal buitenlanders dat bij hem werkte viel op één hand te tellen.

Bootsma kreeg terecht prijzen voor zijn werk en hij kreeg ook veel waardering van zijn collega's uit de fundamentele wetenschap. Maar als je met een klinisch toepasbaar iets bezig bent, sta je regelmatig voor zalen met 500 tot 5.000 mensen op wereldcongressen. Als iets klinisch toepasbaar is heeft het maatschappelijk impact, terwijl alle fundamentele wetenschap die eraan ten grondslag ligt ten onrechte veel minder aandacht en financiële steun krijgt.

Door de vele internationale contacten ontvingen we heel veel cellijnen van patiënten en dragers van erfelijke ziekten vanuit de hele wereld. We hadden op een gegeven moment de op een na grootste celbank ter wereld, enkele jaren gesteund door de EEG. Uit deze celcollecties konden ook andere onderzoekers putten. Vanuit de kliniek werd de basisresearch gevoed en omgekeerd kon fundamenteel onderzoek leiden tot beter begrip van een erfelijke ziekte en kon je een ziekte voor het eerst diagnosticeren in een klein buisje bloed of wat cellen uit een huidbiopt en werd

prenatale diagnostiek mogelijk om het te voorkomen bij een volgende zwangerschap. Dus het werkte van twee kanten.

Stofwisselingsziekten

Er zijn vele duizenden stofwisselingsziekten. Dus in het wetenschappelijk onderzoek moet je keuzes maken. Wij legden ons toe op lysosomale stapelingsziekten. Het lysosoom is een soort afvalverwerkingsbedrijf in de cel. Daar zijn veel verschillende enzymen voor nodig en als daar mutaties in komen dan worden bepaalde stoffen niet afgebroken en die hopen zich dan op. Ook in de zenuwcellen, soms in de spiercellen. Met die ziektes zijn wij jaren aan het werk geweest en later, in het DNA-tijdperk, ook met neurodegeneratieve aandoeningen. We hebben in totaal de moleculaire oorzaak van een tiental erfelijke ziekten opgehelderd. We hebben onder andere een tot dan onbekend eiwit ontdekt waarvan één genmutatie twee enzymen aantast.

Qua schoonheid vind ik het ophelderen van een Noord-Finse stofwisselingsziekte *Salla disease* het mooist. Deze patiënten worden op volwassen leeftijd mentaal geretardeerd. Het enige laboratorium kenmerk is dat ze in de urine veel sialzuur afscheiden. In de afdeling werkte de chemicus Frans Verheijen aan dit onderwerp, samen met de Italiaanse kinderarts Gracia Mancini. Verheijen was nooit tevreden, maar altijd origineel. Samen wisten ze die ziekte op te lossen waardoor een hoogleraar uit Finland een jaar bij ons kwam werken. Het was een mooie serie experimenten. Eerst hebben ze het metabolisme van sialzuur bestudeerd. Hoe wordt het gesynthetiseerd? Wordt het afgebroken? Waar wordt het afgebroken? Komt het misschien het lysosoom niet in? Plas je het daarom uit? Gaan er cellen dood, plas je daarom zoveel uit? Hij heeft een chemisch model gemaakt van de lever en kon daarmee aantonen dat het sialzuur niet naar binnen kon in het lysosoom. Dat had te maken met een transporteiwit. Dat heeft hij toen samen met Gracia geïdentificeerd. En toen hebben ze ook nog eens het gen gevonden waardoor dat gecodeerd werd. Dat vond ik een prachtig onderzoek.

DNA-tijdperk

Let wel, dit was allemaal eiwitonderzoek. Daarna kwam de DNA-periode. Onze research stond in de DNA-periode onder leiding van de moleculair bioloog Ben Oostra. Het allerbelangrijkste was de ontdekking in 1991 van het gendefect dat de meest voorkomende erfelijke vorm van mentale retardatie veroorzaakt. Dat is de belangrijkste, niet de mooiste, ontdekking van ons lab in de 35 jaar dat ik daar leiding gaf. Het ging om een gen op het X-chromosoom omdat het een ziekte is die alleen bij jongens voorkomt. De moeder is drager van de ziekte en is in 30 procent van de gevallen mild aangedaan. Onder de microscoop zie je dat het X-chromosoom aan het eind een dun aanhangsel heeft. Het wordt daarom het *fragile-X syndrome* genoemd. Dat leek een makkelijke plek. Maar onderzoekers overal ter wereld slaagden er niet in de oorzaak te vinden. Wij hadden goede contacten met onder anderen Houston en Atlanta om grootschalig het DNA te scannen. Biologe en promovenda Annemiek Verkerk in onze afdeling vond uiteindelijk het gendefect. Ze ontdekte ook dat er een heel andere vorm van overerving in het spel was. Het gendefect was niet een foutje in een van de basen, maar berustte op een aantal extra baseparen van het regulatorgen. Als dat regulatorgen meer dan 200 herhalingen (*repeats*) van de basevolgorde CGG vertoonde, ontstond er geestelijke achterstand. Normaal is 10-60 *repeats*. Bij een te groot aantal herhalingen schakelde het gen uit. De moeders van patiënten hadden variërend tussen de 60 en 200 *repeats*. Het aantal herhalingen groeit met de generaties. Met dit onderzoek hebben we als laboratorium veel naam gemaakt temeer omdat dit overervingspatroon later ook bij andere erfelijke aandoeningen is gevonden. Een van onze analisten heeft toen ook een simpele haartest ontwikkeld. Dat had je vroeger niet kunnen dromen. Een haartest die onderscheid laat zien tus-

sen drager, patiënt en normaal. We konden het toen ook prenataal onderzoeken dus de volgende zwangerschap hoeven ouders niet meer te vrezen.

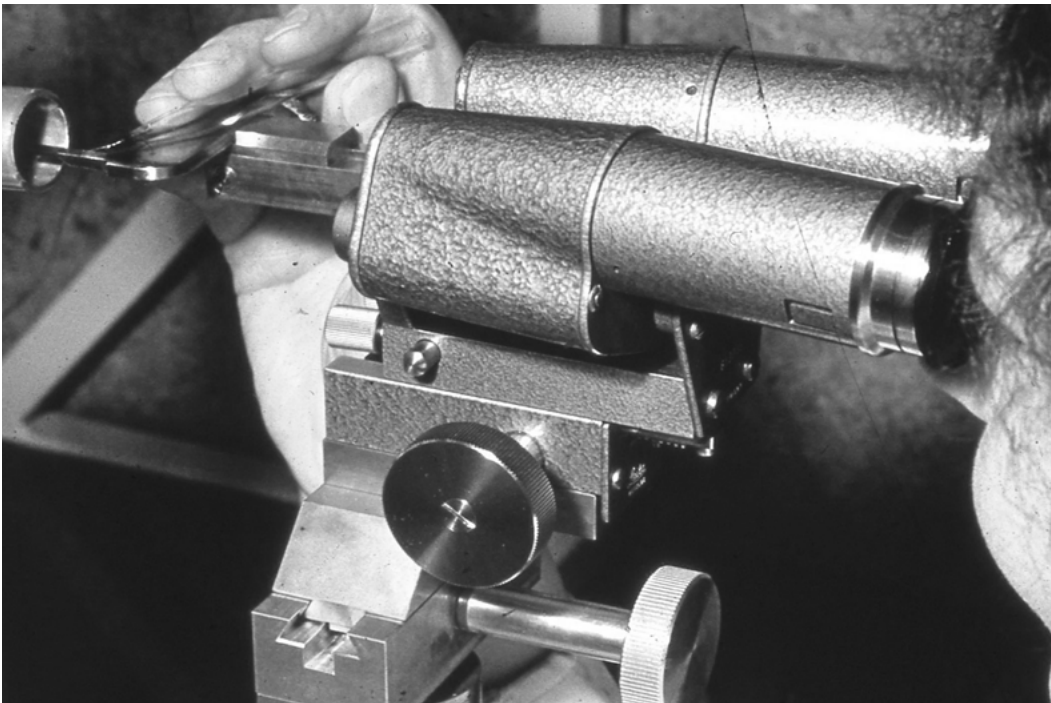
Wij bestudeerden ook aangeboren misvormingen, met name van ledematen. Esther de Graaf werkte aan een studie van een Brabantse familie waarbij dominant overervend de duim vervangen is door een vinger. Zij wilde weten hoe dat kwam. Ze las over een Schotse onderzoekster met een proefdiermodel met een soortgelijke afwijking. Met haar heeft De Graaf contact opgenomen en samen vonden ze dat het gen dat deze ledemaatvorming regelt goed was, maar dat er een defect was in een regulatorgen, op grote afstand in het zogenaamde junk-DNA. Daarvan is lang gedacht het helemaal nergens voor codeert. Ik vond dat een geweldige ontdekking, want 1-2 procent van het genoom is coderend maar hierdoor bleek die andere 98 procent ook een functie te kunnen hebben.

Vooraf griep

Als je terugkijkt op je wetenschappelijk onderzoek dan is wat overblijft hetgeen je als persoon de meeste bevrediging gaf. Ik heb samen met mijn afdeling een lange weg afgelegd. Ik heb gezien hoeveel creativiteit van onderzoekers en wat voor infrastructuur ervoor nodig was. Nieuwe resultaten worden meestal weer vervangen door recenter werk maar de 50 promovendi, waarvan er inmiddels 13 ook hoogleraar zijn geworden, betekenen continuïteit.

Maar als je naar de huisarts gaat zegt hij: 'Hans, ik zie vooral griep.' Dus qua maatschappelijke impact moet je wel bescheiden zijn.

De drie belangrijkste ontdekkingen uit het vakgebied zijn voor mij de ontdekking van de dubbele helixstructuur van het DNA door Watson en Crick in 1953. In 1972, 1973 volgde de ontdekkingen van Boyer, Paul Berg en Cohen. De een vond restrictie-enzymen die het DNA op specifieke plekken splitst, de andere het enzym ligase dat twee grote moleculen bindt, en Paul Berg zette



twee stukken DNA van twee verschillende organismen in elkaar. Daarmee was recombinant-DNA geboren. Dat opende grote mogelijkheden zoals de productie van insuline en groeihormoon. Dat werd tot dan toe uit organen uit het slachthuis gewonnen. De meest recente ontdekking is die van Emanuelle Charpentier en Jennifer Doudna die het genetische gereedschap CRISPR-Cas hebben ontwikkeld waarmee specifiek genen kunnen worden veranderd of uitgeschakeld. Dat is echt geweldig. Zij verdienen de Nobelprijs.

Ethiek

Ik was in 1998 voorzitter van een commissie van de Gezondheidsraad. De minister vroeg ons toen advies over de toekomst van DNA-onderzoek. De commissie was het er toen unaniem over eens dat genen veranderen van menselijke embryo's en dat tot kinderen laten groeien verboden moest worden. De reden was, en daar heeft Doudna geen verandering in gebracht, dat de aangebrachte veranderingen ook andere genen kunnen beïnvloeden en dat breng je dan in de evolutie. Dat is heel iets anders dan een individueel echtpaar helpen of een vrouw met borstkanker in de familie of een zwangerschap beëindigen omdat een foetus zal lijden aan een ernstige aandoening. Nu heeft men in Amerika recent toch experimenteel in menselijke embryo's een ziektegen gerepareerd met de nieuwe methode van Charpentier en Doudna. Maar daar is wel IVF voor nodig met slechts 20-25% kans dat er ook een kind geboren wordt. Het NRC bracht dat nieuws onder de kop 'Erfelijke ziekten de wereld uit'. Dat sloeg nergens op. In het *Bioethics Committee* van de Unesco heb ik geleerd hoe groot de wereld is, en hoe ongelofelijk divers qua cultuur en sociaaleconomische omstandigheden. Voordat iets dat wij in een Westers laboratorium doen een effect heeft op wereldniveau moet er heel wat gebeuren. Wat dat betreft zijn antibiotica, vaccinatie, informatietechnologie en biotechnologie in de landbouw de succesvolle uitzonderingen.

Agenda

Welk experiment ik nog zou willen doen is erg afhankelijk van de levensfase waarin je me dat vraagt. Als je me dat tijdens mijn promotieonderzoek had gevraagd, had ik geantwoord: een techniek waarmee je veel beter in levende cellen zou kunnen kijken tot op het niveau van de





suborganellen. Nu kan dat. Tien jaar later wilde ik mechanismen begrijpen van embryonale ontwikkeling. Want ik dacht: die genmutaties waar ik aan werk zijn zo zeldzaam, dat heeft maatschappelijk weinig betekenis. Ik wilde toen vooral embryonale misvormingen kunnen voorkomen. Daarna droomde ik van zeven centra voor klinische genetica. Toen die er eenmaal waren, wilde ik dat de kloof tussen wat deskundigen weten en wat het publiek wist kleiner zou worden. En de tweede wens die ik in die tijd had was dat politici eindelijk het nut van fundamenteel onderzoek zouden beseffen. En nu, nu ik echt een oude man geworden ben, maak ik me zorgen over de oppervlakkigheid in allerlei geledingen van de maatschappij. Mensen hebben al een oordeel voordat ze iets hebben gehoord of gelezen, laat staan bestudeerd. Ik maak me zorgen over het gebrek aan interesse om je ergens in te verdiepen en ergens over te reflecteren. De grote wereld heeft behoefte aan schoon drinkwater, voldoende voedsel, goed onderwijs, toegankelijke gezondheidszorg, corruptiebestrijding, en een betere positie van de vrouw."



Een mix van medicijnen, medicijnen en cola

Teun van Gelder (1962) studeerde geneeskunde aan de Erasmus Universiteit Rotterdam, waar hij in 1996 ook promoveerde op de rol van interleukine-2 bij het voorkomen van afstoting na de transplantatie van organen. Hij is opgeleid als internist, met als additionele specialisaties de nefrologie (het vakgebied dat zich met de nieren bezighoudt) en klinische farmacologie.

Na een kort intermezzo aan *Stanford University* keerde Van Gelder terug naar het Erasmus Medisch Centrum, deels als internist-nefroloog en deels als klinisch farmacoloog. In 2010 werd hij aangesteld als hoogleraar klinische farmacologie.

Zijn onderzoek richt zich op het volledige spectrum van het medicijnonderzoek, vanaf de fundamentele farmacologie tot aan klinische testen. Een belangrijk thema binnen dat onderzoek is de individualisering van het medicijngebruik, dat wil zeggen het afstemmen van soorten en doses van geneesmiddelen op de individuele patiënt. Zijn wetenschappelijke werk resulteerde in honderden artikelen in (internationale) tijdschriften.

"In 2 vwo vroeg onze docent wie al wist wat hij later wilde worden. Er waren in onze klas eigenlijk maar twee kinderen die dat toen wisten, en die wilden allebei geneeskunde studeren. Ik was er daar één van. We zijn ook allebei dokter geworden, dus dat is goed gekomen. Ik kan niet zeggen dat ik toen al wetenschappelijke interesse had. Het leek me gewoon een mooi vak.

Ook tijdens mijn studie denk ik niet dat ik al heel veel wetenschappelijke interesse had. Als ik nu om mij heen kijk en zie hoe studenten betrokken worden bij het beoefenen van wetenschap – dat was in mijn tijd toch wel anders. We hadden wel ergens een wetenschappelijke stage, maar los daarvan was er eigenlijk niemand die actief wetenschappelijk onderzoek deed, of die al heel actief bezig was zijn cv op te poetsen, om dan later een grotere kans te maken op een opleidingsplaats of iets dergelijks.

Na mijn coschappen wist ik vrij zeker dat ik internist wilde worden. Kinderarts was het alternatief. Dus ben ik gaan solliciteren voor interne geneeskunde en kindergeneeskunde. Na mijn militaire-

diensttijd kon ik meteen in opleiding bij professor Schalekamp van de afdeling inwendige geneeskunde hier in Rotterdam. Daar heb ik dus mijn opleiding tot internist gevolgd.

Niertransplantatie

Ergens aan het eind van het tweede jaar van mijn opleiding werd ik gevraagd om bij professor Weimar te komen, destijds het hoofd van de niertransplantatie-afdeling. Hij bleek een groot onderzoek van plan te zijn, met een nieuw geneesmiddel, en hij zocht iemand die dat onderzoek wilde coördineren en uitvoeren. Dat is uiteindelijk mijn promotieonderzoek geworden.

Eigenlijk is zo mijn wetenschappelijke interesse ontstaan. Ik vond het ontzettend leuk om geneesmiddelstudies te doen en patiënten in zo'n onderzoek te begeleiden en vond het zelfs zo leuk dat ik na mijn promotieonderzoek door ben gegaan met geneesmiddelenonderzoek.

Dat promotieonderzoek ging over een van de stofjes die na een orgaantransplantatie een afstotingsreactie op gang kan brengen, interleukine-2. Dat is een belangrijke groeifactor voor lymfocyten. Het medicijn dat ik onderzocht was een monoklonale antistof gericht tegen de receptor voor interleukine-2. We deden gerandomiseerde klinische studies bij niertransplantatiepatiënten en harttransplantatiepatiënten waarbij die patiënten in de eerste tien dagen na transplantatie deze middelen kregen ter preventie van afstoting. Dat werd dan vergeleken met een controlegroep die dat niet kreeg.

Het middel werkte. Maar zo'n beetje aan het eind van de studies bleek dat de firma's Roche en Novartis een soortgelijk middel hadden gemaakt. Het middel dat ik onderzocht was een monoklonaal antilichaam dat in muizen was opgewekt en dat gericht was tegen de humane interleukine-2-receptor. Als je zo'n muizenmonoklonaal bij mensen inspuit, dan zal het immuunsysteem van de mens het herkennen als een vreemd antilichaam. Vervolgens ga je humane anti-muis-antistoffen ofwel hama's maken, die dat muizenmonoklonaal weer neutraliseren. Na een dag of tien behandeling heb je behoorlijk wat hama's die het effect van dat middel neutraliseren. Dat beperkt de werkingsduur.

Als je het monoklonaal humaniseert of chimeer maakt, dan is die humane antistofrespons veel minder sterk. Dus die middelen van de andere twee firma's werkten veel beter en langer dan het middel dat ik had onderzocht. Dat is voor klinische toepassing een groot voordeel. Dus Biotest, de firma die het product maakte dat ik heb onderzocht, is gestopt met de ontwikkeling. Roche en Novartis hebben wel geregistreerde anti-interleukine-2 receptor monoklonale geneesmiddelen gemaakt, basiliximab, die we tot op de dag van vandaag gebruiken.

Stanford

Gaande de rit, tijdens mijn promotieonderzoek, raakte ik betrokken bij andere onderzoeken op onze niertransplantatie-afdeling. Na mijn promotie heeft dat een vervolg gekregen. In die tijd ben ik anderhalf jaar naar Amerika gegaan, naar Stanford University, om zelf labwerk te doen, want daar was ik nauwelijks aan toegekomen. En ik wilde toch zelf graag hands-on experience hebben met labwerk. Ik had dat laboratorium op Stanford uitgekozen, omdat het type onderzoek dat ze daar deden erg goed aansloot bij mijn interesses. Ze deden onderzoek naar farmacokinetiek en farmacodynamiek van immunosuppressieve geneesmiddelen.

Terugblikkend is dat een heel belangrijke periode voor me geweest. Sowieso is een tijdje loskomen van je eigen centrum al heel nuttig, om eens te bepalen wat je nou wil in de toekomst.

Bovendien heb ik daar labwerk gedaan waar ik de rest van mijn carrière ook hier profijt van heb gehad. Een tijdje in Amerika, in zo'n toonaangevend centrum zitten, allerlei mensen ontmoeten, dat heeft me erg geholpen om mijn eigen carrière vorm te geven.

Het leven aan Stanford is fantastisch. Het ligt natuurlijk op een hele mooie plek ten zuiden van San Francisco, dus het klimaat is aangenaam. De omgeving is stimulerend. Ze staan daar heel open voor nieuwe ideeën. Als je rondloopt op Stanford dan denk je dat het een soort, ik zou bijna zeggen, een Club-Med-achtig vakantieoord is. Het ziet er allemaal superrelaxed uit. Maar er wordt ongelooflijk hard gewerkt, ook door de research fellows. Iedereen heeft het gevoel: ik heb maar anderhalf of twee jaar de tijd en ik moet er het maximale uithalen. Dus er werden heel veel uren gemaakt. Maar wel met een enorm leuke sfeer en met geweldige randvoorwaarden.

Ik heb me daar onder andere beziggehouden met HPLC, een methode om geneesmiddelconcentraties te meten. Ook heb ik flowcytometrie gedaan, het identificeren van allerlei subpopulaties van cellen met een flowcytometer. Ik heb wat dierexperimenteel onderzoek gedaan, met name aan ratten die met immunosuppressiva behandeld werden. En een paar kleinere in vitro testjes met twee-compartimentmodellen. Voor anderhalf jaar was dat behoorlijk wat.

Meetmethoden

Mijn streven was indertijd een carrière in de niertransplantatie. Als ik zelf subsidieaanvragen wilde gaan indienen, dan moest ik ook de ins en outs van die meetmethodes weten, want anders dan werd het heel lastig om een goede aanvraag op te stellen en daar was de periode aan Stanford heel nuttig voor.

Met name het bepalen van geneesmiddelconcentraties in het laboratorium is bij uitstek iets dat ook te maken heeft met klinische farmacologie. Dus het feit dat ik zelf ervaring heb met het bepalen van dat soort concentraties met een HPLC, heeft me later geholpen bij het beoordelen van resultaten die of met een immunoassay of met een HPLC of met een massaspectrometer zijn bepaald. Want dat zijn allemaal verschillende technieken waar voor- en nadelen aan kleven. En door dat een keertje zelf gedaan te hebben ... daar heb ik mijn voordeel mee gedaan.

De stap van nefrologie naar klinische farmacologie is overigens kleiner dan het op het eerste gezicht lijkt. Ik was namelijk al geneesmiddelenonderzoeker in de nefrologie. Weliswaar een selfmade geneesmiddelenonderzoeker, want ik had daar geen specifieke opleiding voor gekregen. Dus toen ik na Amerika weer terugkwam in Nederland en werkzaam was in de nefrologie, kwam toch ook de wens voor wat meer scholing op het gebied van klinische farmacologie.

Het toeval wilde dat er op een gegeven moment hier in het ziekenhuis in de apotheek een positie beschikbaar kwam voor een klinisch farmacoloog. Sindsdien heb ik een gedeelde aanstelling bij de interne geneeskunde als nefroloog en bij de apotheek als internist klinisch farmacoloog. Die twee werelden zijn prima te combineren. De nefrologie is vooral patiëntenzorg. Ik ben betrokken bij een aantal geneesmiddelstudies die daar lopen. De klinische farmacologie is vooral veel onderwijs aan geneeskundestudenten, maar ook wetenschappelijk onderzoek op het gebied van allerlei soorten geneesmiddelen.

Nefrologie

Ik ben nog steeds actief als internist-nefroloog, doe nog steeds patiëntenzorg. De nefrologie is een ontzettend interessant vak. Met name de transplantatiegeneeskunde heeft mijn grote

interesse. Het interessante aan de zorg voorafgaand aan de transplantatie heeft te maken met de beslissing over het type behandeling. Wil ik getransplanteerd worden of kies ik liever dialyse? Als ik getransplanteerd word, wil ik dan een nier van een levende donor of van een nier van Eurotransplant? Dat zijn interessante aspecten. Na de transplantatie gaat het met name over hoeveel immunosuppressie we kunnen geven om enerzijds afstoting te voorkomen, maar tegelijkertijd ervoor te zorgen dat de patiënt niet grote problemen krijgt met infecties of met kanker. Het zoeken naar die balans is de rode draad van mijn onderzoek.

Waar wij grote behoefte aan hebben is een biomarker in het bloed, die ons vertelt of het immuunsysteem voldoende is onderdrukt, of te veel, of misschien juist te weinig. Op basis daarvan zouden we kunnen beslissen of we de immunosuppressie ophogen of juist wat afbouwen. Zo'n soort biomarker hebben we nu niet. We werken met geneesmiddelconcentraties. Die meten we. Daar hebben we ook bepaalde streefwaarden voor. Maar die streefwaarden voor de concentraties zeggen toch niet bij iedereen voldoende over de mate van onderdrukking van het immuunsysteem. Het is maar een concentratie en het biologisch effect kan behoorlijk verschillend zijn tussen patiënten onderling.

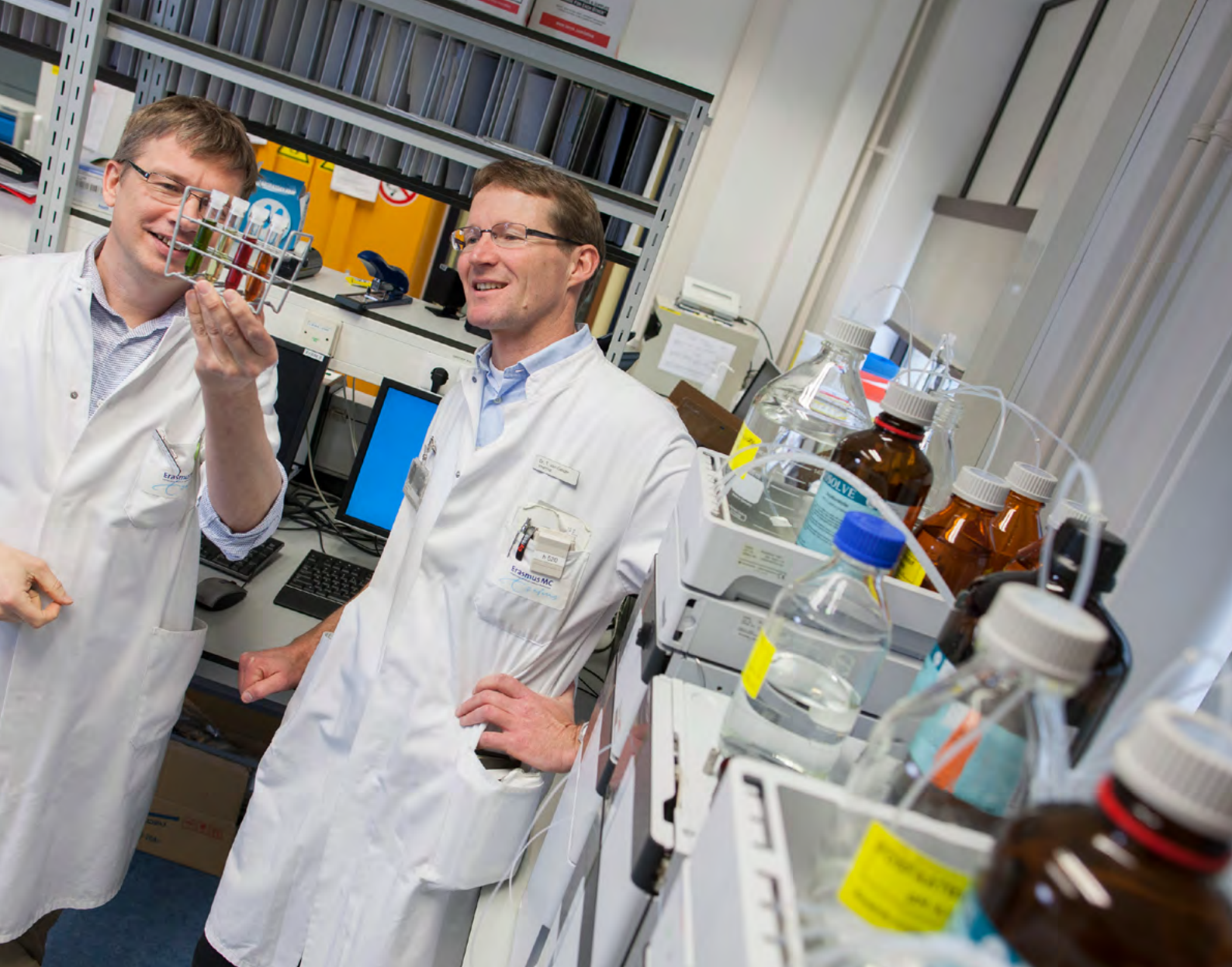
Een van de grote verlangens van de transplantatiewereld is daarom dat we op een gegeven moment iets hebben waarop we de mate van immunosuppressie kunnen afstemmen. Er zijn wel een paar testjes, maar die zijn nog niet perfect. Daar ligt dus nog een grote behoefte. Voor een klinisch farmacoloog is dat natuurlijk een heel interessant veld, om eens te kijken, wat je zou kunnen bedenken om dat beter te maken.

Zelf denk ik dat de toekomst met name zit in een immunologische test. Het ziekenhuis hier heeft een groot transplantatie-immunologielaboratorium, dat geleid wordt door Carla Baan. Daar worden verschillende immunologische tests uitgezocht en ontwikkeld. Ik draag mijn steentje bij in de vorm van prospectieve studies, waarbij we naast klinische uitkomsten en geneesmiddelconcentraties ook aanwezigheid en functionaliteit van celpopulaties bestuderen.

Celpopulaties

Het laboratorium bestudeert reeds dertig jaar lang allerlei celpopulaties. Aanvankelijk lag de focus sterk op T-cellen. Dat is geleidelijk aan verschoven naar andere celpopulaties, zoals B-lymfocyten, dendritische cellen, macrofagen en monocytten. Al die cellen dragen bij aan het op gang komen en ontwikkelen van afstoting. We proberen steeds meer inzicht te krijgen in hoe die cellen elkaar onderling beïnvloeden. We verzamelen heel veel materiaal van patiënten die getransplanteerd zijn, vaak ook op vaste tijdstippen. Door bij mensen die wel of niet een afstoting hebben gekregen, bloedmonsters met elkaar te vergelijken, hopen we patronen te herkennen die kunnen voorspellen wie wel en niet in de problemen komen.

Veelbelovend is, naar mijn mening, een test waarbij cellen van de donor zo bewerkt worden dat ze zelf niet meer prolifereren maar nog wel als antigeen kunnen functioneren. Die worden in vitro in contact gebracht met bloed van de niertransplantatie-ontvanger. Vervolgens kun je de reactie van de cellen op dat donormateriaal in kaart brengen, kijken of er proliferatie, activatie, cytokineproductie is, in de hoop dat je op die manier mensen kunt identificeren die een afstoting gaan krijgen. Statistisch significante verschillen zijn gevonden. Zo goed zijn die testjes wel. Maar de positieve en negatieve voorspellende waarde is niet goed genoeg om er voor een individuele patiënt het behandelbeleid op af te stemmen.



Overigens ben ik ook breder bezig dan alleen met niertransplantaties. Met de afdeling oncologie hebben we een aantal onderzoeken naar het meten van geneesmiddelconcentraties. Ik heb ook een aantal onderzoeken lopen samen met medische microbiologie, die zich richten op antibiotica. Ook daar is veel te beleven.

Cola

Een mooi voorbeeld van een onderzoek dat wij samen met de afdeling oncologie gedaan hebben, ging over Erlotinib, een oraal middel dat voor longkanker gebruikt wordt. Als de patiënt op het moment dat hij Erlotinib gebruikt ook een maagzuurremmer gebruikt, dan is de opname van dat Erlotinib uit de darm een stuk minder. Die maagzuurremmer kan dus de expositie aan dat anti-kankermiddel sterk beïnvloeden en dat leidt ook tot een andere uitkomst. Dat is wel aangetoond.

Roelof van Leeuwen, een van onze ziekenhuisapothekers, heeft samen met Ron Mathijssen van de afdeling interne oncologie een hele mooie studie gedaan waarbij hij de inname van Erlotinib heeft gecombineerd met een blikje cola, waardoor de maag-pH ineens weer lager is en Erlotinib weer goed wordt opgenomen. Cola smaakt wel zoet, maar heeft een hele lage pH. Dat is een

leuke manier om de farmacokinetiek van een geneesmiddel te beïnvloeden. We hebben niet aangetoond dat dat leidt tot een betere uitkomst, want daar zou een grote, langdurige en kostbare studie voor nodig zijn. Maar met geneesmiddelconcentraties die ineens weer veertig procent hoger zijn ligt dat wel voor de hand. Dit is een mooi voorbeeld van het type geneesmiddelinteracties waar veel onderzoek naar te doen is.

Bij de medische microbiologie zijn dezelfde principes van toepassing. Ook daar gaat het erom hoe je zorgt dat de patiënt het juiste middel in de juiste dosis krijgen. De keuze voor het middel hangt heel vaak af van het micro-organisme dat aanwezig is en de gevoeligheid van dat micro-organisme ervoor. Maar de te gebruiken dosering hangt af van allerlei patiëntenkarakteristieken.

Als een patiënt met een sepsis op een intensive care-afdeling wordt opgenomen, kan de farmacokinetiek van dit soort middelen bij patiënten onderling behoorlijk verschillen. Die patiënten krijgen, vanwege lage bloeddrukken bij ernstige infecties, op de eerste dag na opname vaak een enorme hoeveelheid vocht toegediend. Vaak staan door inflammatie de bloedvaten open. Als je bij zo iemand een standaard antibioticum toedient, dan wordt dat heel sterk verdund en lekt het naar de ruimte buiten de bloedvaten waardoor je hele lage geneesmiddelconcentraties in het bloed krijgt. Door de dosis van het antibioticum aan te passen, kunnen we hopelijk de uitkomst van die patiënten verbeteren. Johan Mouton en Birgit Koch zijn op dit gebied zeer actief.

Cyclosporine

Een ander voorbeeld. Cellcept is een geneesmiddel dat we bij transplantatiepatiënten veel gebruiken. Dat is inmiddels al twintig jaar op de markt. Toen dat geneesmiddel er nét was, ben ik betrokken geraakt bij farmacokinetisch onderzoek naar dit geneesmiddel. Eén van de dingen die wij vonden was dat bij patiënten die ook cyclosporine gebruikten, de spiegels van Cellcept opvallend laag waren. Op dat moment was niet bekend dat er tussen die twee middelen een geneesmiddelinteractie bestond. Sterker nog, het werd door de producent zelfs ontkend.

In Rotterdam hadden we net de eerste data verzameld, en we vermoedden dus dat er wel degelijk een interactie was. Aan Stanford heb ik vervolgens een geneesmiddelstudie gedaan bij ratten om die interactie nog eens in detail te onderzoeken. Daar kwam heel duidelijk uit dat bij gebruik van cyclosporine de spiegels van Cellcept stukken lager zijn. Dat komt door een interactie op het niveau van de lever en de uitscheiding van het geneesmiddel in de gal. We hebben niet alleen aangetoond dat die interactie er is, maar ook later met Dennis Hesselink het mechanisme erachter uitgezocht. Dat resulteerde in twee publicaties die erg vaak geciteerd zijn en waar ik dus wel trots op ben.

Ik functioneer hier natuurlijk als dokter in de zorg en daar word ik gezien als iemand met veel expertise op het gebied van geneesmiddelen. Maar als klinisch farmacoloog zit ik ook in de wereld van de apothekers en daar zien ze me juist als iemand met heel veel kennis van ziektebeelden. Dus ik heb eigenlijk twee hele mooie petten met een gouden randje. Dat heeft me veel voordeel gebracht.

We hebben onlangs een subsidie gekregen van 1,2 miljoen voor een nieuw onderzoek bij oudere niertansplantatiepatiënten. Er worden steeds meer mensen van 65 jaar en ouder getransplanteerd en het is de vraag of die mensen hetzelfde immunosuppressieve regime moeten hebben als mensen die jonger zijn. Waarschijnlijk niet, want de kans op afstoting is bij hen lager en de kans op ernstige infecties groter. Het ligt dus voor de hand dat we daar iets anders moeten doen. In

een nieuwe prospectieve studie gaan we dat eens netjes uitzoeken. Dat wordt een heel uitdagend onderzoek waar we de komende vier tot vijf jaar mee bezig zullen zijn. Echt heel erg stimulerend.

Bovenaan lijstje

Ik heb nog wel een rijtje onderzoeken liggen waar ik geld voor zou willen hebben. Een van de dingen bovenaan dat lijstje is een onderzoek naar het geneesmiddel valganciclovir, dat gebruikt wordt tegen cytomegalovirusinfecties na een niertransplantatie. Dat middel geven we in een standaarddosering die bij nierfunctiestoornissen wordt aangepast. Ik denk dat we mensen met een ernstige nierfunctiestoornis vaak onderbehandelen, dat we die te weinig van dat middel geven, want we zien juist in die groep af en toe cytomegalovirusinfecties ontstaan. Ik zou heel graag prospectief spiegels willen meten, de dosis aanpassen en proberen om die mensen een betere behandeling te geven.

Dit valt zeker onder personalized medicine: hoe kun je de therapie voor de individuele patiënt zodanig verbeteren dat effectiviteit en de veiligheid beter worden. We zijn op dat vlak al best ver. Op een aantal gebieden is dit al verder uitgekristalliseerd. Voor immunosuppressiva doen we het al een groot aantal jaren en bij epilepsie doen we dit ook al geruime tijd. Maar bijvoorbeeld bij antibiotica begint het eigenlijk nu pas. En bij de oncologie valt helemaal nog veel te winnen.

In Nederland lopen we naar mijn mening hiermee voorop. Als ik een congres bezoek waar dit type onderzoek wordt gepresenteerd, zijn de Nederlanders doorgaans goed vertegenwoordigd. Dat komt voor een groot deel door de uitstekende samenwerking die in Nederland tussen artsen en ziekenhuisapothekers bestaat."

PRIJSVRAAG 1850

Niettegenstaande de veelvuldige en nuttige toepassingen van den stoom op allerlei fabrieken en bedrijven, zal nog in vele gevallen de windkracht met vrucht kunnen worden aangewend, vooral wanneer men niet blijft staan bij het oude, maar ook in de windmolens verbeteringen tracht te brengen.

Daarom wordt gevraagd:

Welke veranderingen moeten aan de molenuieken worden gemaakt, opdat zij meer wind vatten en daardoor een grooter vermogen kunnen uitoefenen

PRIJSVRAAG 1852

Reeds in andere landen bestaan voorbeelden van sluisen van zeer groote wijde: ook hier te lande zou de noodzakelijkheid tot het bouwen van zoodanige sluisen kunnen voorkomen.

Daarom wordt gevraagd:

Eene beoordeelende beschrijving van de wijze waarop buiten 's lands sluisen van buitengewoon groote afmetingen zijn zamengesteld: welke dezer samenstellingen verdient de voorkeur? Of zijn er andere en betere middelen denkbaar en uitvoerlijk voor den bouw van zoodanige sluisen hier te lande.

PRIJSVRAAG

1863

Is de snelheid van het geluid verschillende voor verschillende toonen, zooals eenige opmerkingen zouden doen vermoeden? Men vraagt naauwkeurige proefnemingen.

PRIJSVRAAG

1884

Daar de toestand van de grachten in vele steden van ons vaderland de gezondheid der bevolking benadeelt,

Zoo wordt gevraagd:

Welke middelen moeten aangewend worden om dit bezwaar in een of meer onzer groote gemeenten weg te nemen, en hoe groot zijn de daaraan verbonden kosten?

PRIJSVRAAG

1892

Hoe lang blijven tuberkelbacillen virulent in melk, bepaaldelijk oock in karnemelk, onder de omstandigheden, die bij het in den handel brengen en het te koop aanbieden van de melksorten gewoonlijk bestaan?

Vervolg op pagina 140 ►



Speuren naar de drijfveren van muggen, bacteriën en virussen

Felix Hol (1984) studeerde medische natuurwetenschappen aan de Vrije Universiteit in Amsterdam, waar hij in 2009 afstudeerde op de organisatie van DNA door eiwitten. In 2014 promoveerde hij aan de Technische Universiteit Delft op gefabriceerde microleefomgevingen voor bacteriën en hun gedrag daarin. Zijn proefschrift *Bacterial Societies: Cooperation, Colonization & Competition in Micro-Scale Ecosystems* (promotor: Cees Dekker) werd in 2015 beloond met de Steven Hoogendijkprijs.

Sinds eind 2015 werkt hij als postdoc aan *Stanford University* in Californië aan onderzoek dat tot doel heeft exact in kaart te brengen hoe muggen steken en zo ziektes als malaria en dengue overbrengen. Hij concentreert zich daarbij op het bedenken van technologische hulpmiddelen om dit inzicht te verkrijgen. Momenteel is hij ook als gastonderzoeker verbonden aan het Institut Pasteur te Parijs, waar hij zijn aan Stanford ontwikkelde technieken op exotische muggen en pathogenen test.

"Toen ik naar de universiteit ging, begon ik te begrijpen dat er zoveel te begrijpen valt, dat we over zoveel zelfs heel alledaagse dingen zo weinig weten en dat je als wetenschapper je leven lang kunt rondwandelen in een snoepwinkel van leuke problemen.

Ik twijfelde indertijd tussen geneeskunde en de vrij nieuwe studie medische natuurwetenschappen aan de VU. Ik wilde graag geneeskunde studeren omdat ik tropenarts wilde worden, om bijvoorbeeld voor Artsen zonder Grenzen te gaan werken. Maar ik wilde ook graag medische natuurwetenschappen studeren. Aangezien er een loting was voor geneeskunde, heb ik me voor allebei ingeschreven en heeft de loting ervoor gezorgd dat het geneeskunde werd.

Nadat ik dat een half jaar had gedaan, vond ik het toch minder inspirerend dan ik had gehoopt. Ik heb het eerste jaar afgemaakt en ben toen overstapt naar medische natuurwetenschappen. Dan kon ik geen tropenarts meer worden, vooral dat vond ik jammer. Aan medische natuurwetenschappen spraken twee dingen me aan, de breedheid en de mogelijkheden om alsnog met het medische veld bezig te zijn.

Optical tweezer

Mijn mastereindproject heb ik gedaan bij de vakgroep fysica van complexe systemen aan de VU. Ik werkte daar onder meer met een *optical tweezer*, dus een optisch pincet, om DNA-moleculen mee op te pakken. Je kon bij wijze van spreken een knoop erin leggen. Dat je met één molecuul kon spelen, vond ik heel bijzonder. Dat was voor mij de drijfveer om in die richting af te willen studeren. De leider van die groep, Gijs Wuite, werkte samen met Paul Wiggins, die een lab had bij MIT in Cambridge, Massachusetts. Hij vroeg zich af hoe het kan dat zo'n enorme berg DNA gecompacteerd wordt in één cel, terwijl dat DNA toch ook beschikbaar moet zijn om die genen af te lezen. Je hebt binnen de cel dus een logistiek probleem.

MIT is een bijzondere wetenschappelijke omgeving, heel inspirerend. We werkten daar met gist, een gen dat een bepaald fluorescent eiwit maakt. We maakten duizenden gistcellen, die allemaal datzelfde gen op een verschillende plek in het genoom hadden zitten. De vraag was: kun je op die manier een expressielandschap meten? Dat wil zeggen, kun je erachter komen wat de meer globale structuur van het genoom is? Is de hoeveelheid eiwit die door het gen geproduceerd wordt afhankelijk van waar in het genoom je dat gen stopt? Men wist wel dat dat hoogstwaarschijnlijk zo was, maar ons idee was dat op grote schaal te meten.

Helaas waren er wat technische onoverkomelijkheden waardoor het uiteindelijk moeilijk was om een hele cleane meting te maken. Sowieso was dit best een ambitieus project voor een masterstudent die nog nooit een gen gekloond had. Maar voor een *budding young scientist* was het een geweldige ervaring.

Promotie

Toen ik nog in Boston zat, waren Cees Dekker en Juan Keymer in Delft een gezamenlijke onderzoekslijn aan het opzetten die mij wel aansprak, het gebruik van microfabricage om ecosystemen voor bacteriën te maken. Je kunt je voorstellen dat bacteriën in de grond of in de darm ecosystemen leven met een hele kleine maar relevante ruimtelijke schaal. Ofwel, die bacteriën leven in kleine labryntjes, kanaaltjes die misschien maar een paar micrometer breed zijn. Een bacterie die door de aarde of in je darm rondzwemt, ervaart dus op kleine schaal bijvoorbeeld verschillende voedselcondities, of ziet kleine obstakels.

Dat zou mijn promotieonderwerp worden. Het idee was dat we in dat soort landschappen konden kijken hoe bacteriën, afhankelijk van een bepaalde ruimtelijke structuur, een landschap koloniseren: waar willen ze naartoe, wat vinden ze leuk, wat vinden ze niet leuk?

Als je bacteriën gewoon in een reageerbuisje stopt en je schudt dat reageerbuisje flink, dan gaat iedereen de competitie aan met iedereen. Als je dezelfde bacteriestammen de competitie laat aangaan in een ruimtelijk ecosysteem, dan kan de ene stam zich voor de ander verstoppen. Of misschien kan de ene sneller zwemmen dan de andere en zodoende sneller een leeg stukje van het ecosysteem koloniseren. Zo kan een hele rijke dynamiek ontstaan.

Antibioticum

We werkten aan een grote hoeveelheid vragen tegelijk, waarvan we er maar een aantal echt konden doorzetten. Eén daarvan ging over bacteriën die antibiotica aanmaken om andere bacteriën te doden. In zo'n systeem heb je vaak drie stammen die een bepaalde interactie ingaan. Dat is ten eerste de stam die het antibioticum produceert. Dan is er de stam die dat antibioticum niet kan produceren en doodgaat als die het tegenkomt. En soms is er nog een derde stam, die resistentie tegen dat antibioticum evolueert, maar het niet zelf kan maken.

Als je die stammen met z'n drieën in een reageerbuisje gooit, dan is het een vrij kort verhaal. Omdat je die reageerbuis schudt, gaat dat antibioticum overal naartoe. Dus die gevoelige stam is binnen de kortste keren uitgeroeid. Dan houd je twee stammen over, de resistente en de producerende stam. En dan blijkt dat de producerende stam, omdat die het antibioticum moet maken, wat langzamer groeit. Uiteindelijk zie je alleen nog de resistente stam in je reageerbuisje zitten.

Wij waren benieuwd wat er gebeurt als je ze in een ruimtelijk systeem stopt. Dus wij hebben die drie met een kleurtje gelabeld, zodat we ze onder de microscoop afzonderlijk konden zien. En toen hebben we ze ingebracht in een ecosysteem met een heleboel kamertjes van honderd bij honderd micrometer. Een *E. coli*-bacterie is ongeveer drie micrometer lang, dus je moet het vergelijken met een heleboel geschakelde stationshallen. Die antibioticum-producerende stam bleek echter zo potent dat er bijna hetzelfde uitkwam als in een reageerbuisje.

Naast de ruimtelijke structuur zijn er natuurlijk nog allerlei andere parameters waar je mee zou kunnen spelen, zoals de hoeveelheid en het type beschikbaar voedsel. Het bleek dat in deze populatie het type voedsel een sterke invloed heeft op de hoeveelheid antibioticum die de producerende cellen maakten. Door een bepaald voedsel in het ecosysteem te stoppen konden we heel makkelijk co-existentie krijgen. Bij ander voedsel was het altijd één warzone. Dus het samenspel van ruimtelijke structuur en voedsel zorgt ervoor dat je co-existentie kunt krijgen. In een reageerbuisje heb je dat nooit, ongeacht het voedsel.

Resistentie

Nog een voorbeeld. Als je een antibioticum slikt, verspreidt zich dat niet gelijkmatig door het lichaam. In een normale therapie-setting hebben mensen dus concentratiegradiënten van antibioticum in hun lichaam. Als jij een niet-resistente bacterie bent, kunnen die gradiënten wellicht in jouw voordeel zijn. Als je een plek vindt waar weinig antibioticum is, kun je eventueel langer bestaan.

Wij vroegen ons af wat voor invloed het bestaan van antibioticumgradiënten heeft op de evolutie van antibioticumresistentie. Er zijn meerdere manieren waarop een bacterie kan voorkomen dood te gaan als hij een antibioticum tegenkomt. Een bacterie kan genetisch gezien resistent zijn. Maar er zijn ook bepaalde antibiotica die alleen werken op bacteriën die actief groeien. Wanneer een bacterie besluit een tijd lang niet te groeien, dan gaat hij ook niet dood. Als in de tussentijd het antibioticum weggaat of zijn werkzaamheid verliest, dan heeft die bacterie overleefd. Andere bacteriën kunnen biofilms maken, lijm waarmee ze aan een oppervlak of elkaar plakken. Bacteriën in zo'n biofilm zijn ook veel minder vatbaar voor antibiotica.

Om dat te onderzoeken hebben we een microchip gemaakt met een kamertje zonder antibioticum, dan een smal gangetje en dan een kamer waar heel veel antibioticum was. Dat antibioticum diffundeert natuurlijk, dus je krijgt in de gang een antibioticumgradiënt. Je hebt de bacteriën die in de kamer zonder antibioticum zwemmen en meer bacteriën maken. Zodra ze dicht bij de kamer komen waar wel antibioticum is, begint het een beetje benauwd te worden. Ze kunnen daar enkele minuten rondzwemmen – zo snel werkt dat antibioticum niet. Dus dan kunnen ze ook weer terugzwemmen. Dat is nog steeds oké. Maar als ze langer in die antibioticumkamer blijven, gaan ze dood. Tot zover is er niets nieuws onder de zon.

Maar als we wat langer wachten en die bacteriën tot een hoge dichtheid groeien in de kamer zonder antibioticum, dan blijken ze als een school vissen collectief te gaan zwemmen. Wanneer ze zo de antibioticumhoudende kamer inzwemmen, gaan ze niet dood. Ze kunnen daar lang genoeg

rondzwemmen om een biofilm te maken en er zich vervolgens te vestigen en te groeien. Sterker nog, toen we ze daar twee dagen daar lieten zitten, bleken ze genetisch resistent te zijn geworden. Dus door langere tijd in die antibioticumomgeving te zitten kunnen ze resistentie evolueren.

Switchen

Na mijn promotie lagen er nog veel interessante vragen over bacteriën om te onderzoeken. Maar het is ook leuk dat je als wetenschapper af en toe kunt switchen. Ik wilde proberen om als post-doc wat meer toegepast bezig te zijn en het leek me een leuk idee om diagnostiek te doen.

Er is een enorme beweging gaande om diagnostische tests te miniaturiseren. Een bekend voorbeeld is een praktische en goedkope zwangerschapstest. Een vergelijkbare test voor bijvoorbeeld malaria, HIV of HPV zou leiden tot een veel goedkopere diagnostiek. Dat is fijn voor een land als Nederland, waar de kosten van de gezondheidszorg een punt van aandacht zijn. Maar het is nog veel fijner voor plekken waar gewoon heel weinig middelen zijn. Dus ik wilde eigenlijk goedkope diagnostiek gaan ontwikkelen om in plekken waar daar een enorme vraag naar is hopelijk iets te kunnen betekenen.

Nu is het lab in Delft onderdeel van het *Kavli Institute for Nanoscience*, een transnationaal nanoscience instituut waar ook een aantal labs in de Verenigde Staten onderdeel van uitmaakt. Eén van die labs is dat van George Whitesides aan Harvard. Zij proberen voor allerlei diagnostische tests kleine microfluïdische papiertjes te ontwikkelen, met het doel ze zo goedkoop mogelijk te maken. Toevalligerwijs was de *Kavli Foundation* net met een programma gestart om onderlinge samenwerkingen tussen de verschillende Kavli-labs te stimuleren. Zo belandde ik weer in Boston.

Het is geweldig om in het lab van Harvard te werken. Daar wordt veel mooi werk gedaan. Maar ik realiseerde mij wel dat ik niet verder wilde gaan in de diagnostiek. Ik kwam er te weinig onopgeloste mysteries tegen. Je weet welke ziekte je wilt diagnosticeren en je vraagt je af hoe je dat kunt meten. Dat zijn belangrijke vraagstellingen, maar ik vond ze in intellectuele zin minder inspirerend dan bijvoorbeeld de vragen waar ik tijdens mijn promotie aan werkte. Ik wilde wel graag als biofysicus blijven werken. Daarnaast wilde ik ook dat de problemen waaraan ik werkte relevantie hadden voor gezondheidsproblemen buiten de rijke westerse wereld.

Stanford

Tijdens mijn laatste week in Boston ging ik bij vrienden op bezoek die in Californië woonden. Ik bezocht daar het Prakash Lab Stanford. Daar gebruikten ze op superinnovatieve wijze biofysische en bioengineering technieken om allerlei problemen in de wereld van global health aan te pakken. Er zat ook een gaaf project over muggen bij. Terug in Nederland heb ik vervolgens een Rubicon-beurs van NWO aangevraagd en ook gekregen. Daarmee ben ik toen naar Stanford gegaan. Alles wat ik hier doe heeft ofwel met muggen te maken ofwel met de virussen die muggen verspreiden.

Het eerste project waaraan ik mee gewerkt heb, was al gaande toen ik in het lab arriveerde, namelijk het gebruik van mobiele telefoons om aan de hand van het geluid dat muggen maken te bepalen wat voor soort mug het is. Het is interessant om te weten wat voor soort muggen op een bepaalde plek zitten, want sommige muggen kunnen wel ziektes verspreiden, maar andere weer niet. Sommige muggen zijn 's avonds actief, andere overdag, sommige zijn resistent tegen bepaalde insecticiden, andere niet. Dus het is nuttig in kaart te brengen waar welke mug leeft.



De bestaande methodes werken op zich wel, maar zijn vrij arbeidsintensief. Je kunt iemand ergens in het veld zetten en die plukt alle muggen van de armen of benen en stopt ze in een potje. Of we gebruiken muggenvallen, grote apparaten die bijvoorbeeld met behulp van geurstoffen bepaalde muggen aantrekken. Die muggen worden door een ventilator in een zak geblazen. In beide gevallen worden uiteindelijk al die muggen in het lab één voor één bekeken.

Nou was in de jaren vijftig reeds bedacht dat het gezoem van de mug misschien wel specifiek is voor een soort. Indertijd ging men met een grote microfoon, versterkers en allerlei randapparatuur het bos in om muggen op te nemen. Dat was eigenlijk niet handiger dan een muggenva. Maar tegenwoordig lopen er een paar miljard mensen op de aarde rond die gewoon in hun broekzak een geweldig stuk technologie hebben zitten, waarmee je heel goed geluid op kunt nemen. We gebruiken nu mobiele telefoons om het geluid van muggen op te nemen, aan 200 milliseconden hebben we genoeg om de frequentie van het geluid te bepalen. Aan de hand daarvan kunnen we dan bepalen welke soort mug het is.

We zijn nu bezig hier een app van te maken, waarvan we hopen dat mensen die downloaden om voor ze een mug doodslaan even een geluidsfragmentje op te nemen. De app stuurt het naar onze server en geeft die persoon netjes een berichtje terug met bijvoorbeeld: 'Dat was een *Aedes albopictus* mug'. Wij zetten al die data vervolgens op een grote kaart, zodat we beter weten welke muggen waar leven.

Vectorchip

Een tweede project, ook gericht op betere technieken om muggen te karakteriseren, is de vectorchip. Die kun je je voorstellen als een klein apparaatje dat de menselijke huid nabootst. Het ziet eruit als een stukje labplastic, maar we hebben het zo bewerkt dat het de temperatuur, de geur en ook een beetje de textuur heeft van huid. Onder het oppervlak van dat nephuidje maken we een heleboel kleine pockets waar spekseldruppeltjes in opgeslagen kunnen worden, die muggen uitspugen als ze in de huid prikken.

Als zo'n apparaatje ergens een tijdje heeft gelegen, zitten er een groot aantal spekseldruppeltjes in de pockets. Die kunnen we vervolgens met biochemische technieken bekijken: zit hier muggen-DNA in of bijvoorbeeld RNA van het dengue- of zikavirus, of DNA van een malariaparasiet. In het lab zijn we erin geslaagd zo'n nephuid te creëren. Muggen vinden die aantrekkelijk, ze vliegen ernaartoe, ze bijten erin. We kunnen ook zien dat ze er inderdaad speksel in spugen. Tegelijkertijd hebben we biochemische technieken ontwikkeld waarmee we DNA in het speksel kunnen aantonen.

Die biochemische technieken werken vooralsnog heel goed in reageerbuisjes. We zijn nu bezig die technieken te transleren, zodat ze ook in de kleine collectiepockets werken. Als dat lukt is het apparaat werkend en dan zullen we in het veld gaan testen.

Speksel

Als uitvloeisel van de vectorchip is een nieuw project ontstaan. We vroegen ons af wat er nu precies gebeurt als een mug bijt. Daar is weinig over bekend, omdat het zich in de huid afspeelt. Dus hebben we onze nephuid wat aangepast, zodat die volledig transparant is en we er met een camera netjes doorheen kunnen kijken. Voorts hebben we een microscoop gebouwd, waarmee we met hoge resolutie die huid in beeld kunnen brengen. We kunnen nu zien hoe een mug landt op die nephuid en begint te bijten en spugen. We kunnen zelfs zien hoe die mug het huidoppervlak eerst bevoelt om een goede plek te vinden en vervolgens ook binnen in de huid aan het zoeken is naar bloed.

Nu willen we een aantal dingen gaan variëren. Je hebt bijvoorbeeld verschillende bacteriën op je huid. Gaat een mug anders bijten als we bacterie A weghalen en bacterie B daarvoor in de plaats stoppen? Of als we een bepaalde chemische component van zweet met een heel hoge concentratie op de huid smeren, gaan ze dan meer of minder bijten? Op die manier kunnen we kijken hoe chemische en microbiële informatie zich vertaalt in het bijten van de mug.

Tegelijkertijd werken we samen met een lab in New York dat gespecialiseerd is in het kweken van genetisch gemodificeerde muggen. Zij leveren bijvoorbeeld een mug die geen warmte kan voelen of een mug die bepaalde componenten van zweet niet kan ruiken. Muggen hebben ook receptoren op hun voeten, dus als een mug over je huid loopt, kan hij voelen of die lekker smaakt. Dat lab in New York kan specifieke receptoren op de poten, of zelfs op de zuignuit van de mug, eruit halen, zodat zij bepaalde dingen niet meer kan voelen.

Door aan de ene kant onze nephuid te modificeren en bepaalde chemicaliën of stijfheden van het materiaal aan te bieden, en aan de andere kant muggen in te zetten die bepaalde dingen wel of niet kunnen voelen, pogen we een compleet begrip te krijgen van de neurobiologie die een mug in staat stelt om bloedvaten te vinden en vervolgens daaruit te drinken en ook die pathogenen in iemand te spugen.

Expressiepatroon

Een vierde project doe ik in samenwerking met een ander lab op Stanford dat bijzonder bedreven is in het sequencen van enkele cellen. Zij waren geïnteresseerd in het gen-expressiepatroon in enkele menselijke cellen die geïnfecteerd zijn met denguevirus. Ze pakken één cel en infecteren die met één denguevirus. Na 12, 24 of 48 uur kijken ze wat er met het gen-expressiepatroon van die cel is gebeurd.

Men had nog niet onderzocht wat er met het virus gebeurt. Zo'n virus infecteert één enkele cel en gaat zichzelf vermeerderen. Op een gegeven moment worden al die virussen weer netjes ingekapseld en verlaten ze de cel op zoek naar een volgende cel. We weten wat er gebeurt bij een grote populatie cellen en een grote populatie virussen. Je krijgt meer diversiteit onder de virussen. Onbekend was wat er gebeurt met slechts enkele virussen in een enkele cel. We hebben ongeveer duizend cellen geïnfecteerd met enkele denguevirussen en het blijkt dat in sommige van die cellen maar een paar virussen groeien, die bijna geen mutanten maken. Andere cellen maken wel tienduizend virussen en die hebben ook allemaal behoorlijk veel mutaties.

Deze studie laat zien dat er een zeer grote heterogeniteit bestaat in wat er gebeurt in een enkele cel die je blootstelt aan een enkel virus. We proberen nu te begrijpen waarom in sommige cellen heel veel mutaties ontstaan, en in andere cellen niet. In principe zijn al die cellen hetzelfde, maar er kunnen kleine verschillen in bijvoorbeeld het genexpressiepatroon zijn, waardoor het virus meer mutaties krijgt. Dat mechanisme zijn we momenteel aan het onderzoeken.

Institut Pasteur

Hier in Stanford hebben we één enkele muggen soort, de *Aedes aegypti*, die verantwoordelijk is voor de verspreiding van dengue, zika en gele koorts. Al onze technieken hebben we getest met die mug. Tot op zekere hoogte werkt alles en dat is fijn, maar we hebben hier geen vergunning om muggen daadwerkelijk te infecteren met virussen. We mogen hier ook niet met bijvoorbeeld malariamuggen werken, laat staan ze infecteren.

Daarom ga ik naar Parijs, naar het Institut Pasteur. Dat heeft een enorme breed scala aan muggen, echt honderden soorten, waar je mee kunt werken. Ze hebben ook goede faciliteiten om al die soorten muggen te infecteren met allerlei pathogenen. Dus het idee is om in Parijs experimenten te doen met de technologie die aan Stanford is ontwikkeld.

Ik voel me bijzonder goed thuis in het muggenonderzoek, maar ik sluit niet uit dat ik ooit nog weer terugga naar het bacteriewerk. Of misschien komt er nog wel een heel ander gebied binnen mijn gezichtsveld.

Ik wil graag proberen op mijn manier bij te dragen aan een beter leven voor mensen die leven in moeilijke omstandigheden. Dat kan door een directe bijdrage te leveren als arts die werkt op een plek waar weinig of geen artsen aanwezig zijn. Daar kun je ook een verschil maken en dat is mooi. Ik heb ervoor gekozen om een andere weg te bewandelen, om wetenschapper te worden, maar wil graag dat mijn wetenschap relevantie heeft voor problemen die mensen heel direct raken."



MANUAL
REMOTE
SPEED
L-000109

CAUTION
HOT
SURFACES

This equipment is for use only in accordance with the instructions in the manual. Assembly using this equipment must be supervised by a qualified technician. Consult regulations regarding the use of electricity, compressed air, and other safety hazards. Read the manual if using the apparatus.

'Ik ben meer een labtjger'

Ze had het eigenlijk prima naar haar zin als de jongste vrouwelijke hoogleraar van Nederland aan de TU Eindhoven. Chemisch technoloog prof.dr.ir Maaïke Kroon (Numansdorp, 1980) was op dat moment al een beetje een legende doordat ze al vroeg haar eigen onderzoek bepaalde en in zeven jaar wist af te studeren én te promoveren aan de TU Delft. Het Bataafsch Genootschap onderscheidde haar in 2006 met de Delftse Steven Hoogendijk afstudeerprijs. Op haar 30-ste werd ze in Eindhoven tot hoogleraar benoemd, en een paar jaar later, in 2015, reikte het blad *New Scientist* haar de *Science Talent Award of the Year* uit.

Kort daarna volgde een uitnodiging uit Abu Dhabi. Of ze geen zin had om haar werk daar voort te zetten? Doe maar een voorstel, zei Kroon half schertsend. Het werd een aanbod dat ze niet kon weigeren. Uitstekend salaris, ruim budget om haar eigen lab in te richten, een uiterst internationale omgeving en nog weinig gevestigde belangen. Dat bood haar zoveel vrijheid dat ze besloot om per 2016 samen met haar man en twee kinderen naar de Verenigde Arabische Emiraten te verhuizen. Hun derde kind werd daar geboren. Kroon werkt nu aan het *Petroleum Institute* in Abu Dhabi en ze heeft zich gespecialiseerd in energie-efficiënte scheidingsprocessen in bijvoorbeeld (bio-)raffinage en ontzilting.

Onze huidige maatschappij met auto's en plastic soep is geheel gebaseerd op fossiele grondstoffen en chemische technologie, zegt Kroon. De uitdaging voor de toekomst is daar alternatieven voor te ontwikkelen.

"Ik deed altijd graag proefjes. Ik ben niet voor niets chemie gaan doen. Ik hield ervan dingen met elkaar te mengen, en dat zie ik bij m'n eigen kinderen terug. Ik deed spulletjes bij elkaar om te zien wat er dan gebeurt. Ik denk niet dat er veel uit kwam, maar het was wel het begin van mijn liefde voor proefjes doen en lekker bezig zijn met mengen. Ook mocht ik graag koken of een vuurtje maken. Mijn ouders werden wel eens boos omdat ze bang waren dat ik de boel in de fik zou steken. Mijn dochter zit ook graag te roeren. Mijn oudste zoon, die is nu zes, is een echte ingenieur. Hij is goed met rekenen en heeft interesse hoe de wereld werkt, en de aarde.

Een van de redenen waarom ik chemische technologie ben gaan doen was dat daar veel aandacht was voor het praktische doen. Dat sprak me meer aan dan alleen colleges. Bij natuurkunde en scheikunde deden wij ook veel practica, dat heb ik met veel plezier gedaan. Het is leuker als je ziet hoe het werkt dan het alleen maar uit de boeken te lezen. Ik ben ook best een handig persoon, al is het misschien raar om dat van jezelf te zeggen. Ik ben handig in het lab, krijg daar snel dingen voor elkaar. Anderen staan daar vaak met twee linkerhanden, maar ik heb daar geen last van. Je kiest uiteindelijk iets wat je leuk vindt en waar je goed in bent. Dat gaat vaak samen en bij mij was dat ook zo.

Op de universiteit vond ik de practica tijdens de eerste drie jaar heel leuk, en ik bleek het ook goed te kunnen. Vervolgens komt de tijd om je afstudeerproject te kiezen. Daar kan je helemaal je ei kwijt op het gebied van onderzoek. Ik heb toen voor het eerst gekozen voor iets dat ik zelf wilde doen. De meesten kiezen voor een afstudeerproject bij een promovendus die aan een project werkt. Ik ben mijn eigen project gaan doen, waar ik tijdens m'n promotie op verder ben gegaan. Normaal gesproken vraagt de hoogleraar een project aan, zodat er geld is. Maar in mijn geval kwam ik zelf met een leuk idee dat ik mocht gaan uitvoeren. Er was alleen nauwelijks geld voor en dat is een van de redenen dat ik in zo'n korte tijd gepromoveerd ben.

Gesmolten zouten

Ik was erg geïnteresseerd geraakt in het gebruik van ionische vloeistoffen. Eigenlijk zijn ionische vloeistoffen gesmolten zouten, maar ze kristalliseren zo slecht uit dat ze vloeibaar blijven bij kamertemperatuur. Toch gedragen ze zich nog steeds als zouten en dat betekent dat ze nauwelijks vluchtig zijn en dat ze dus weinig of niet verdampen. Als je een glaasje ionische vloeistof een jaartje open laat staan, dan staat het er nog. Water is in een week verdampt, maar dit niet.

Bovendien was er net een onderzoek gepubliceerd waarin stond dat CO₂, koolstofdioxide, er goed in oploste, maar bij drukverlaging makkelijk terug naar de gasfase gaat. Dat leek me heel interessant. Ik heb geprobeerd om stoffen op te lossen in ionische vloeistoffen en eruit te halen met CO₂. Ik wilde extraheren met CO₂ want de ionische vloeistof lost daar niet in op, maar de rest wel. Toen ontdekte ik iets leuks. Dat was dat, als ik onder hoge druk alles bij elkaar perste, ik het in één fase kreeg, en als ik de druk een beetje verminderde dan ontstond er een tweefasen systeem (vloeistof en gas), waarbij m'n product meeding naar de CO₂ kant. Dat is bijzonder handig voor de scheiding. We hebben dat toegepast op een productieproces voor een medicijn tegen de ziekte van Parkinson. Zo kon op de productie daarvan zestien miljoen euro per jaar bespaard worden.

Niemand had het op die manier eerder gedaan. We hebben er dan ook patent op aangevraagd. Mijn afstudeer- en promotieonderzoek is vervolgens na mijn vertrek voortgezet door drie anderen. Ionische vloeistoffen zijn nog steeds duur. Waar de operationele kosten heel laag zijn, is de investering in eerste instantie heel hoog voor de aanschaf van de ionische vloeistof. De chemische industrie is oerconservatief en een nieuw proces adopteren duurt er lang omdat het





een kapitaalintensieve industrie is. Inmiddels zijn er al wel een paar commerciële processen met ionic liquids.

Buitenland

Ik vond dat ik tijdens mijn afstuderen en gedurende mijn promotie traject heel erg experimenteel bezig was geweest en ik kreeg behoefte aan meer theoretische verdieping. Ik ben naar Barcelona gegaan om meer te leren over *moleculaire simulaties*, molecular modelling. Maar ik moet zeggen: het is niet helemaal mijn ding, hoewel ik het wel kan en weet hoe het werkt. Ik vind het ook belangrijk dat ik alle gereedschappen heb want ik ben per slot van rekening hoogleraar in de toegepaste thermodynamica. Dus ik weet er wel het nodige van. Toch ben ik meer een lab tijger dan iemand die programmeercodes schrijft. Daar word ik niet zo blij van. Door die tijd in Spanje ben ik wel meer allround geworden. Daardoor kon ik daarna naar Stanford. In Stanford werkte ik als Assistant Professor aan waterstofopslag, wat een heel belangrijk onderwerp is.

Er was een nieuw materiaal gevonden waarvan we dachten: kan dat wel? Als je onder hele hoge druk methaan en waterstof bij elkaar voegde leek er net één component te ontstaan. En dat is dus ook zo: $\text{CH}_4(\text{H}_2)_4$. Dat bestaat dus echt als je naar extreem hoge drukken gaat. Die fases hebben we daar onderzocht. Want als de druk daarvan verminderd kan worden dan zou het een interessante opslagmogelijkheid kunnen zijn omdat de hoeveelheid waterstof in dit soort materialen met 30% gigantisch is. Vergelijk dat met metaalhydriden waar je niet verder komt dan 2-3% en dat betekent voor een waterstofauto dat je veel extra gewicht moet meenemen om je brandstof te binden.

We zijn voortijdig uit Stanford betrokken omdat mijn vader ziek werd. Toen we dat hoorden zijn we bijna per direct naar Nederland afgereisd want ik had nog een terugkeergarantie. Mijn vader heeft toen nog acht maanden geleefd.

Eindhoven

Precies veertig weken na het overlijden van mijn vader is onze zoon geboren. Dat is wel een emotionele periode geweest. Toen is het leven in Eindhoven begonnen. Ik vond het hogedruk-onderzoek toch te ver van de toepassingen af staan. Maar het ionische vloeistoffen onderzoek trok me nog steeds. Toen zag ik voor het eerst iets over een *deep eutectic solvent*. Dat was een analoog aan een *ionic liquid* maar niet bestaande uit zout, maar wel uit iets dat ook helemaal niet vluchtig was. Het trok gelijk mijn interesse en daar ben ik me volledig op gaan richten in Eindhoven. Daar heb ik echt pas hele leuke dingen gedaan.

Normaal als je twee vaste stoffen hebt kun je die bij elkaar voegen en zal het smeltpunt een klein beetje dalen. In dit geval hebben we twee vaste stoffen, namelijk ureum dat ook in de urine voorkomt, en choline chloride, dat is een zout, bij elkaar gevoegd. Choline chloride heeft een smeltpunt van 302 graden, en ureum smelt bij 156 graden. Als je die twee mengt in een bepaalde verhouding, één op twee ongeveer, dan krijg je een mengsel met een smeltpunt van, heel verrassend, 12 graden! Dat is een daling van bijna 300 graden! Dat is wat we noemen DIEP eutectisch gedrag. Bij kamertemperatuur is het mengsel vloeibaar, dus kan als oplosmiddel, of solvent, gebruikt worden. Het leuke is dat die vloeistof heel veel lijkt op een ionische vloeistof. De dampspanning is heel laag, want normaal zijn het vaste stoffen dus ze zijn totaal niet vluchtig.

Er waren twee grote voordelen ten opzichte van *ionic liquids*: de veel lagere prijs, en het gemak van de bereiding. Je hoeft geen synthese te doen, je hoeft niet eens een reactie uit te voeren. Je moet alleen maar twee stoffen mengen en dan ben je er.

In Eindhoven hebben we gekeken naar CO₂-afvang uit biogas en ook uit zuur aardgas. We gebruikten het ook als manier om bijvoorbeeld diesel schoner te maken. Ik heb gekeken naar toepassingen in bioraffinage. Momenteel loopt er nog steeds een project waar we kijken naar extractie van furfural, een bouwsteen voor de chemische industrie, uit water.

Abu Dhabi

Een van mijn promovendi had in de promotiecommissie een lid uit Abu Dhabi. Die man heeft mijn lab gezien in Eindhoven en hij was heel erg geïnteresseerd. Hij vroeg of ik nog eens zoiets wilde opzetten, maar dan in Abu Dhabi. Ik hield het eerst nog af. Maar een paar maanden later werd ik gebeld met de vraag of ik echt geen interesse had in een baan daar. Toen zei ik: doe maar een goed aanbod. Daar kwamen ze mee, zowel qua onderzoek als het bijbehorende salaris. Ik heb hier een hele goede baan gekregen met erg goede inkomsten en daarbij ook zeer ruime middelen om een lab in te richten en lekker onderzoek te kunnen doen. Hier worden investeringen gedaan die in Nederland ondenkbaar zijn. Daar komt bij dat alles nieuw is. Het is een nieuwe universiteit waarin nog veel gedaan moet worden, en dat is voor mij echt heel leuk.

We hebben hier permanent een dienstmeid in huis die het huishouden regelt. Daar hoeven we niet naar om te kijken. Dat is in Nederland ondenkbaar. Ik neem iedere dag de taxi naar mijn werk. Ik mag wel rijden, het is geen Saoedi-Arabië hier en ik loop ook niet gesluierd rond. Het is een moderne maatschappij in een Arabisch islamitisch land.

We doen hier onderzoek naar ontzilting en naar zoutwinning, want dat is in Abu Dhabi een belangrijke toepassing. We doen ontzilting van zeewater door selectief de zouten eruit te halen. Zeewater is erg zout, het bevat 35 gram zout per liter, maar dat betekent ook dat je nog steeds 965 gram water per liter hebt. Dat is dus veel meer water dan zout. Als je selectief het zout eruit kunt



krijgen is dat veel handiger dan het water te verdampen of het door een osmotische filter te persen. Dat lukt dus met hydrofobe diep eutectische vloeistoffen. Die lossen wel het zout op, maar niet het water. Net als *ionic liquids*, want dat was een van de eerste processen die hier uitgevoerd werden.

De ontzilting verloopt in stappen. In de eerste extractiestap haal je er bijvoorbeeld 80% van het zout uit. En bij de volgende extractiestap haal je er weer 80% van het resterende zout uit. Je moet het je voorstellen als een tegenstroomse extractie in een stuk of achttien stappen, dan heb je voldoende ontzilt water om te kunnen drinken.

Zo kunnen we 94% aan energie besparen. Gigantisch he?! Het probleem met deze methode is met name de solvent terugwinning, want in feite gaat de extractie van het zout heel makkelijk en het water is ook gewoon goed, maar uiteindelijk moet het zout dan weer uit de solvent teruggewonnen worden om het te hergebruiken. En die stap, dat is eigenlijk de reden waarom het proces nog niet helemaal 100% perfect gaat.

Olie is eindig

Tot nu toe heb ik me beziggehouden met het verbeteren van processen, vaak op het gebied van olie en gas. Uiteindelijk zou ik meer willen werken aan bioraffinage. Ik bedoel: de olie is een eindige situatie, net als het aardgas in Nederland. Daar moeten alternatieven voor komen. Ik denk dat daar in de toekomst belangrijke uitdagingen liggen. Ik droom van ons eigen boerderijtje met onze eigen bioraffinage installatie en daar lekker proefjes doen maar ook onszelf voorzien van energie en dergelijke. Het is dus niet dat we geen dromen meer hebben.

Terugkijkend zijn het boren naar olie en gas, en de uitvinding van verbrandingsmotoren de belangrijkste bijdragen van de chemische technologie aan de twintigste eeuw. Daar tel ik de raffinage bij en alle processen voor de productie van polymeren en plastics. Onze huidige maatschappij is helemaal gebaseerd op fossiele grondstoffen en op hoe de chemische technologie die heeft verwerkt. Dat heeft de samenleving totaal veranderd. Wat ik hoop voor de toekomst is dat we goede alternatieven kunnen vinden voor fossiele grondstoffen. Ik denk dat daar juist de uitdaging van de toekomst in ligt."



Onverwachte vondsten zijn het leukst

Quantumfysicus Hans Mooij (Voorburg, 1941) ging in 2006 met emeritaat, maar twaalf jaar later werkt hij nog steeds twee dagen per week bij het Kavli instituut voor *nanoscience* aan de TU Delft. Twee jaar eerder stond hij aan de basis van het Delftse Kavli-instituut. Dat de Kavli-stichting zijn oog op Delft had laten vallen betekende, naast financiële zekerheid en armslag, ook erkenning voor het pionierswerk dat er in de voorgaande decennia had plaatsgevonden binnen het Delftse gebouw voor Technische Natuurkunde.

Mooij sloot er zijn opleiding tot natuurkundig ingenieur af in 1965 en bleef er tot 1968 actief als onderzoeksassistent. Na een onderbreking voor dienstplicht en een jaartje werken bij de Shell keerde Mooij er in 1971 terug om er nooit meer weg te gaan. Op de universiteit kwam hij het best tot z'n recht, had hij ontdekt. Inmiddels was hij cum laude gepromoveerd. Hij werd in 1980 tot hoogleraar benoemd.

Mooij's specialisme was het maken van superkleine structuren waar hij de elektrische eigenschappen van bestudeerde. Dat bracht hem tot de ontdekking dat ook structuren van enkele duizendste millimeters gedrag konden vertonen zoals bekend is uit de quantummechanica. Theoretici vertelden hem dat het onmogelijk was, maar de proeven lieten quantumgedrag zien van microsystemen. Dergelijke systemen liggen nu aan de basis van het onderzoek naar de quantumcomputer. Mooij beseft hoe complex zo'n machine zal zijn. "Ga d'r maar aan staan," zegt hij. Even later bedenkt hij: "Met de gewone computer is het ook gelukt."

Door zijn aimabele en bescheiden manier van doen zie je gemakkelijk hoogtepunten uit zijn cv over het hoofd. Hij zal zelf niet gauw zeggen dat hij decaan was van de Delftse natuurkunde-faculteit, dat hij een eredoctoraat ontving van de universiteit van Trondheim en een betrekking als onderscheiden hoogleraar aan het centrum voor functionele nanostructuren in Karlsruhe. Zijn prijzenlijst is lang en vermeldt ondermeer de Fysicaprijs (1992), het lidmaatschap van de KNAW en het erelidmaatschap van het KIVI, en de benoeming tot ridder in de orde van de Nederlandse leeuw. Proefondervindelijkheid loopt als rode draad door zijn hele onderzoek.

"Als jongen groeide ik op op Curaçao, waar je een prachtige sterrenhemel hebt. Daar zat ik in de tuin in een donker hoekje lekker naar sterren en planeten te kijken met een zelfgebouwde installatie een verrekijker die in een spiegel keek. Ik keek dan naar beneden en kon alle sterren zien.

Ik maakte ook dingen van Meccano, vooral dingen die bewogen, dingen met motortjes. Als je me toen had gevraagd wat ik wilde gaan studeren had ik werktuigbouwkunde gezegd. Dat is geleidelijk veranderd. Natuurkunde was meer diepgravend, was mijn indruk. Dus ben ik dat gaan doen. Wat ook meespeelde was het optimisme over de techniek. Het was een tijd waarin we dachten dat alles beter en mooier gemaakt kon worden met techniek. Ik vond het leuk om daarin mee te doen en ik dacht toen dat ik in de industrie zou gaan werken.

In mijn afstudeerperiode had ik een heel ruime en vage opdracht. Ik moest een bron maken voor ver-infrarood straling. Je kunt zeggen sub-millimeter straling. Dat zijn golflengtes korter dan millimeters, maar langer dan infrarood. De groep waar ik toen in zat bouwde zelf een spectrometer en dus hadden ze ook een bron nodig voor straling met de geschikte golflengte. Ze hadden een kwiklamp, maar die gaf ontzettend veel meer ultraviolette straling en nog andere golflengtes. Het was de bedoeling om een selectieve bron te maken die je minder zwaar zou hoeven te filteren. Uiteindelijk werkte het wel, maar ook niet heel geweldig. Maar goed, zo gaan dat soort dingen.

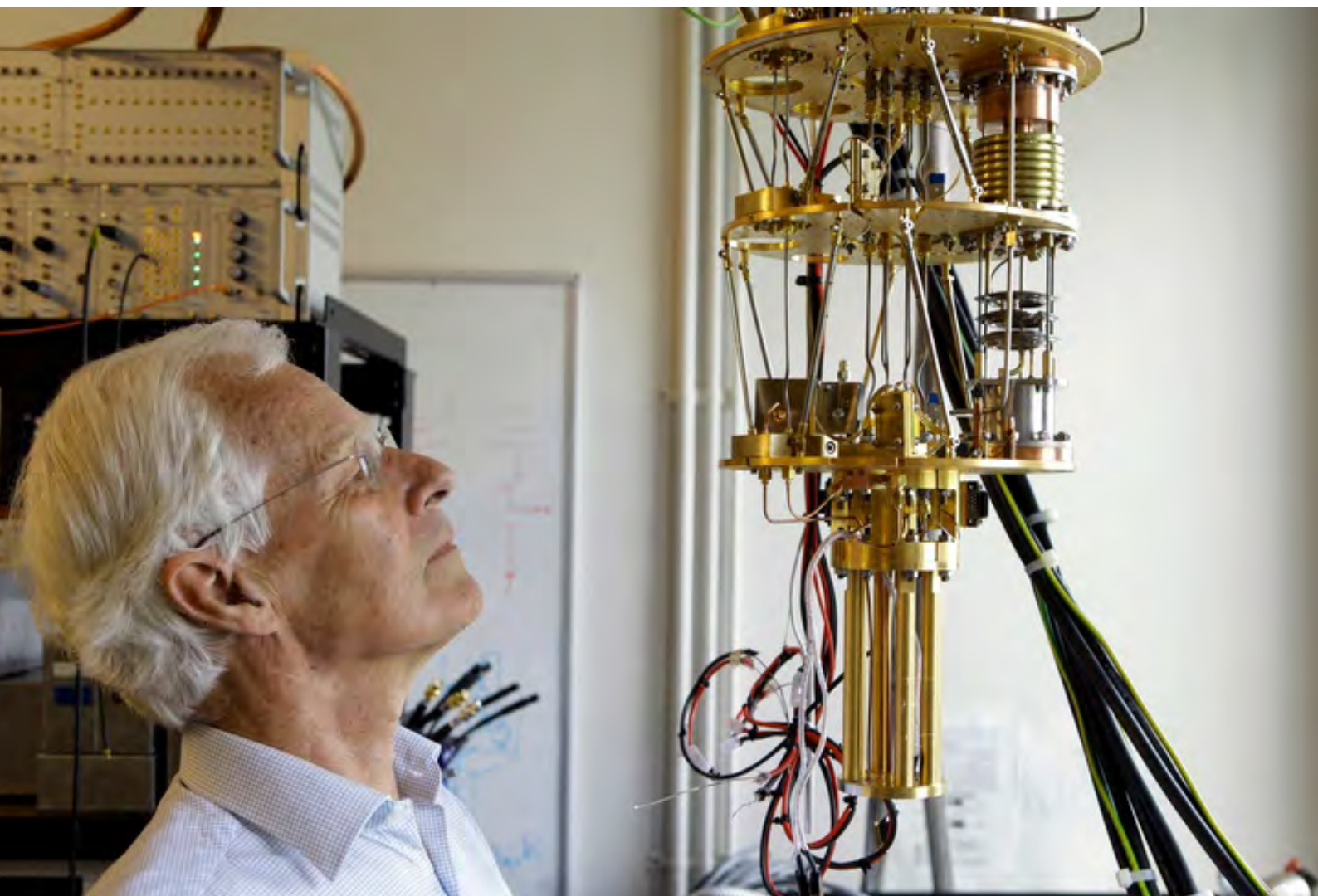
Mijn oplossing bestond uit zoutkristallen, kaliumbromide met name. Daarvan was bekend dat het een absorptiepiek in die golflengte heeft. Dus omgekeerd: als je het warm maakt, dan straalt-ie dat uit. En dat werkte ook. Ik zette het sample in een soort magnetron die ik van Philips Natlab mocht lenen, en daarmee kon ik het zout opstoken zonder dat de omgeving warm werd.

Tijdens mijn promotieonderzoek ben ik doorgedaan met die zouten, maar toen ging het om hun spectroscopische eigenschappen. Afstudeerders hadden de spectrometer helemaal voor dit doel omgebouwd en geautomatiseerd. Het was zo gemaakt dat je tijdens de metingen op een knop kon drukken en dan ging het draaien. Op een digitale voltmeter en een papieren ponsbandje kwamen daar de gegevens uit. Dan moest ik met de hand de gegevens van die run erbij zetten en dat bracht ik dan op de fiets naar het rekencentrum. Die hadden een programma om dat om te zetten en dan kreeg je een spectrum eruit. Dat was echt helemaal de aanloop van de automatisering van metingen. Maar het werkte, en het was een goede oefening voor iedereen in de groep en voor mijzelf om zoiets te automatiseren.

Later ben ik weer ver-infrarood metingen gaan doen, maar toen had de groep een project gestart om een detector te ontwikkelen op basis van supergeleidende elementen. Dat bestond nog niet, maar daar had men van gehoord. Dat was in samenwerking met mensen van ruimteonderzoek die graag submillimeter straling wilden detecteren. We keken of we de beïnvloeding van zo'n Josephson-junctie konden bekijken. Dat werkte. Sindsdien ben ik helemaal in de supergeleiding gedoken.

Supergeleiding

We maakten daarvoor dunne laagjes en heel kleine structuren. Dat is een leidraad geworden voor alle jaren daarna. Dat werd eerst submicron fabricage genoemd, en nu heet dat nano-fabricage. De eerste stappen zetten we met een apparaat dat ik nog gered heb van de schroothoop: een krasapparaat met een diamantnaald. Met het naaldje konden we krasjes zetten in een aluminiumlaagje. Een Josephson junctie moet een zwakke koppeling hebben tussen twee supergeleiders. Wij probeerden een klein bruggetje te maken tussen twee vlakken opgedampt aluminium op een onderlaag. Dat deden we door te krassen. Je zette eerst een kras in het substraat, dan dampte je het laagje op en als je dan nog een kras zette bleef er een kleine brug bestaan op het kruispunt van de twee krassen. Dat werkte verrassend goed.



Toen we de Josephson junctie bestraalden met microgolfstraling zagen we een onverwacht effect. De kritische stroom werd namelijk niet lager terwijl we dat wel verwachtten want de kritische stroom van een junctie vereist hoge coherentie. Als je dat verstoort door externe invloeden, dan zal het wel inzakken, dachten we. Maar in dit geval ging de kritische stroom juist omhoog bij invallende microgolfstraling.

Daar zijn we toen ingedoken om uit te zoeken waarom dat zo was. Een verklaring stelde dat het niet alleen in een Josephson junctie zou moeten optreden, maar juist ook in bulk. Dat konden we met het krasapparaat testen. We trokken twee lijntjes en forceerden de stroom er tussen door. Toen we ook de microgolfstraling in die laag brachten zagen we een gigantisch toename van de kritische stroom. Wij waren toen nog nieuw en onbekend, maar dit onderzoek zette onze groep op de kaart.

Het maken van kleine structuren voor experimenten is een leidraad geworden in het onderzoek hier. We dachten: wij kunnen heel kleine structuren maken, veel kleiner dan wat in de industrie gebruikt wordt, en laten we kijken wat ermee gebeurt. Wat verandert er in de elektrische geleiding? We zijn begonnen met bestudering van supergeleiding in metalen, en daarna zijn we dat ook met halfgeleiders gaan doen.

Daar kwam totaal onverwacht een grote klapper uit. We maakten een structuur van goud op een halfgeleider. We zetten daar een negatieve spanning op. Zo druk je de elektronen weg, dat betekent dat je de doorgang steeds nauwer maakt. Je verwacht dat naarmate je de effectieve breedte varieert, dat er evenredig meer of minder elektronen doorheen gaan. Maar de geleiding veranderde stapsgewijs. Dat had niemand gedacht, maar vanaf het moment dat het gezien was, kon iedereen het snel begrijpen. Dat is het grappige dat het theoretisch helemaal niet moeilijk was. Het sprong je tegemoet.

De makkelijkste verklaring is, en daar kwam Landauer mee, dat elektronen in bepaalde kanalen lopen. En een quantumkanaal heeft een bepaalde geleiding. De geleiding in zo'n kanaal is dus gequantiseerd. Dat zagen we toen voor het eerst. Niemand had dat voorzien of voorspeld. De geleiding blijkt gequantiseerd te zijn in een fundamentele waarde. Dan zag je opeens een soort stapjes optreden. Dat was leuk.

Daarna maakten we ingewikkelder structuren waarin je elektronen opsluit tussen twee van dat soort quantum puntcontacten. Dat was een soort potentiaalkuiltje met twee openingen die je kon openen of afsluiten. Dus je kon een transportmeting doen van elektronen door de quantumdot heen, maar je kon de potentiaal van de quantumdot variëren met behulp van de gate. Daarmee kon je het aantal elektronen variëren. Zo konden we in feite kunstmatige atomen maken. Op een gegeven moment had je één elektron, of twee, drie of vier. Bij het gewone periodiek systeem heb je twee, acht en achttien elektronen in de opeenvolgende schillen. Hier liggen de getallen wat anders omdat het tweedimensionaal is. Dan is het twee, en dan zes. We zagen een soort tabel van Mendelejev ontstaan, maar dan in 2D. Dat was allemaal nieuw. Een soort prijschieten, maar wel hard werken hoor. Want om dit te kunnen maken en er betrouwbaar mee te kunnen meten, daar moest van alles aan gebeuren. Metingen vonden plaats bij lage temperatuur om de storingen zoveel mogelijk weg te werken. Maar ook moesten we enorm filteren. Als je gewoon draden aansluit dan komt er zoveel troep mee met je meetstroom dat het niet gaat werken. Dus dan moet je op allerlei niveaus filters aanbrengen. Dat moesten we door schade en schande leren. We moesten de hele meettechniek ontwikkelen.

Quantumgedrag

In supergeleidende systemen kwamen we ook quantumgedrag op het spoor. We zagen duidelijk aanwijzingen dat een Josephson junctie zich gedroeg alsof het een quantumdeeltje was. Dat is toch een groot ding met wel een miljard elektronen. Het is een strijdig idee dat zoiets macroscopisch zich als één quantumdeeltje zou kunnen gedragen. Daar wilde niemand aan eigenlijk. Allerlei theoretici vertelden ons dat zo'n systeem geen echt quantumgedrag kon vertonen. Dan kom je op het proefondervindelijke. In onze experimenten hadden we steeds meer bepaalde resultaten die je alleen kon begrijpen als het zich als een quantumdeeltje gedraagt.

We begonnen bijvoorbeeld met een klein stukje supergeleider tussen tunneljuncties waar we de stroom gingen meten. Dan zag je dat er 1 elektron bij kwam of af ging. Maar in de supergeleidende toestand zag je twee elektronen en op gegeven moment ook een neiging tot superposities. Het feit dat je met Josephsonjuncties qubits kunt maken was heel duidelijk een voorbeeld van proefondervindelijk werk omdat het vanuit de theorie onmogelijk geacht werd. Maar wij zagen in een aantal experimenten dat je telkens een stapje verder kunt gaan, en elk stapje dan toch weer lukte. Dan durf je op een gegeven moment de grote stap te zetten om er een qubit mee

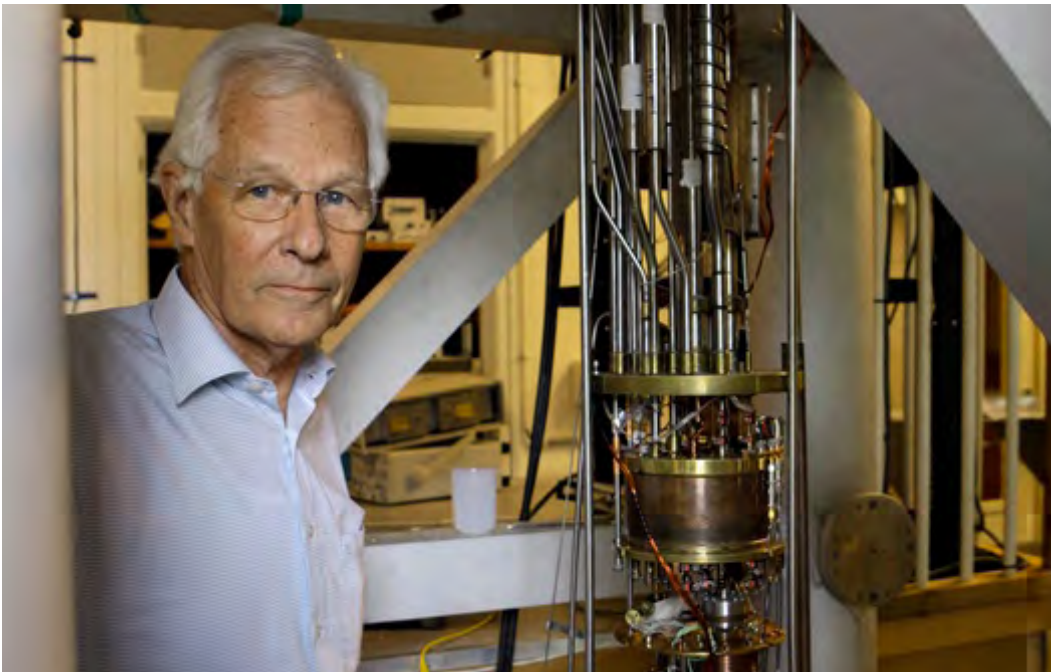
te maken en dat bleek ook te werken. Het moet nog blijken of de quantumcomputer daarmee gebouwd kan worden, maar op het ogenblik zijn die supergeleidende elementen het verst ontwikkeld. Die zitten er het dichtstbij.

In praktijk zal één qubit eigenlijk een schakeling van honderd qubits zijn die samen één logische qubit vormen om een ingebouwde foutcorrectie te hebben zodanig dat je fouten kunt corrigeren. Dat is het stadium waarin we nu verkeren. Dit jaar of volgend jaar bereikt ergens in de wereld iemand de eerste logische qubit.

Een echte quantumcomputer zal duizenden logische qubits moeten hebben. Nou ja, ga er maar aan staan. Dat moet je bouwen. Maar waarom ook niet? Een microprocessor doet het ook, maar je moet het wel stapje voor stapje ontwikkelen. Dat is een onderzoekslijn die draait, en ik ben heel benieuwd hoe goed dat gaat.

Daarnaast, en daar zou ik me op storten als ik nog in het onderzoek zat, zou ik graag meer doen aan quantumsimulatie. Dus rechtstreeks een soort analoog computertje bouwen, zeg maar in de vorm van een supergeleidende schakeling, waarin je meteen al een bepaald quantumeffect hebt ingebouwd. Dus niet een universele computer bouwen, maar iets dat dedicated een bepaald probleem kan oplossen. Een kunstmatig atoom maken op die manier, of een kristal. En quantumeffecten in kristallen daarmee onderzoeken. Dat kan!

Dat heet een quantumsimulator. Het allerleukste is natuurlijk als er iets uitkomt wat niemand ooit bedacht had. Zoals we dat een paar keer hadden met de gequantiseerde geleiding. Of met die superpositie van de kringstroompjes. Je had geen reden om te denken dat het zou werken, maar dat deed het opeens toch wel. Zoiets verwacht ik ook als je met quantumsimulatoren werkt. Dat je daar ook dingen tegenkomt die je nog niet bedacht had. En dan gaat het ineens, tsja. Dat hoop ik, dat is het leukste in de natuurkunde: de onverwachte dingen dingen zijn veel leuker dan de verwachte."





Batterijen en waterstof passen beide in een duurzame toekomst

Professor Fokko Mulder is expert in energieopslag en energieconversie. In zijn vakgroep *Energy Conversion & Storage* van de Faculteit Toegepaste Natuurwetenschappen (TNW) van de TU Delft vindt onderzoek plaats naar zowel de grondslagen als de praktische toepassingen van energieopslag en conversiematerialen. Mulder ontwikkelt materialen en processen die bijdragen aan de grootschalige implementatie van duurzame energie uit variërende bronnen zoals zon en wind. Daarvoor werkte Mulder aan materialen voor waterstofopslag, batterijen en elektrolyten.

Mulder (geboren in Haarlem) studeerde in 1990 af in de natuurkunde aan de Universiteit Leiden. In 1994 promoveerde hij daar cum laude op een proefschrift over magnetische materialen en edelmetaal nanodeeltjes. Het laatste resulteerde datzelfde jaar in een Nature publicatie.

Na een korte postdoc aan de universiteit Leiden op het gebied van vaste stof NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*) aan polymeren en organische materialen werd hij in Delft materialen onderzoeker bij de afdeling stralingsfysica aan het Reactor Instituut Delft.

In 1999 werd hij universitair hoofddocent aan faculteit TNW van de TU Delft. In 2008 werd hij tot 3TU hoogleraar benoemd en verhuisde in 2013 binnen TNW naar de sectie *Materials for Energy Conversion and Storage* (MECS) van Chemical Engineering.

"Ik heb vooral veel dingen geknutseld vroeger, zoals bootjes maken. Dat begon met uithakken van blokken hout, en het eindigde met polymeercomposieten en modelbootjes bouwen die leuk konden varen. De handigheid die ik daarmee heb opgedaan kwam later van pas. Zo hebben we bij de studentenvereniging veel verbouwd, en ook elektriciteit en water aangelegd.

Ik ben natuurkunde gaan studeren omdat ik het gevoel had dat er nog een boel dingen onbekend waren met name de grote thema's zoals de oorsprong van de zwaartekracht. Ik vond die fundamentele vragen wel interessant en dat alles in formules te vatten was, sprak me erg aan. Ik vond het elegant dat je wiskundige modellen kon maken van de werkelijkheid."

De macht van materialen

In Leiden koos ik uiteindelijk toch voor de experimentele richting. De deeltjestheorieën en de theoretische natuurkunde zijn erg mooi maar het feitelijke rekenwerk in het onderzoek was niet

aan mij besteed. Ik had niet het gevoel dat ik daar nog veel aan bij kon dragen. De vakken waren wel mooi, maar het uiteindelijke werk in die richting leek me eerlijk gezegd een beetje saai. Ondertussen waren er ook andere onderwerpen voorbijgekomen die me meer interesseerden, zoals materiaaleigenschappen. Die onderzochten we experimenteel onder extreme omstandigheden, zoals lage temperaturen of hoge drukken. Dat bracht mij tot de keuze voor de experimentele natuurkunde. Tijdens mijn afstuderen, en later ook tijdens mijn promotie, werkte ik met magnetische materialen die bij hele lage temperaturen magnetisch werden, of juist materialen die dat bij kamertemperatuur deden. In het project ging het om hele sterke permanente magneten te maken, waarvan ik, samen met anderen, de eigenschappen bestudeerde. In die tijd werd o.a. het sterke permanent magnetisch materiaal uitgevonden met neodymium-2/ijzer-14/boor. Dat materiaal wordt nu bijvoorbeeld in de generatoren van windmolens toegepast.

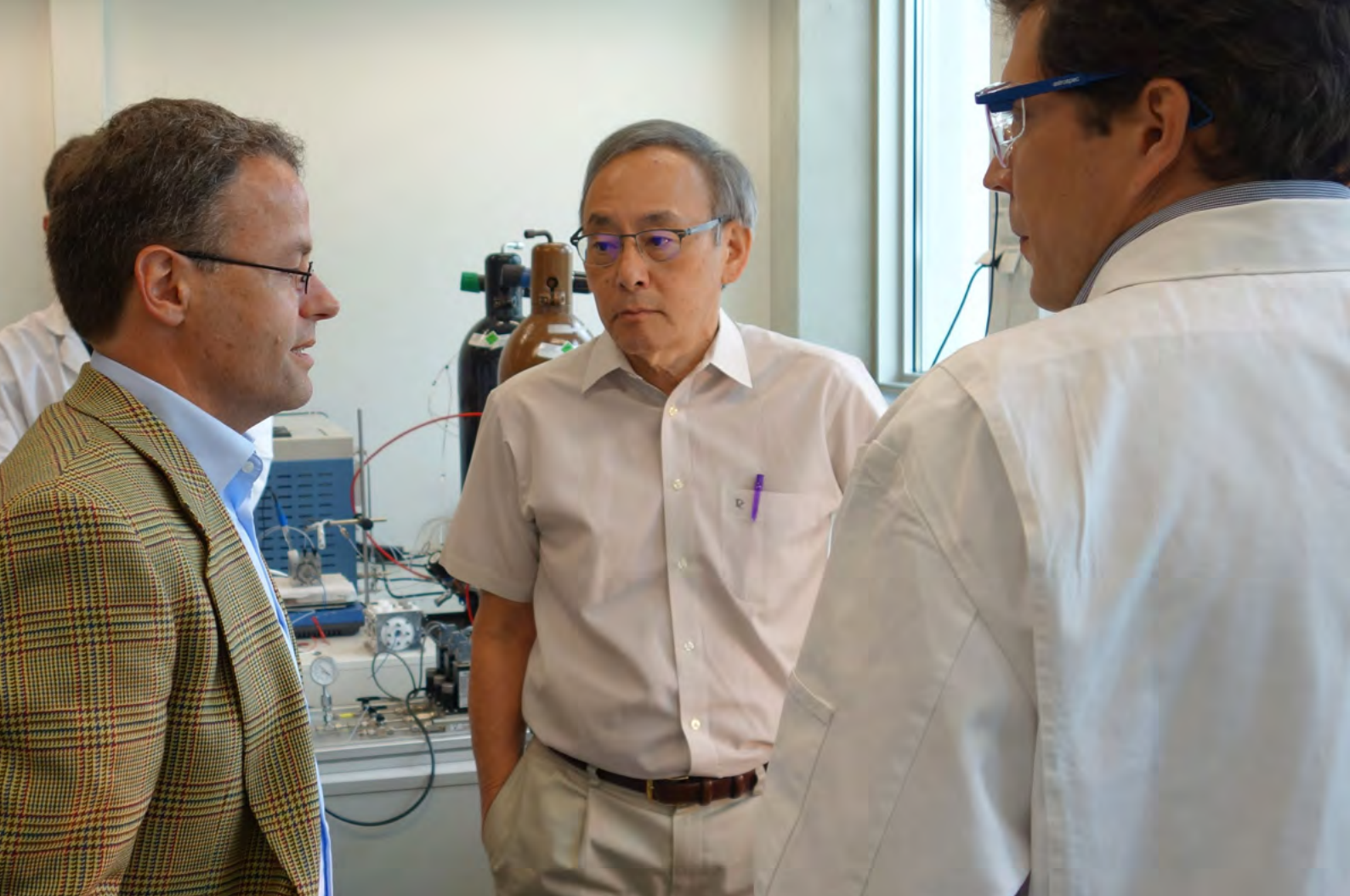
De combinatie van meten in het laboratorium en nuttige toepassingen sprak me erg aan. Daarnaast merkte ik dat je als promovendus ook de vrijheid hebt om keuzeonderwerpen te doen. In mijn geval ging dat over hele kleine metaaldeeltjes, en de vraag was wanneer zo'n deeltje zich als metaal gaat gedragen, met andere woorden: vanaf welke grootte heeft een cluster atomen vrije elektronen? Eén atoom is niet metallisch, met een schilletje er omheen heb je er dertien, of met nog een schilletje 55 atomen. Bij platina was de kleinst mogelijke afmeting ongeveer twee nanometer, wat overeenkomt met zo'n driehonderd atomen. De buitenschil is dan nog niet metallisch, maar de binnenschillen wel. Die zijtak in het onderzoek leidde tot een publicatie in *Nature*. ("Metallic behaviour in a giant Pt-309 cluster, 1994).

Opslag en omzetting

Het besef dat materiaal zich op nanoschaal anders gedraagt dan op macroscopische schaal leidt tot nieuwe onderzoeksvragen. Dat besef heeft een tijd lang mijn onderzoek naar energieopslag en conversiematerialen gestuurd. Daarnaast speelde de vraag welke materialen binnen bepaalde scenario's passen. Konden we beter aan waterstofopslag werken, of aan batterijen? Die discussie is nog niet beslecht. Ik wilde een stap terug doen. Batterijen en waterstof passen beide in een duurzaam toekomstbeeld waarbij de eigenlijke vraag is wat de bron is van alle energie, in dit geval zonne- en windenergie. Die bron levert het ene moment volop, maar valt ook regelmatig stil. Een duurzame toekomst wordt gekenmerkt door een enorme variatie in aanbod, niet alleen in het dag-nacht ritme, maar er is ook een seizoeneffect. Dus moet je werken aan oplossingen voor de korte termijn, die dag-nacht opslag, en oplossingen voor de lange termijn van de seizoensopslag. Dat zijn twee verschillende zaken. Een batterij kan goede diensten leveren op de korte termijn, maar voor de lange termijn zijn ze te duur. Lange termijn oplossingen zijn veelal gebaseerd op productie van waterstof die verwerkt wordt tot brandstoffen. Dat kan naast waterstof ook ammoniak (NH_3) zijn. Ammoniak is een manier om waterstof op te slaan in een vloeistof. Onder tien bar druk is ammoniak bij kamertemperatuur vloeibaar, dat maakt het makkelijker te hanteren dan puur waterstofgas.

Battolyser

De oplossing is dus dat je batterijen nodig hebt én waterstofproductie. Dat was voor ons de reden om de Battolyser te ontwikkelen, een accu die eerst oplaadt en daarna waterstof produceert als hij vol geladen is. Iedereen heeft altijd geprobeerd om vorming van waterstof door accu's te onderdrukken. Voor de batterijenwereld is het vluchtige en brandbare waterstofgas de vijand, maar bij elektrolyse is het juist de bedoeling dat er zoveel mogelijk waterstof geproduceerd wordt. Ik heb toen een plan gemaakt om na te gaan hoe efficiënt de waterstofproductie bij een nikkelijzer accu is, en dat rendement bleek heel hoog. Alleen werd dat altijd als nadeel beschouwd en niet als kans.



De Battolyser is ook een katalysator voor waterstofvorming. Zodra de elektroden worden geladen maak je steeds meer katalysator voor de watersplitsing. Je hebt aan de ene kant een nikkelelektrode en aan de andere kant een van ijzer. Nikkel is eigenlijk Ni(OH)_2 , maar dat wordt NiOOH als je 'm laadt, en dat blijkt een goede katalysator te zijn voor watersplitsing en zuurstofproductie. Aan de andere kant doe je iets vergelijkbaars met ijzer. Ontladen is het Fe(OH) , maar in geladen toestand heb je nanoporeus ijzer en dat is eigenlijk een heel goede katalysator voor het produceren van waterstof uit water. Dus zodra die elektrode geladen is, heeft de Battolyser een enorm katalysator oppervlak, en daardoor een lage stroomdichtheid en een hoge energie-efficiëntie in het splitsen van water. Wij bereiken daarmee 80-90 procent rendement voor de omzetting van elektrische energie in waterstofgas. Als de batterij-functie de battolyser infrastructuur betaalt dan komt de waterstof vrij op momenten als er zoveel stroom is dat zelfs de batterij al vol zit: bij lage stroomprijs dus, en daarom moet die waterstof concurrerend qua prijs worden.

De Battolyser kan bijdragen aan een oplossing voor het probleem van grootschalige stationaire energieopslag in een samenleving die draait op duurzame energie. Daarnaast blijft er behoefte bestaan aan lithium-ion batterijen voor mobiele toepassingen zoals telefoons of elektrische auto's. Daar doen we onderzoek aan in het Battery Lab van de TU Delft, waar we batterijen bouwen en testen. Met een NMR-spectrometer kunnen we zien in welke chemische omgeving het

lithium zich bevindt, en ook hoe het beweegt door het materiaal. De neutrodiffractionmeter kan kristalstructuren in kaart brengen. Dat toont hoe atomen geordend zijn."

Batterijen of waterstof?

"In de jaren '70-'80 waren lithium-ion batterijen al populair. Maar door twijfels aan de toenmalige veiligheid is men daarvan afgestapt. Toen kwam waterstof op als energiebron voor auto's, maar daarna viel de keus toch weer op batterijen. Het gaat steeds een beetje op en neer tussen batterijen en waterstof. Nu zie je dat de batterijen stevig op de markt komen, maar waterstof is niet uitgefaseerd. Ik denk dat batterijen vooral geschikt zijn voor dagelijks korter afstanden en licht transport waarbij oplaadtijd makkelijk in te passen is. Voor langere afstanden en zwaar transport vind ik waterstof of daarvan afgeleide brandstoffen vanwege de hogere energiedichtheid en de snelle laadtijd een betere keuze.

Naast lithium-ion batterijen en de battolyser werken we ook aan natrium-ion batterijen en het maken van ammoniak via een andere route dan het traditionele Haber-Bosch proces. Onze interesse is energie- of eigenlijk waterstof-opslag in ammoniak. Dit onderzoek ontvangt steun van NWO en verschillende bedrijven. Voor bijvoorbeeld Nuon kan ammoniak seizoensopslag voor de Eemshaven Magnum centrales mogelijk maken en zo, wat ze noemen, een 'superbatterij' realiseren.

Ammoniakvorming verloopt traditioneel via het Haber-Bosch proces, dat goed gedijt op grote schaal en op continue basis. Maar in een duurzame toekomst heb je te maken met een variërend aanbod van energie uit een zonnepark van 10 megawatt of een stel windmolens tot en met heel grote GW-parken. Dus we hebben een kleinschaliger en flexibeler productie van ammoniak nodig naast flexibele grootschalige oplossingen. Daarom werken we, net als andere groepen, aan een elektrochemische productie van ammoniak. Eén route is te beginnen met waterstof en stikstof en dat in een reactor elektrochemisch met elkaar te verbinden tot ammoniak. In dat beeld past de battolyser als flexibele waterstof bron en batterij. Met een nieuw spin-off bedrijf wordt nu een battolyser pilot plant van 15kW ontwikkeld voor bij de Magnum centrale. Een andere manier is beginnen met water en stikstof, en dat om te zetten naar zuurstof en ammoniak. Dat zou eigenlijk een nog eleganter proces zijn omdat je geen waterstof als tussenproduct hebt. Daarvoor wordt nu een elektrochemische cel ontwikkeld met bijbehorende elektrodes, membranen en elektrolyten. Wereldwijd zijn er flink wat groepen mee bezig, maar deze elektrochemische productie van ammoniak blijkt nog erg lastig. Het is vooral de reactiesnelheid die te wensen over laat. En de proefopstellingen zijn nog heel kleinschalig.

Doorbraken

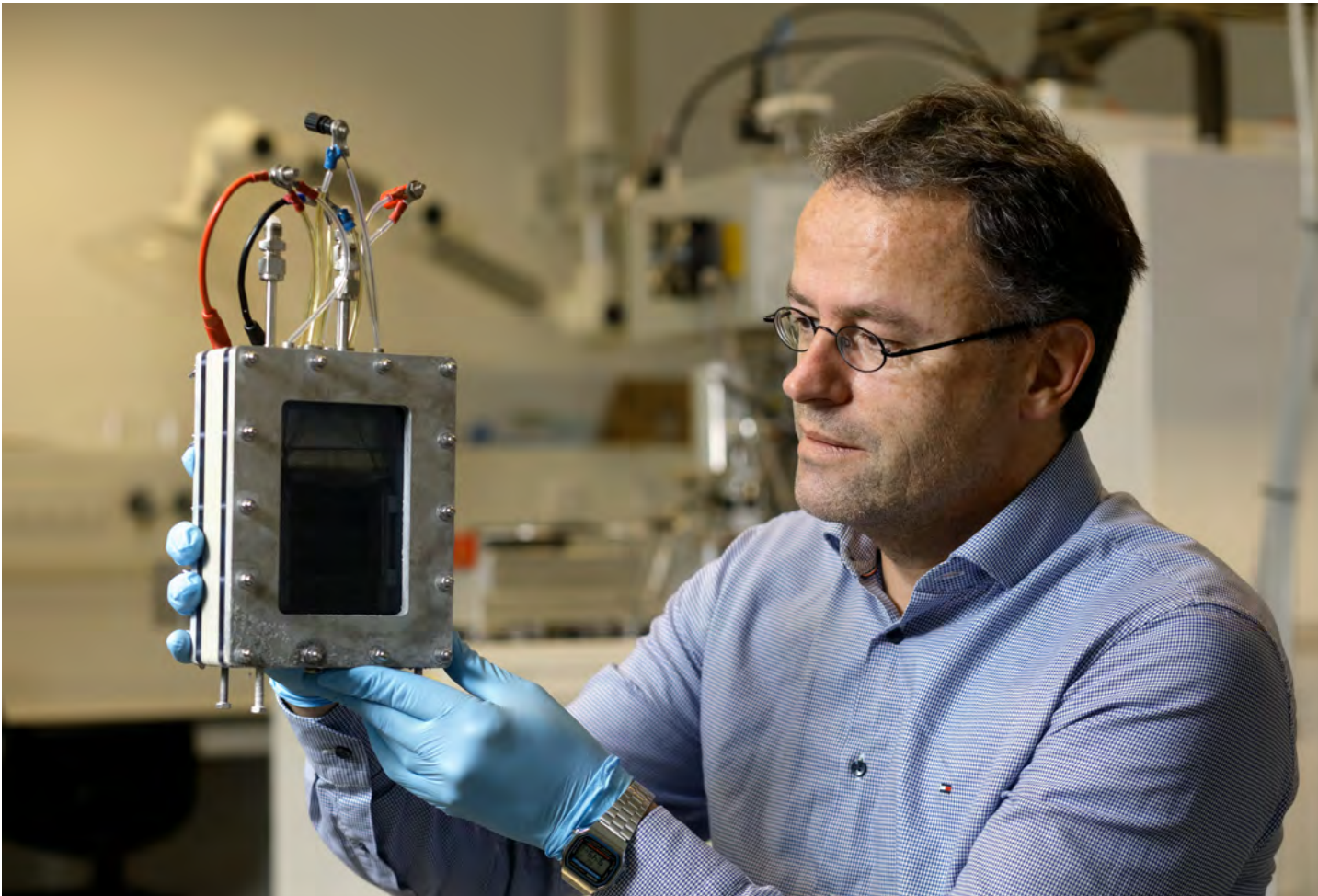
De belangrijkste doorbraken in de energieopslag vonden al lang geleden plaats. De Zuil van Volta (1800) was de eerste batterij en maakte het voor het eerst mogelijk om een elektrische stroom te laten lopen. Eerder was elektriciteit een kwestie van lading, potentiaalverschillen en af en toe een vonk. De nikkel-ijzer batterij was een uitvinding van ene Jungner, en is in 1901 gepatenteerd door Edison. Ook elektrolyse stamt uit het einde van de 19e eeuw. Het werd in Noorwegen al toegepast bij stuwdammen, waarmee ammoniak geproduceerd werd. Op een gegeven moment werd het goedkoper om waterstof te winnen uit aardgas door een stoom-shift proces. Nu verandert dat weer omdat we de uitstoot van CO₂ ongewenst vinden, dus wordt het logisch om waterstof weer met hydrolyse te produceren. Nu is er een enorme hoeveelheid literatuur en onderzoek gaande voor steeds weer betere elektrolyse en betere katalysatoren. Bij een lagere stroomdichtheid is een rendement van 80 procent en meer haalbaar.

Verduurzaming

Waterstof speelt een belangrijke rol in de verduurzaming van de energievoorziening en de chemische industrie. De grootste industriële chemische processen van onze tijd kun je verduurzamen als er maar goedkope waterstof beschikbaar is. Waterstof en stikstof wordt ammoniak, met waterstof en CO₂ kun je via het Sabatierproces methaan maken. Via het Fischer-Tropsch proces kun je allerlei koolwaterstoffen maken. Met goedkope waterstof kun je ijzererts reduceren tot ijzer. Met waterstof en kalk kun je beton maken, eventueel in combinatie met CO₂-afvang. Die goedkope waterstof -uit die batterij- is dan wel cruciaal, net zoals de opschaling van flexibele gebruiksmethoden ervan.

Daarnaast is een directe elektrochemische route, die waterstof als tussenproduct overslaat, mogelijk flexibeler, heeft geen tussentijdse waterstofopslag nodig, en mogelijk beter geschikt voor kleinschalige toepassingen, maar lastiger te realiseren. Daarvoor moet ook nog veel onderzoek gedaan worden. Dat gebeurt nu in de e-Refinery samenwerking."

e-Refinery is een onderzoeksprogramma van de TU Delft dat als doel heeft om duurzame productie van chemicaliën en brandstoffen te ontwikkelen door grootschalige conversie van hernieuwbare elektriciteit in moleculaire bindingen - Red.





Virussen verzamelen als postzegels

Ab Osterhaus (1948) studeerde van 1967 tot 1974 diergeneeskunde aan de Rijksuniversiteit Utrecht. Hij promoveerde aan diezelfde Universiteit in 1978 op het onderwerp infectieuze buikvliesontsteking (peritonitis) bij de kat. Aansluitend werkte hij zestien jaar in verschillende functies voor het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu in Bilthoven.

Vanaf 1990 was hij parttime hoogleraar virologie aan de Universiteit Utrecht en vanaf 1993 hoogleraar virologie aan de Medische Faculteit van de Erasmus Universiteit Rotterdam alsook hoofd van de Afdeling Virologie van het Erasmus Medisch Centrum (EMC). Vanuit het EMC was hij hoofd van drie referentiecentra van de WHO, het Nationaal Influenza Centrum, het Wereld Referentiecentrum voor Mazelen en het Referentiecentrum voor hemorrhagische koortsen. Referentiecentra bundelen zoveel expertise op een bepaald terrein dat ze bijvoorbeeld in het geval van een epidemie een speciale rol krijgen toebedeeld.

Internationale bekendheid kreeg Osterhaus met name door de ontdekking van het zeehonden-virus dat de Waddenzee populatie in respectievelijk 1988 en 2002 decimeerde en door de rol die hij met zijn groep speelde bij de identificatie van het SARS-coronavirus in 2003. Dat onderzoek leidde tot een groot aantal publicaties in topbladen en verschillende onderscheidingen in binnen- en buitenland, waaronder de Grand Prix Scientifique 2007, de Franse 'Nobelprijs'. In dezelfde periode was Osterhaus medeoprichter van enkele spin-outs van Erasmus MC, waaronder het bedrijf *Viroclinics Biosciences BV*, dat de farmaceutische industrie met kennis en test-faciliteiten bijstaat bij de ontwikkeling en controle van nieuwe generaties vaccins en antivirale middelen.

Vanaf 2013 ging Osterhaus geleidelijk aan de slag bij de Tierärztliche Hochschule (TiHo) in Hannover om daar als hoogleraar en directeur een nieuw One Health onderzoeksinstituut op te zetten dat de gezondheid van mens, dier en milieu in samenhang bestudeert. Hij beëindigde zijn professoraten in Utrecht en Rotterdam, maar bleef chieff scientific officer bij *Viroclinics Biosciences BV*, CR20 en bij Artemis One Health, een in Delft gevestigde onderzoeksorganisatie die werkt volgens het One Health principe.

"Ik ben vanaf mijn jonge jaren gefascineerd geweest door het wel en wee van dieren, zowel huisdieren als in het wild levende dieren. Maar aanvankelijk streefde ik eigenlijk een sportcarrière na. Ik deed aan veel sporten en een loopbaan in de sportwereld leek me voor de hand te liggen.

Ik stond al ingeschreven bij de Academie voor Lichamelijke Opvoeding in Amsterdam, maar op het laatste moment bedacht ik me: nee, ik wil het toch anders gaan doen. Wel veel sport, maar daarnaast ook een meer wetenschappelijke loopbaan.

Bij medicijnen, dacht ik, moest je zo verschrikkelijk hard werken, dan zou ik al die sporten moeten opgeven. Dus ging ik diergeneeskunde doen. Dat ging toen nog gemakkelijk, want er was geen numerus fixus of clausus. Je kon dat gewoon gaan doen met een middelbare-schooldiploma. Na een paar maanden als student diergeneeskunde realiseerde ik me dat ik in vergelijking met mijn huisgenoten die medicijnen studeerden, veel harder moest werken. Maar goed, dacht ik, ik ben eraan begonnen, dan maak ik het af ook.

Ik ben ook altijd gefascineerd geweest door infectieuze ziekten, maar vooral door infecties die tussen dieren en van dieren op mensen overgaan. Dat is in mijn hele loopbaan een centraal thema geweest: infectieziekten die van dieren naar mensen overgaan. We moeten ons realiseren dat de mens just another animal species is.

Na mijn studie diergeneeskunde wilde ik promoveren op een onderwerp over virusinfecties. Al mijn dierenarts-collega's en vrienden die er een beetje verstand van hadden, zeiden: dat is het stomste wat je kunt doen. Pokken was net uitgeroeid. Ruim honderd jaar geleden werd vijftig procent van de dodelijke ziekten bij de mens veroorzaakt door infecties. In de jaren zeventig van de vorige eeuw, toen ik begon, was het minder dan één, twee procent – als we de door infecties veroorzaakte kankers even buiten beschouwing laten. Het kwam eigenlijk nauwelijks meer voor in onze westerse wereld. Collega's zeiden: dat kun je wel doen, maar daar is geen droog brood mee te verdienen. Er waren zelfs wetenschappers en beleidsmakers die zeiden dat we in onze wereld in de volgende eeuw eigenlijk geen last meer van infectieziekten zouden hebben.

Maar ik heb altijd gedacht: ik doe gewoon waar ik interesse in heb en wat ik leuk vind. Daar heb ik nooit spijt van gehad: *never a dull moment*. Ik was nu eenmaal gefascineerd door infectieziekten van mens en dier. Er waren toen net uitbraken van mond-en-klauwzeer in Europa. Er was nog volop rabiës, hondsdolheid in Duitsland. Dat fascineerde me, met name een ziekte als rabiës, maar ook het wereldwijde plaatje, het uitroeien of onder controle brengen van infectieziekten zoals pokken of runderpest. Wanneer je iets meer van de achtergronden begreep, realiseerde je je wel dat die ziekten nog volop speelden in de dierenwereld en in de mensenwereld buiten de westerse landen. Wie weet wat ons mogelijk nog te wachten stond.

Papillomavirus

Een van de eerste dingen die ik ontdekte was een papillomavirus van de vink. Dan kun je zeggen, *what the heck*, een papillomavirus bij de vink. Maar bij vogels waren nog geen papillomavirussen ontdekt. Bepaalde papillomavirussen kunnen bij mensen en andere zoogdieren wratten veroorzaken, maar ook het cervixcarcinoom bij vrouwen. Dat laatste was toen nog niet bekend. Maar je hebt dus een virusgroep waarvan men toen nog dacht, die komt alleen maar bij zoogdieren voor, en dan ineens vind je een vink met een grote wrat op zijn poot en dan ga je dat onderzoeken.

Een papillomavirus van een vink, daar kon ik dus helemaal warm voor lopen. Het grappige is dat als iemand vandaag een review-artikel schrijft over papillomavirussen, dan luidt het: papillomavirussen komen voor bij zoogdieren en bij vogels. Dat laatste refereert dan aan ons werk, al zijn er later nog een paar gevonden.

In Utrecht heb ik promotieonderzoek gedaan aan een virus bij de kat, dat toen net ontdekt was. Dat was een coronavirus. Het veroorzaakt feline infectious peritonitis (FIP), een dodelijke ziekte voor katten. Op dat moment waren ook bij de mens coronavirussen bekend, maar dat waren allemaal wat wij noemen “wimpy” virussen, die alleen maar milde bovenste-luchtweginfecties gaven. Niet echt belangrijk dus, dacht men. Later deden we spectaculaire ontdekkingen van andere coronavirussen bij de mens, zoals het SARS- en later het MERS-coronavirus.

Postzegels

Oorspronkelijk werd ik wel beticht van “postzegels verzamelen”. Papillomavirus van de vink, influenzavirussen in vogels en een zeehondenvirus. Dat laatste was interessant omdat het een nieuw hondenziektevirus van zeehonden bleek te zijn, dat de zeehondenpopulatie decimeerde. In Pieterburen, waar ik toen al goede contacten had, vonden we verschillende nieuwe virussen, waaronder ook nieuwe herpesvirussen bij zeehonden. Dan kun je ook weer zeggen: *what the heck*. De mens heeft inmiddels acht herpesvirussen en bij zeehonden hebben we er tot nu toe nog 'maar' zeven gevonden, dus de achtste komt ook nog wel ... het heeft inderdaad wel iets van postzegels verzamelen. Maar je kunt er een heleboel van leren.

Na mijn promotie kreeg ik een paar banen aangeboden in Amerika. Maar ik dacht: ik ga toch eerst hier in Nederland aan de gang, als postdoc bij het RIVM. Ik was aangenomen om vaccincontroles verder op te zetten en uit te voeren. Dat heb ik netjes gedaan, maar ondertussen schreef ik ook een aantal projecten waarop ik mensen aan kon nemen.

Zo heb ik daar in relatief korte tijd een groep van een man of veertig opgebouwd. Die werkten aan projecten die we allemaal heel interessant vonden, maar die vaak minder goed pasten bij de missie van het RIVM. Ik moest altijd iets bedenken. Bij dat zeehondenvirus had ik bijvoorbeeld bedacht dat ze extra gevoelig voor infecties zouden zijn geworden, omdat hun immuunsysteem niet goed werkte vanwege vervuilende stoffen in hun leefmilieu. Dat bleek later tot op zekere hoogte nog waar ook.

Dus ik moest altijd een beetje zoeken naar een excuus om daar toch aan die interessante dingen te werken. Zo ontdekten we virussen bij honden, bij zeehonden, bij allerlei dieren. Als je dieren en mensen bij elkaar rekent hebben we iets van vijftig of meer nieuwe virussen ontdekt. Sommige zijn heel bijzonder en andere minder. Het is net als met postzegels verzamelen, je hebt hele mooie zegels en ook heel gewone.

Als je een nieuwe diersoort neemt, bijvoorbeeld de kangoeroe, ik noem maar wat, of een bijzondere vogelsoort, en je gaat naar herpesvirussen zoeken, dan vind je ze uiteindelijk wel. Dus dat zijn de mindere postzegels. Maar we hebben ook een aantal zeer belangrijke nieuwe virussen bij de mens ontdekt, zoals het humaan metapneumovirus, aviaire influenzavirussen en coronavirussen zoals de SARS- en MERS-coronavirussen.

Rotterdam

Van het RIVM ben ik naar het Erasmus MC gegaan. Ik kreeg daar een positie aangeboden als hoofd van het virologisch laboratorium. Dat was nog een relatief klein lab indertijd. Ze zochten een hoofd en ze konden geen dokter vinden, geen echte dokter – en een dierendokter, dat zou misschien ook net nog kunnen. Ik was wel geïnteresseerd, ook al omdat ik een groot aantal projecten in Bilthoven had lopen die ik kon meenemen. Ze pasten ook eigenlijk niet meer bij het RIVM. Dus ik zette zo'n 35 nieuwe medewerkers ineens in Rotterdam neer. Daar zijn we gewoon

verder gegaan en daar hebben we een veel grotere groep opgebouwd en daarmee ook een groot aantal nieuwe virussen ontdekt.

Direct toen ik in Rotterdam begon hadden wij het hoog pathogene H5N1-vogelgriepvirus ontdekt in een jongetje dat in Hong Kong was overleden. Een geheel nieuwe bevinding: we concludeerden dat deze vogelvirussen kennelijk direct naar de mens kunnen overspringen, en dat was nieuw. Later ontmaskerden we daar het SARS-coronavirus. Dat hebben we ontdekt met een grote groep, wij hebben het bewijs geleverd dat dát virus de oorzaak was van SARS. We ontdekten ook snel daarna een medicijn tegen dit virus.

Twee jaar daarvoor hadden we ook al het humaan metapneumovirus ontdekt, een heel belangrijk virus voor kinderen. Ze kunnen daar ernstig ziek van worden. Vanwege onze expertise werden we dan ook op een gegeven moment door de WHO betrokken bij de ontrafeling van het SARS-probleem.

Nieuwe technieken

Ik ben al in de zeventiger jaren van de vorige eeuw begonnen met het toepassen van deze toen nog beperkte expertise. Toen had je maar een kleine trukendoos. Het was ook toen al spannend om te doen, maar je arsenaal was beperkt tot klassieke virologische kweek- en serologie-technieken, elektronenmicroscopie en pathologie. Moleculaire technieken begonnen later geleidelijk op te komen. Telkens als er een nieuwe techniek bijkwam die ons iets verder kon helpen, waren wij weer bij de eersten die deze implementeerden en dan inzetten bij allerlei infectieziekten bij mensen en dieren.

Daar zit voor dieren meestal niet echt veel druk op. Als je een nieuw virus bij een zeemeew of een herpesvirus bij een zeehond vindt, dan ligt daar niemand wakker van. Dus je kunt gewoon tegen een student in het lab zeggen: ga het maar uitzoeken, om zo de virologische technieken te leren. Dus wij gaven zoveel mogelijk PhD studenten hun eigen virus: zoek het maar uit en gebruik wat je kunt bedenken. We ontwikkelden zelf technieken, maar we gebruikten ook technieken die door andere mensen geïntroduceerd zijn. Dus altijd “state of the art”. Daarom waren wij altijd *quick on the ball* want die machine loopt gewoon. We begonnen met een wrattenvirus van een vink en op een gegeven moment heb je een nieuw hondenziektevirus bij een zeehond, een aantal verschillende virussen bij zeehonden en dolfijnen, en zo ga je door. Sommige virussen die we bij dieren vonden waren wel zeer belangrijk, zoals het zeehondenziektevirus. Zo vonden wij ook als eerste het vogelgriepvirus dat in Nederland een gigantische epidemie bij pluimvee en ook menselijke infecties veroorzaakte. Een dierenarts kwam daar zelfs aan te overlijden. Daardoor zijn wij ook als er nieuwe infecties bij de mens speelden vaak de eersten die het oorzakelijke virus ontdekt hebben.

Belangrijk is dat je altijd zorgt wat geld achter de hand te hebben. Want als er iets nieuws opduikt, heb je eigenlijk geen geld voor onderzoek ernaar. We hebben geen projecten waarin staat: we gaan zoeken naar virussen. Daar krijg je geen geld voor, of alleen als er een probleem opduikt en dan komt het geld altijd te laat.

SARS

Bij SARS bijvoorbeeld hebben wij aan de EU gevraagd of we geld konden krijgen voor een project om de oorzaak op te sporen. En die vonden het wel belangrijk, dus ze zeiden: je kunt geld krijgen, schrijf maar een projectvoorstel. Als je een project schrijft, krijg je één tot twee jaar later je geld. Maar dat geld had je twee jaar eerder nodig. Hier in Nederland neem je contact op met het minis-



terie en vraag je: kunnen we dit werk doen tijdens deze virusuitbraak? Ja, doe maar, zeggen ze dan, dat geld komt later nog wel. Maar ja, dat geld komt uiteindelijk nooit, dat is een probleem. Dus je krijgt wel mondelinge toezeggingen, maar je moet harde toezeggingen op schrift hebben.

Bij SARS hebben we een experiment met apen gedaan waar in feite geen geld voor was. Dat zijn dure experimenten. Maar er gingen mensen dood en we wilden aantonen welk virus daarvan de oorzaak was. Er waren twee groepen van onderzoekers. De ene dacht dat het metapneumovirus dat wij al eerder ontdekt hadden, verantwoordelijk was. En een andere groep, waaronder wij, was ervan overtuigd dat het het nieuwe coronavirus was. Toen hebben we een apenexperiment gedaan. Eén groep geïnfecteerd met het coronavirus, één met het metapneumovirus en één met beide virussen. Toen hebben we gekeken welke van die apen SARS kregen. Dat waren de coronavirusgroepen, niet de metapneumovirusgroep.



Ik ben in principe tegen dierenexperimenten, maar we doen ze wel als er mensenlevens op het spel staan en er geen alternatieven zijn. Dan ontkom je er niet aan. Dat is altijd een belangrijke maatschappelijke discussie. De meeste mensen zijn het erover eens dat het onder bepaalde omstandigheden moet kunnen. Voordat geneesmiddelen en vaccins bij de mens gebruikt worden, moeten ze op dieren uitgetest zijn. Goed, en met apen ligt dat altijd heel erg moeilijk, dat realiseer ik me, maar voor de identificatie van het SARS-coronavirus en de daaropvolgende uiterst succesvolle bestrijding ervan, was een experiment met apen de enige mogelijkheid. Zo schreven we de verlossende publicatie waarin we aantoonde dat het coronavirus en alleen het coronavirus de oorzaak van SARS was. Dat heeft tot de oplossing geleid: daarna werd de zich uitbreidende epidemie snel onder controle gebracht.

Tien jaar later kregen we materiaal toegestuurd van een man die in Saoedi-Arabië was overleden aan een mysterieuze infectieziekte. En met de hele trukendoos waren we toen in staat vrij snel een nieuw virus te identificeren dat net als het SARS-coronavirus uiteindelijk uit vleermuizen kwam. Bij het aanpakken van zo'n nieuw probleem als SARS of MERS verzamelen we een hele kring van wetenschappers met verschillende expertises om de tafel en spreken onderling af wie wat precies gaat doen om het probleem zo efficiënt mogelijk aan te pakken. Het is deze unieke groep van zo'n handvol topspecialisten, die in goede samenwerking het eigenlijke werk doen. Als relatief kleine slagvaardige groep kun je vaak veel efficiënter opereren dan grote organisaties als het Amerikaanse CDC en de WHO waarbij alles over vele schijven moet lopen.

Patenten

Je moet als wetenschappelijke vakgroep dus zorgen dat je altijd “reservegeld” hebt. Daarvoor hebben we een aantal oplossingen bedacht. Je zorgt bijvoorbeeld dat je altijd wat geld overhoudt bij lopende projecten. Wij hebben ook een aantal spin-outs opgericht, zoals *ViroClinics Biosciences BV*, mede op verzoek van de Raad van Bestuur in die tijd. Van de revenuen konden we een financieel depot maken, waaruit wij af en toe geld konden halen voor onderzoek, in situaties dat er niet direct geld voorhanden was om snel te beginnen, zoals bij de uitbraken van vogelgriep, SARS en MERS.

De bedoeling van de spin-outs was niet primair om geld te verdienen, maar veeleer om de industrie met onze technologie te helpen bij het maken en vooral ook controleren van nieuwe generaties vaccins en antivirale medicijnen, om zo te zorgen dat wat je in je laboratorium ontwikkelt uiteindelijk ten goede komt aan de gezondheid van mens en dier. Dat betekent ook dat je nieuwe vindingen met patenten moet beschermen. Farmaceutische bedrijven zijn vaak niet bereid om honderden miljoenen te investeren in nieuwe geneesmiddelen of vaccins tegen nieuwe virussen, als ze deze niet voor een bepaalde tijd kunnen beschermen tegen het kopiëren door andere bedrijven, om zo hun investeringen terug te verdienen.

Op dat vlak heb ik in de mijn jonge jaren mijn les wel geleerd. Toen wij bijvoorbeeld een nieuw virus of een nieuwe vaccinatiemethode ontdekt hadden, waar we te enthousiast over spraken met andere wetenschappers, liepen we later tegen patenten aan die we natuurlijk zelf hadden moeten aanvragen. Uiteraard verzwakte dit onze positie. Bij het Erasmus MC komt elk jaar nog een aanzienlijk geldbedrag binnen van door ons werk verkregen patenten. Daarmee wordt weer nieuw virologisch onderzoek gefinancierd, dat aan de maatschappij ten goede komt.

Toen ik begon was het tegen de tijdgeest als je überhaupt iets commercieels deed. Ik kreeg voor mijn kiezen dat iets patenteren tegen het publieke belang zou zijn. Als je dat nu zegt, dan wordt daar natuurlijk veel genuanceerder over gedacht. Maar discussies over gigantische winsten die bedrijven zouden maken over de ruggen van zieke mensen en op kosten van de maatschappij zijn nog steeds niet verstomd. Als je intellectueel eigendom van de universiteit afschermt middels patenten, dan verwerf je een sterke onderhandelingspositie tegenover bedrijven die uiteindelijk de producten van het universitair onderzoek naar de maatschappij moeten brengen. Daarvoor zijn universiteiten niet geschikt of bedoeld. En zo vloeit er weer geld terug naar het onderzoek aan universiteiten.

Postzegels (reprise)

Ik kom nog dagelijks in het lab. Men kijkt overigens wel argwanend als ik met mijn handen bezig ga. Ik spendeer tenslotte zestig procent van mijn tijd aan het schrijven van projectvoorstellen om onderzoeksgelden binnen te halen en aan overleg met de wetenschappers en met de studenten. Ik kom dus nog wel in het lab, maar de analisten en jonge wetenschappers van vandaag zijn mij natuurlijk op alle praktische fronten te snel af. Maar je moet wel zorgen dat je op de hoogte blijft van wat er in het lab gebeurt, om zo optimaal gebruik te kunnen maken van de nieuwe technieken en ontwikkelingen.

Na mijn pensionering kreeg ik allerlei aanbiedingen om naar het buitenland, en vooral Amerika te gaan. Daar had ik niet zo gek veel zin in. Maar om hier achter de geraniums te gaan zitten, dat leek me ook niet aantrekkelijk. En ik had nog zoveel projecten lopen. Daarom heb ik in Duitsland aan de veterinaire faculteit in Hannover een positie aangenomen als hoogleraar en direc-

teur van een instituut dat eigenlijk nog niet bestond. Twee grote gebouwen, met niemand erin en zonder structurele financiering voor onderzoek.

Dat deed me heel erg denken aan toen ik in Utrecht, bij het RIVM, en in Rotterdam begon. Toen begon ik ook steeds met een op te starten lab. In Hannover hebben we inmiddels verschillende afdelingen opgericht, een immunologische, bacteriologische, en een virologische afdeling. Er werken nu zeven hoogleraren. Voor een deel heeft het een duiventilfunctie. Mensen kunnen het lab gebruiken voor allerlei experimenten die ze in hun eigen lab niet kunnen doen. De groep groeit snel, er zijn veel extern gefinancierde projecten en de eerste PhD-studenten zijn inmiddels gepromoveerd.

Als je een bestaand lab van iemand overneemt, dan zijn er allemaal lopende projecten en bestaande ideeën. Als je vanaf nul begint, kun je je onderzoek naar eigen inzichten starten en zeg je bijvoorbeeld: ik wil een nieuwe werkgroep opzetten die niets anders doet dan het opsporen van nieuwe virussen. Postzegels verzamelen zeg maar. We ontdekken op het ogenblik aan de lopende band nieuwe virussen, het zijn er inmiddels alweer meer dan vijftien. Dat zijn voornamelijk diervirussen, maar de geavanceerde technieken lopen allemaal, het is leuk, we krijgen weer publicaties in de beste tijdschriften. Er is inmiddels nog een vijftal nieuwe werkgroepen die zich bezighouden met een aantal virologische problemen bij mens en dier en werken aan de ontwikkeling van nieuwe vaccins. Je zou kunnen denken dat het allemaal niet zo nodig meer hoeft, maar als je zo doorgaat en bezig bent, wil je toch weer nieuwe dingen ontdekken en in de beste bladen publiceren.

Rabiës

Wat iedereen in dit veld natuurlijk wil hebben, is een – en dat gaat niet lukken, dus die postzegel gaan we niet vinden – vaccin tegen HIV, of een universeel influenzavaccin. Met HIV-onderzoek ben ik gestopt, maar een universeel griepvaccin, daar werken we wel aan. We weten dat de huidige vaccins bij oude mensen, afhankelijk van de leeftijd, maar voor veertig tot zestig procent beschermen. Dat is net de groep die het vaccin het hardst nodig heeft, dus we zouden eigenlijk wel een influenzavaccin willen ontwikkelen dat je één keer aan oudere mensen geeft en dat ze voor dan de rest van hun leven zal blijven beschermen. Maar ik ben bang dat we wel successen op dit gebied zullen boeken, maar dat we in de tijd die mij rest de heilige graal niet boven water krijgen.

Wat ik nog graag zou willen doen, iets waarvan ik denk dat het nog realistisch is ook, is een betaalbaar vaccin maken tegen rabiës. Daarmee zou je jaarlijks een groot deel van de vijftig- tot zestigduizend geregistreerde sterfgevallen aan rabiës – vooral kinderen – kunnen voorkomen. Die vaccinaties kosten op dit moment zo'n veertig euro per shot en er zijn twee shots nodig. Ik denk dat we een vaccin kunnen maken dat je voor minder dan een dollar zou kunnen toevoegen aan het bof/mazelen/rode-hondvaccin waarmee de meeste kinderen sowieso worden gevaccineerd.

Dat is een kwestie van geld. We hebben samen met een Amerikaans bedrijf de eerste experimenten met zo'n kandidaat-rabiësvaccin gedaan en in dieren aangetoond dat het principe werkt. Er zouden nu een paar miljoen euro's nodig zijn om de eerste *clinical trials* bij mensen te kunnen gaan doen. We hebben daar ervaring mee, dat kunnen we. Maar die paar miljoen hebben we nog niet op dit moment. We zullen op zoek moeten naar financiering. Wellicht zijn er binnen het Bataafsch Genootschap nog suggesties hoe we een paar miljoen ergens vandaan kunnen toveren, dan kan ik beloven dat we zo'n vaccin gaan uittesten. Zo'n vaccin zou tienduizenden kinderen per jaar het leven kunnen redden."



SIEMENS



Artis
zee

ON
OFF

We zijn pas net begonnen

Als Brabantse jongen in het Vught van de jaren '70 was de kleine Ton van der Steen (23 augustus 1964) gefascineerd door proefjes. Natuurkunde, zo begreep hij op de middelbare school, vertaalt de wereld in experimenten, en die experimenten kun je beschrijven met formules. Heerlijk overzichtelijk was dat voor een jongen die ervan genoot om de wereld te observeren.

Als adolescent en student technische natuurkunde groeide er een kloof tussen de theoretische benadering op de universiteit en het verlangen naar praktische toepassingen. Op de afdeling Experimentele Echocardiografie van het Thorax centrum van de Erasmus Universiteit kwamen die twee onverwacht weer samen. Hij ging er in 1987 werken als student-assistent en hij werd er vijftien jaar later afdelingshoofd.

In 2002 werd Van der Steen er hoogleraar *Biomedische technologie* van het Hart en hoofd van de afdeling Biomedical Engineering van het Thoraxcentrum van het Erasmus MC. In 2013 kwam daar via Medical Delta een betrekking bij als hoogleraar fysica aan de Technische Universiteit Delft. Van 2014 tot 2017 was Van der Steen voorzitter van het bestuur van STW en voorzitter Technische Wetenschappen bij onderzoeksfinancier NWO. Sinds 2018 is hij voorzitter van de Medical Delta

In 2000 werd hij NWO Pionier en in 2007 ontving hij de Simon Stevin Meesterprijs van STW. In 2014 trad hij toe als lid van de KNAW.

"Mijn fascinatie voor de natuurkunde begon op m'n achtste jaar. Ik weet het nog precies. In de bibliotheek kwam ik een boekje tegen met vijftig proefjes. Een daarvan ging met een melkfles. Je legde die neer en schoof een wijnkurk in de hals van de fles. Probeer die eens naar binnen te blazen. Dan krijg je de kruk recht in je gezicht. Dat vond ik zo'n tof fenomeen.

Ik ben een observator. Ik kijk goed rond en probeer daar wat mee te doen. Dat gold ook voor sociale processen. Ik was lang een jongen die vrij stil in de hoek zat in die tijd. Dat is wel veranderd hoor.

Mijn natuurkundeleraar op de middelbare deed altijd proefjes. Dat maakte een diepe indruk op me. Meneer Pernot vertaalde de wereld in proefjes. In een stoffig natuurkundelokaal legde hij met een lang touw dat aan één kant was vastgemaakt was aan de verwarmingspijp uit wat een staande golf was. Hij slingerde zich helemaal in het zweet en hij werkte z'n kleren onder het stof. Dat vond ik echt geweldig om te zien.

Op mijn vijftiende koos ik ervoor om later natuurkunde te gaan studeren. Even verderop kwam ik er achter dat ik ook goed was in scheikunde en vroeg me af of ik niet te snel gekozen had. Wat me in de natuurkunde aantrok was dat het over van alles ging. Technische natuurkunde was ongeveer het moeilijkste dat ik kon verzinnen. Dat sprak me ook wel aan. Maar ik beseftte dat ik psychologie ook erg interessant vond. Voor mij was dat ook ongeveer hetzelfde: je kijkt ergens naar en je probeert het te begrijpen. Of het nu iets levends is of iets levenloos, dat was voor mij niet het essentiële verschil.

Natuurkunde, dat is de wereld vertalen in proefjes en die daarna beschrijven en daarmee verklaren wat er aan de hand is. Dat zat er bij mij heel duidelijk in. Ik vond slingerproeven en mechanica in z'n algemeenheid fascinerend. Gewoon de beschrijvingen opstellen van iets dat beweegt.

Biomedische technologie

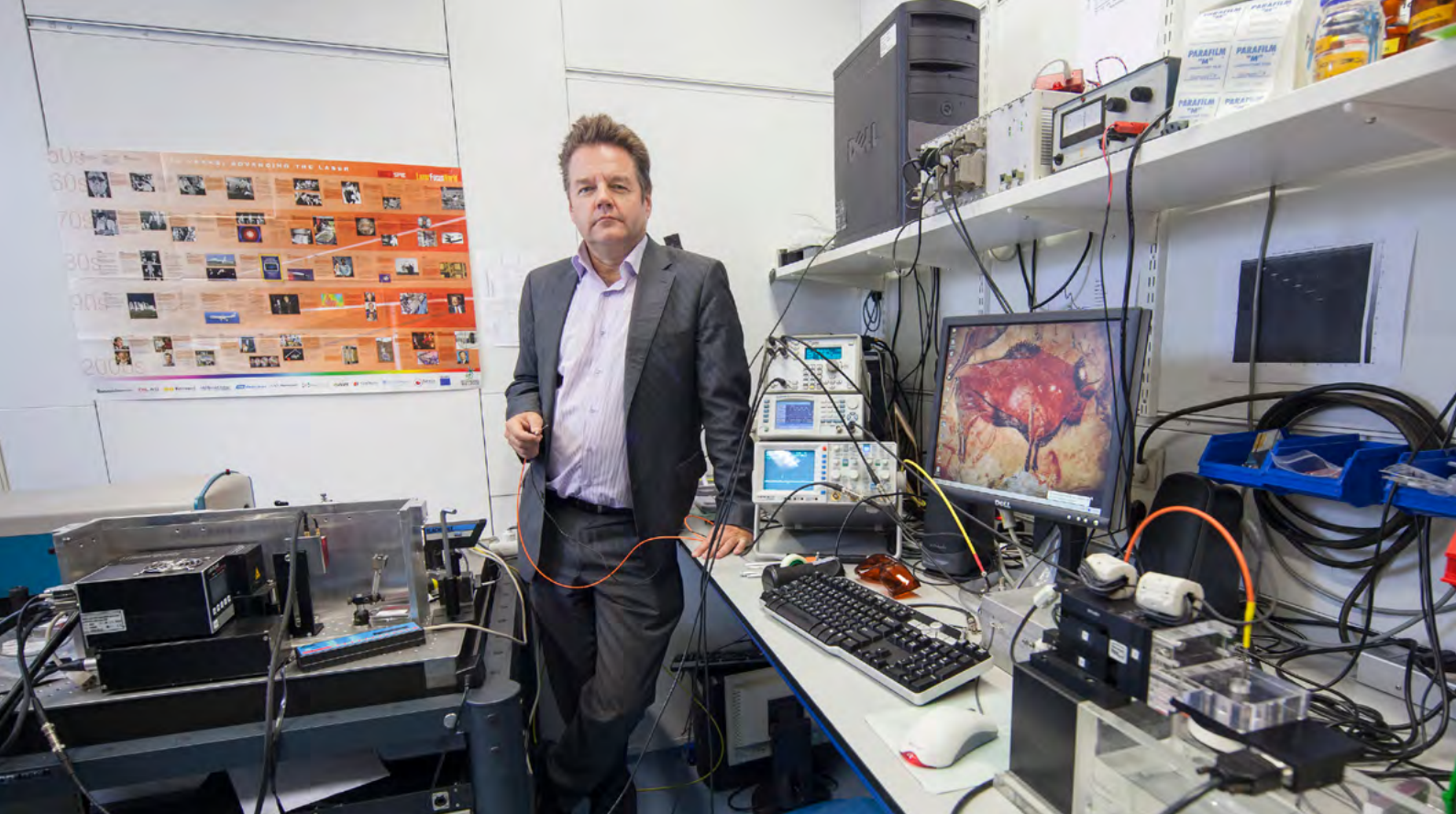
Net aangekomen op de Technische Universiteit Delft vroeg een mentor aan ons, jongens uit de provincie: "Wie komt hier omdat hij natuurkunde leuk vindt?" Iedereen natuurlijk, maar niemand durfde z'n hand op te steken. Hij zei: "Het is helemaal niet leuk." Dat klopte ook in het eerste jaar. Het was vooral formaliseren van alles wat je weet en het tempo waarin je allerlei kennis moet opdoen viel me zwaar. Tegen het derde jaar ben ik gaan twijfelen of natuurkunde wel mijn vak moest gaan worden. Toen ben ik tot de conclusie gekomen dat ik iets moest gaan doen wat ik zelf nuttig vind en kwam ik tot de gedachte dat medische toepassingen wel eens goed bij me zouden kunnen passen.

Rogier van Wijk van Brievingh was docent bij elektrotechniek en hij gaf een keuzevak biomedische technologie. Ik vond dat fenomenaal. Hij had een prachtig dictaat geschreven en voor het overige waren er gastcolleges van mensen die op allerlei plekken zaten: Philips Medical Systems, TU Eindhoven, Erasmus universiteit, Jos Spaan uit het AMC, noem maar op. Er hoorden ook excursies bij. Zo kwam ik hier op de afdeling Experimentele Echocardiografie van het Thoraxcentrum van de Erasmus Universiteit en zag ik hoe Charles Lancée, met een bloes open tot hier en een baard van een paar dagen, een bak dia's aan elkaar stond te praten terwijl hij een broodje at en ook nog een sjekkie had hangen. En ik dacht: voor deze man wil ik werken.

Daarbij kwam nog dat ik in Delft een beetje begon vast te lopen. Ik ben hier gaan werken als student-assistent, wel miste ik miste nog flink wat vakken van mijn D1 (nu Bachelor). Maar toen ik hier eenmaal werkte gingen die vakken ook snel omdat ik helder had waar ik naartoe wilde. Technische natuurkunde was me te abstract geworden en ik wist niet meer waar ik mee bezig was. Toen ik echter hier zat wist ik weer waarom. Omdat de toepassing helder was. Ik had niet voor niks voor technische natuurkunde gekozen en niet voor theoretische.

Verstrooiing

Mijn afstudeeropdracht heb ik zelf gedefinieerd nadat ik hierbinnen was. Het was een theoretische en experimentele onderbouwing van iets dat men niet begreep. Op het moment dat ik Charles vertelde dat ik hier wel wilde werken, kwam er een spraakwaterval van woorden uit die mij overdonderde. Ik liet me daar echter niet door ontmoedigen en vertrouwde erop dat ik het later wel zou begrijpen. Het ging over een fenomeen dat *integrated backscatter* heet en wat veroorzaakt wordt door de verstrooiing van het echosignaal door de hartspier, dus niet van de voor- en achterwand. Op het moment dat je geluid naar weefsel stuurt krijg je reflectie aan de voorkant, verstrooiing van het geluid uit het weefsel en dan weer een reflectie aan de achterkant.



De intensiteit van de verstrooiing uit de hartspier varieert met de hartslag, en daar was geen passende verklaring voor. Op het moment dat de hartspier samentrekt wordt de verstrooiing lager en als de spier ontspant, wordt-ie iets hoger. Waarom precies, dat weten we nog steeds niet. Ik had met formules verklaard dat het goed kon zijn dat je niet zat te kijken naar variatie in verstrooiing maar naar variatie van de verzwakking als functie van de spanning van de hartspier. Net als een slap elastiekje verzwakt een ontspannen spier het signaal. Maar door een strakgespannen elastiek kun je wel degelijk golven laten lopen. Dat bleek waar te zijn, maar daarnaast bleek de verstrooiing zelf ook te variëren. Maar omgekeerd aan wat we verwachtten. We dachten dat je meer verstrooiing zou krijgen bij samentrekking maar het was juist minder. Uiteindelijk heb ik veel later met een groep uit Frankfurt met akoestische microscopen en met *Atomic Force Microscopy* het proces bestudeerd in individuele cellen. En dat voldeed wel aan de theorie.

De theorie voorspelde meer reflectiviteit als de cel samentrok. Enkele cellen voldeden wel aan mijn theorie, terwijl het hele hart als orgaan dat niet deed. Uiteindelijk denk ik dat je bij het hele hart niet zozeer naar de cellen zit te kijken maar naar de bindweefsellagen tussen de cellen in. Spierbundels en bindweefsel zitten in het hart gestapeld als in een lasagne. Op het moment dat de hartspier samentrekt komen de bindweefsellagen verder uit elkaar te liggen. Daardoor krijg je in een bepaald volume minder van die lagen die verstrooien, dus krijg je minder signaal terug.

Dat heb ik experimenteel aangetoond in een meting waarmee je de verzwakking van de backscattering kon loskoppelen. Ik had een watertankopstelling met daarin een biggenhart dat van een ander experiment afkomstig was. Ik duwde dan een stalen bol gecontroleerd met een stappenmotor in het hart. Aan de andere kant zat een echo-opnemer waarbij je zowel de reflectie van die bol kon meten als de verstrooiing uit de hartspier. Uit de reflectie van de bol kon ik de verzwakking berekenen. Daarmee heb ik die twee, verzwakking en verstrooiing, met elkaar in verband gebracht en ontkoppeld.

Daarmee kon ik verklaren wat er in het lichaam gebeurt als je deze metingen verricht. Ja dat was ... ik word er weer bijna emotioneel van. Dat is echt zo'n moment dat je weet dat je naar resultaten zit te kijken van metingen die nog nooit iemand gedaan heeft. Voor het eerst had ik een wereld gecreëerd die er nog niet was.

Ik geloof dat ik uiteindelijk twaalf van die experimenten opgenomen heb in mijn afstudeerverslag. Maar bij biologische metingen komt er niet iedere keer hetzelfde uit. Mijn directe afstudeerbegeleider Hans Rijsterborgh zei dan altijd: 'Ja, dat snappen ze niet in Delft, he?' Dat was zijn cynische manier om biologische variatie te vatten. Daarom moet je data halen uit veel experimenten die je niet uit één experiment kunt halen.

Het werd duidelijk dat wat ik dacht dat aan de hand was ook daadwerkelijk gebeurde. Maar die uitkomst was minder belangrijk dan de vraag wat we ermee moesten.

Nieuw hart

Later heb ik een serie van 25 transplantatiepatiënten doorgemeten, mensen die een donorhart hadden ontvangen. Ter vergelijking heb ik de cyclische variatie van verstrooiing en verzwakking gemeten bij elf gezonde vrijwilligers. Uit die pilotstudie kwam naar voren dat de variatie bij transplantatiepatiënten over de tijd veranderde. De verklaring daarvoor is dat in de eerste drie weken na de transplantatie het hart nog niet beweegt zoals het moet bewegen. Het hart moet indeinen zeg maar, de ruimte vinden om te weten hoe het moet kloppen. Niemand weet waar dat precies in zit.

Maar dan rijst de vraag: gaat het lichaam het donorhart afstoten of niet? En dat was mijn klinische vraag: kan ik dat zien aankomen? De conclusie van dat verhaal was dat je wel veranderingen in die waarden zag, maar het was niet voldoende om op individuele basis te kunnen beslissen dat er geen afstoting was. Dat betekende dus dat je alsnog aan de biopten moet. Dit is typisch zo'n toepassing waarbij het niet zo interessant is wat de groep doet, maar heel concreet of die patiënt drastische medicijnen moet slikken om z'n immuunsysteem plat te leggen zodat het hart niet meer afgestoten wordt. Of heeft hij dat niet nodig? Dat ging daar niet uitkomen. Daar ben ik lang mee bezig geweest en dat was zo'n moment dat je de schouders ophaalt en denkt: ik heb veel geleerd maar er is niet iets uitgekomen waar de mensheid echt mee verder kan.

Vaatwand

Daarna zijn we zeer succesvol met katheters aan de slag gegaan. Mijn voorganger, professor Klaas Bom, heeft katheters gebouwd die plaatjes konden maken, en ik heb ervoor gezorgd dat we met die katheters fysische eigenschappen kunnen meten. Op dat moment was dat de meting van elasticiteit van vaatweefsel met het oog op artherosclerose oftewel aderverkalking. De achterliggende gedachte is redelijk simpel: kalk is hard, bindweefsel is zachter en vet is veel zachter. Kalk en bindweefsel zijn relatief onschuldig, maar een vetbolletje met een dun vliesje kan als het vliesje scheurt een hartinfarct veroorzaken. Op het moment dat je iets in elkaar drukt dan is de relatie tussen de kracht en de indrukking de elasticiteit, de Young's modulus. Hoe kun je dat meten met de tip van een meer dan een meter lange katheter in een vat op een kloppend hart in iemands borstkas?

Je kunt de druk meten in de slagader. Bij de operatie leggen ze een vrij stijf hoesje aan vanaf de lies tot waar je moet zijn. Door dit hoesje kunnen alle katheters opvoeren die je nodig hebt voor de behandeling. Dit hoesje is behoorlijk stijf dus je kunt buiten het lichaam de druk in de kransslagaders in het hart meten. Dat is voldoende om te weten in welke fase van de hartslag je verkeert. Je hebt dan het ECG en het druksignaal. Daarnaast heb je het echosignaal als functie

van de tijd. Elke seconde wordt dat vat opgerekt. We hebben met echo een methode ontwikkeld waarbij je heel mooi de lokale rek in de atherosclerotische plak kunt meten met grote nauwkeurigheid. Het blijft mij verbazen maar je kan sub micrometer meten met echopulsen met een resolutie van 50 micrometer. Als je op een goede manier naar die signalen kijkt kun je een factor 100 in de resolutie winnen.

Die techniek, de palpografie, het meten van de elasticiteit van de vaatwand met echografie, is gebruikt in een studie van Glaxo Smith Kline. Zij wilden weten of een nieuw medicijn dat zij hadden, een Lp-PLA2 inhibitor, de arteriosclerose vermindert. Het was bekend dat de vaatwand verbetert door toediening van statine, een cholesterolremmer, en aspirine. Dat is de standaardbehandeling. In de klinische test in meerdere centra werd de standaardbehandeling vergeleken met extra toediening van het nieuwe medicijn. Onze techniek toonde aan dat het nieuwe medicijn niet werkte.

Maar in de publicatie stond dat onze techniek niet werkte, niet dat het medicijn niet werkte. Toen is een hele grote studie met twee maal 15.000 patiënten in Australië uitgevoerd. Ook daar kwam uit dat er geen verschil was tussen standaard medicatie en standaard medicatie plus het nieuwe medicijn. En dan ben je acht jaar verder en is je techniek al begraven.

Vooruitgang in sprongen

Nu werken we aan combinatiekatheters met licht en ultrasound. Het licht gebruiken voor de karakterisatie en het geluid voor het plaatje. Daar komen ook spannende dingen uit. We hebben een bedrijf geholpen uit Birmingham net buiten Boston om hun *near-infrared* katheter te combineren met ultrasound voor afbeelding van de vaatwand.

In dit vak komt er iedere vijf jaar wel iets voorbij waardoor je beseft dat je net begonnen bent. Grote sprongen in de echografie zijn gemaakt door de uitbreiding van de dimensies, dus van de M-mode (eendimensionale bewegingsopnamen) naar 2D en van 2D naar 3D. Dat zijn hele grote sprongen. En de vooruitgang in *frame rate*. Nu zitten we in het domein van een paar duizend frames per seconde. Dan kun je op een veel betere manier al die data verwerken. Dan kun je allerlei fenomenen waarnemen die je anders niet kunt zien. Wij zijn nu bezig met een methode om bij dreigend hartfalen de conditie van de hartspier vast te stellen. We denken dat we daarmee vroeg hartfalen kunnen detecteren. Dat kunnen we nu nog niet, maar ik vermoed dat we dat over een jaar of vijf wel kunnen.

We hebben ook samengewerkt met een postduivenonderzoeker uit Konstanz. Hij wilde activiteit in de hersenen van een duif kunnen onderzoeken. Samen met hem hebben we een techniek ontwikkeld om de doorbloeding van de hersenen te meten en hoe dat reageert op een stimulus. We doen dat met power-doppler om functioneel ultrageluid te meten bij een duif die naar een bewegend lampje kijkt. Dan zie je het helemaal oplichten in die hersenen. Een fantastisch resultaat voor de echoscopie. We meten 5.000 keer per seconde met een apparaat van 60.000 euro en dat had nog een stuk goedkoper gekund. Dit is weer zo'n moment dat ik denk: we zijn pas net begonnen.

Veel van de interventie-cardiologie en de echoscopie komt trouwens uit Nederland. Dat komt omdat wij durven samen te werken met artsen, ingenieurs en bedrijven. Wij gunnen elkaar een plek. We beseffen: als ik die andere koning in mijn rijk toelaat, dan word ik daar beter van. In plaats van mensen wegjagen omdat jij zelf de baas wilt blijven. Dat is de kracht van de Nederlandse aanpak."



In het ziekenhuis verrichten we heldendaden

Na zijn afscheidscollege aan het Erasmus MC in 2013 stonden oud-patiënten in de rij om hem de hand te schudden. Professor Huug Tilanus (1948) en zijn team hadden sinds 1991 bij zeshonderd mensen een levensreddende levertransplantatie uitgevoerd. Zijn afscheid viel in de nationale donorweek, en de hoogleraar nam de gelegenheid te baat om voor de microfoon van het Hart van Nederland een ruimere donorwet te bepleiten.

"Het aantal donoren is in Nederland niet toegenomen. Dat doen we niet goed en dat moet beter. Het idee van 'de overledene heeft zich niet als donor geregistreerd, dan zal hij het wel niet gewild hebben' dat idee is te wijd verbreid in Nederland", aldus Tilanus.

Hij was zijn tijd minimaal vijf jaar vooruit. Pas in 2018 werd de 'ja-tenzij'-donorregistratie ingevoerd waardoor iedereen in principe donor is, tenzij anders geregistreerd.

Dat Tilanus met zijn team honderden mensen heeft gered lag niet voor de hand. Er waren weliswaar meer artsen in de familiestamboom, maar als jongen was Huug Tilanus niet echt een aanpakker, eerder een beschouwer.

"Ik ben opgegroeid in het oosten van het land, mijn vader erfde met zijn broer een textiel fabriek. Hij was literair begaafd, en tekende en schilderde. Hij was een buitenman en amateur-ornitholoog die ook graag las. Mijn vader deed in mijn jeugd helemaal niets praktisch. Ooit heeft hij een keer houtjes gehakt maar daar bleef het dan ook bij. We wandelden, keken naar vogels en werden voorgelezen. Dat heeft zich in mijn HBS-periode, afgezien van sportbeoefening niet erg veranderd. Misschien zelfs niet tijdens het begin de studie geneeskunde, waar je natuurlijk geacht wordt je enorm te interesseren voor de medische kant van de studie. Pas na mijn kandidaatsexamen begon ik het leuk te vinden. Gelukkig was ik daarin niet de enige. Dan ga je een beetje dokter spelen en de kennis in de praktijk toepassen.

Mijn oorspronkelijke plan was om huisarts te worden zoals de meerderheid van de eerstejaars studenten geneeskunde. Maar in de Leidse studie Geneeskunde had de huisarts 'het altijd gedaan'. Die had de patiënt te laat verwezen of de verkeerde behandeling ingesteld. Daar werd je, onterecht denk ik, niet enthousiast van. Wij, studenten, vonden dat in het ziekenhuis heldendaden werden verricht.

Grote messen

In Leiden is in 1966 de eerste niertransplantatie in Nederland verricht. Twee jaar voor mijn aankomst in Leiden landde een helikopter op het sportveld voor mijn kamer aan het Piet Paaltjenspad en die bracht de eerste nier. Dat was een bijzondere gebeurtenis maar daar stond je als eerstejaarsstudent nog erg ver vanaf, dat moest allemaal nog komen.

Aanvankelijk wilde ik dus huisarts worden, of misschien internist - denkwerk, lezen. Uitpuzzelen wat een patiënt heeft. Maar het dóen vond ik eigenlijk minstens zo interessant. En dat gevoel nam toe tijdens mijn studentassistentenschap op de Intensive Care van de Thoraxchirurgie en later tijdens mijn coschappen. Ik dacht ook: chirurgie kan ik niet, ik ben daar niet sterk genoeg voor. Chirurgen waren vaak roeiers, grote kerels die bij wijze van spreken met grote messen liepen te zwaaien.

Mijn over-overgrootvader, Christiaan Bernard Tilanus, was hoogleraar in de heel- en verloskunde in Amsterdam. Hij is onder meer bekend geworden door de introductie van jodium als desinfectans, een hele grote stap voorwaarts. Dus het zit ook een beetje in de familie.

Wij zijn in 1975, halverwege onze coschappen getrouwd. De laatste coschappen, waaronder de heelkunde, hebben wij in Rotterdam gedaan. Ik vond de sfeer in dat toen hele nieuwe academische ziekenhuis "Dijkzigt" een verademing. Die nieuwe open sfeer was gecreëerd door de oprichter van de Medische faculteit Rotterdam, Prof. Dr. Querido. Ik solliciteerde daar bij de hoogleraar en opleider prof. Muller en werd aangenomen voor de opleiding Chirurgie. Ik heb vervolgens daar een jaar wetenschappelijk werk gedaan waar ik later op ben gepromoveerd. Ik deed experimentele operaties bij honden naar het gedrag van diverse vaatprothesen. Met name de vraag welke van de vaatprothesen het langste bleef functioneren stond daarbij centraal. Helaas thromboseerden, stolden, meer vaatprothesen dan we hadden gehoopt.

De standaardbehandeling bij de patiënt was om een ader uit het eigen been in het slagadertraject te zetten. Dat heette een overbruggingsplastiek. Maar die ader is lang niet altijd aanwezig of niet van goede kwaliteit. Uit het proefdieronderzoek kwam toch een prothese naar voren die het redelijk deed. Die werd in het vervolgonderzoek gebruikt bij patiënten met loopproblemen of een bedreigd been en vergeleken met het gebruik van de eigen ader in een zogenaamde 'gerandomiseerde' studie. Op dat onderzoek ben ik in 1983 gepromoveerd.

Op 1 januari 1984 werd ik chirurg met de ontvangst van een C-formulier van de Specialisten Registratie Commissie. Bij die gelegenheid heb ik ook enige woorden gewisseld over de opleiding met mijn opleider, Professor Van Houten. Gedurende de zes jaren daaraan voorafgaand werd over de opleiding weinig gesproken. Als je goed functioneerde was een gesprek daarover kennelijk niet noodzakelijk. Dat is nu totaal veranderd.

Slokdarm

'De grote Van Houten', die mij het C-formulier uitreikte, was een van de eersten in Nederland die slokdarmoperaties verrichtte. Daar ben ik me toen voor gaan interesseren. Dat werd mijn switch van vaatchirurgie naar slokdarm- en maagchirurgie; de gastro-intestinale oncologie. Acht van de tien operaties aan de slokdarm houden verband met kanker. Dat is ingewikkelde chirurgie op drie niveaus: in de buikholte, in de borstholte en in de hals. Toen er een vacature kwam bij Professor Van Houten mocht ik die invullen. Dat was in 1985. Helaas overleed hij kort daarna en stond ik er min of meer alleen voor. Ik kreeg de verantwoordelijkheid voor die hele slokdarmchirurgie want 'daar waren wij in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam, goed in' en dat moest worden gecontinueerd. Ik had dat maar anderhalf jaar met de voortreffelijke van Houten gedaan



en het was zonder hem een grote uitdaging want hij was een bijzonder goed chirurg met een jarenlange ervaring die ineens wegviel.

Bij die voor de afdeling Heelkunde belangrijke slokdarmchirurgie werd weinig wetenschappelijk onderzoek verricht. Daar moest iets aan gebeuren. Ik heb toen al vroeg in mijn loopbaan een plan gemaakt met chirurgen, basale wetenschappers, DNA-onderzoekers en moleculair biologen om basaal en klinisch onderzoek op te starten. Die basale onderzoekers hebben me enorm geholpen, vooral dr. Winand Dinjens.

Daarnaast kon ik in de kliniek proefondervindelijk operatiemethoden vergelijken: bij welke ingreep heb je minder complicaties, bij welke operatie of bij welke behandelcombinaties leven patiënten langer. Op beide gebieden hadden we promovendi. Dat ging met een zekere vaart lopen.

Toen ik met mijn opleiding chirurgie begon overleden er vrij veel mensen als gevolg van de operatie. Dat hebben we terug kunnen dringen door de vermindering van complicaties. De aantallen operaties namen toe, we gingen van veertig naar zestig tot tachtig operaties per jaar. Maar geopereerde patiënten kwamen vaak terug met metastasen, met uitzaaïngen. De slokdarmkanker is een erg kwaadaardige tumor. De patiëntengroep die we konden opereren is maar een klein deel

van het totale aantal patiënten dat de ziekte krijgt. Maar zelfs uit die beste groep overlijden veel mensen in de jaren na de operatie. Dat vond ik op den duur, toen ik dat een jaar of zes, zeven gedaan had, op m'n 39-ste, teleurstellend.

Levertransplantatiecentrum

Eén van mijn collega's uit de maatschap Prof Dr. Onno Terpstra begon in die periode met levertransplantaties. Er was in Rotterdam een programma opgezet tussen 1986 en 1990. Hij ging naar Leiden en ik dacht: dat is iets voor mij; dat is interessante chirurgie. Groningen was eerder begonnen met levertransplantaties maar Rotterdam had inmiddels daar ook bekendheid mee verworven. Toen ben ik dat vak gaan leren in Birmingham, daar heb ik een tijd gezeten. De minister wist niet of er één of twee centra in Nederland moesten zijn, dus Groningen schreef in het Dagblad van het Noorden dat één centrum voor levertransplantaties in Nederland meer dan voldoende was. En wij schreven in NRC-Handelsblad dat er toch minstens twee levertransplantatiecentra moesten zijn. Ik dacht dat ik dat binnen anderhalf jaar wel aan het lopen zou krijgen maar het werden er vijf.

De techniek van de levertransplantatie was toen niet zo heel erg oud. Professor Thomas Starzl uit Pittsburgh is er mee begonnen rond 1963. In zijn boek over de eerste levertransplantatie schrijft hij: 'the operation started full of hope but ended in disaster'. De lever moet de bloedstolling regelen. Bloedingen tijdens de operatie waren bij levertransplantaties in het begin de meest voorkomende doodsoorzaak. Dankzij Starzl's doorzettingsvermogen heeft levertransplantatie zich tot een levensreddende behandeling ontwikkeld.

Je moet die lever samen met andere organen bij de donor verwijderen en daarna transplanteren. We deden veelal 's-nachts de donoroperatie en transplanteerden de lever overdag. Tegenwoordig worden die twee operatie gedaan door twee gescheiden teams maar toen waren die chirurgische vaardigheden nog nauwelijks voorhanden. Nederland liep toen achter op dat gebied. We doen soms alsof we in Nederland medisch vooroplopen, maar dat is niet zo. In Amerika, Australië, Canada, Engeland, Frankrijk, Duitsland - overal was eind jaren tachtig levertransplantatie geaccepteerd als een levensreddende ingreep maar in Nederland zat de Ziekenfondsraad tot halverwege de jaren negentig te vergaderen over de vraag of het een zinvolle ingreep was. Samen met mijn collega Professor Jan IJzermans en twee hepatologen Prof. Herold Metselaar en Prof. Rob de Man, de 'lever-internisten', hebben wij met z'n vieren de schouders eronder gezet. Dat duurt natuurlijk langer dan je denkt, want we kregen pas in 1995 officiële toestemming van de overheid. Tot dan





werd het programma, met vooruitziende blik, soms tegen de verdrinking in gesteund door het afdelingshoofd Heelkunde Prof Dr.Hans Jeekel en, niet onbelangrijk, gefinancierd door de Raad van Bestuur. Dat was van mijn 40-ste tot mijn 45-ste.

Toen kwam ik er pas achter dat ik van het opgroeien van mijn drie kinderen eigenlijk heel weinig had meegekregen omdat ik altijd in het ziekenhuis zat.

Toen het Erasmus MC eenmaal financiële vergoeding kreeg konden we meer mensen aanstellen. We konden jonge chirurgen het vak leren en we konden wetenschappers aantrekken waaronder, toen, Dr. Luc van der Laan. Dat laatste was van minstens even groot belang als het eerste. Ik ben nu vijf jaar met emeritaat en beide wetenschappers, Prof. Winand Dinjens en Prof. Luc van der Laan die me zo ongelofelijk hebben geholpen zijn nu beiden hoogleraar geworden. Dat vind ik echt ontzettend stimulerend. En nu zijn we het grootste levertransplantatiecentrum van Nederland. Dat komt door het enthousiasme van de chirurgen en hepatologen en het komt ook door de jarenlange steun en visie van de afdeling Heelkunde en Raad van Bestuur in de beginperiode.

Dankbaar orgaan

De lever is het meest dankbare orgaan om te transplanteren, in zoverre dat je bij de lever de minste immunosuppressie nodig hebt. Bij het hart heb je veel nodig, bij de nieren al minder en bij de lever het minste. Dat betekent dat patiënten die een nieuwe lever krijgen op lange termijn ook minder bijwerkingen hebben van die medicijnen in vergelijking met de andere transplantaties. Het 'mooie' is dus dat een levertransplantatie levensreddend is en dat de patiënt er relatief weinig last van heeft in vergelijking met de transplantatie van andere organen.

Toekomst

We hebben infectieziektes voor een groot deel onder de knie. We worden oud genoeg. Wanneer je je redelijk gedraagt dan word je ook wel gespaard voor een aantal welvaartziektes. Maar de oorsprong en behandeling van kanker: slokdarmkanker, leverkanker en vele andere vormen van kanker is een van de belangrijkste wetenschappelijke opgaven voor de komende jaren.”



Sherlock Holmes speurt naar zieken- huisbacteriën

Margreet Vos (1961) studeerde van 1981 tot 1988 medische microbiologie aan de Medische Faculteit van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Deze studie rondde ze cum laude af. In 1993 promoveerde ze aan dezelfde universiteit op een proefschrift over continue arterioveneuze hemodiafiltratie, een methode voor nierdialyse. Vos stelde een wiskundig model op dat de effectiviteit voorspelde voor de verwijdering van afvalstoffen en geneesmiddelen.

Vanaf 1995 is Vos als arts-microbioloog werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum. In die rol geeft ze onder meer leiding aan infectiepreventie in haar eigen ziekenhuis en het Havenziekenhuis te Rotterdam. Op onderzoeksgebied maakt ze deel uit van ruim twintig commissies en werkgroepen die zich lokaal, landelijk of internationaal bezighouden met diverse aspecten van infectiepreventie.

In 2012 werd Vos benoemd tot hoogleraar zorggerelateerde Infecties. Zij is de auteur van meer dan 175 peer reviewed artikelen op het gebied van infectiepreventie, infectiebestrijding, hygiëne en ziekenhuisontwerp.

"Als we helemaal teruggaan naar het begin, dan denk ik dat het de periode was waarin ik met een schepnetje zat te roeren in de sloot, waar ik allemaal kleine beestjes zag krioelen. Later, tijdens de studie medicijnen, werd dat gereduceerd tot de kleine micro-organismen, die je dus niet met het blote oog kunt zien.

Aan het einde van de middelbare school wilde ik biologie gaan studeren of diergeneeskunde, want ik was erg dol op dieren. Van dat laatste zei mijn vader: nou, diergeneeskunde, doe dan maar mensen. Meer advies kreeg ik niet. Nu gaan ouders mee naar open dagen en dergelijke, maar bij dat advies daar bleef het toen bij. Zo werd het geneeskunde. Dat is eigenlijk in een notendop hoe ik in Rotterdam beland ben.

Ik kan mij nog heel goed een college microbiologie herinneren, waarin professor Michel vertelde over een transmissieroute. Als je kip klaarmaakt in de keuken op een houten plankje, dan zitten daar allemaal campylobacter- en salmonellabacteriën op. Later snijd je daarop de tomaat om rauw te eten in de salade. Zo krijg je salmonella en campylobacter binnen.

Dat vond ik zo fantastisch mooi. Dat je kunt verklaren hoe dat gaat, dat je er dus ook wat aan kunt doen. En toen vroeg ik mij af: wat is dit voor een vak, microbiologie, kun je daarin ook wat worden? Ja. Je kunt arts-microbioloog worden. Dat is bij heel veel studenten nog steeds onbekend, dat dat een medisch specialisme is. En zo is het gekomen en ik ben het nog steeds: arts-microbioloog.

Sollicitatiebrief

Ik ging solliciteren bij de medische microbiologie, werd uitgenodigd en toen zei men: nou mevrouw – ik liep nog coschappen – u bent niet gepromoveerd en u heeft geen klinische ervaring, wat komt u hier eigenlijk doen? In die tijd was er sprake van een sterke afname van het aantal assistenten in opleiding tot arts-microbioloog. Zo ging dat indertijd. Dat is dus niet voor mij weggelegd, dacht ik, dat kan dus nog niet, dus ik ga eerst maar elders aan de slag.

Interne geneeskunde was mijn tweede keus, want de inwendige mens leek mij ook uitermate interessant om te bestuderen. Daar werd ik wel aangenomen. Maar er was geen plek om gelijk te starten en toen zei de hoogleraar, professor Schalekamp: wil je ook onderzoek doen? Tegenwoordig weet iedere student precies waar hij aan begint, maar ik indertijd niet. Dus ik dacht: ja, dat wil ik wel doen, maar waar begin ik eigenlijk aan? Het was onderzoek naar kunstnieren die gebruikt werden op de intensive care, continue hemodiafiltratie zoals dat heette. Daar zocht ik de klaring, dus het verwijderen van antibiotica door die kunstnieren. Zo kwam ik toch weer bij de medische microbiologie terecht.

Halverwege mijn promotieonderzoek dacht ik: wat zei die professor Michel ook alweer? U heeft geen klinische ervaring, u heeft geen wetenschappelijke ervaring, daar is het gat van de deur. Ik dacht: nou, die heb ik al bijna binnen, ik ga het nog een keer proberen. Dus weer het hele rondje gesolliciteerd, overal in het land, en toen werd ik aangenomen in Tilburg, bij de opleiding medische microbiologie.

Toen ik in Tilburg kwam, was ik heel erg blij dat ik de kans had gekregen om microbioloog te worden. Ik heb een hele mooie tijd gehad. Maar ik wist wel bijna gelijk dat ik de academie miste. Dat gevoel kun je niet helemaal uitleggen. Het ligt niet aan de mensen, het ligt aan de sfeer, aan de manier waarop omgegaan wordt met problemen, met dingen die je niet direct op kan lossen. Ik miste dat direct.

Promotie

In de avonduren moest ik nog mijn promotie afmaken. Mijn hoogleraar zei: wat jij doet is zo ingewikkeld, wiskundige modellen om klaring uit te rekenen, ik weet daar niks van. Dus ik zat dat in mijn eentje op mijn zolderkamer uit te vogelen en dacht: nou, dit is wat je wil, dus schouder eronder. Go for it. In de avonduren werkte ik aan mijn proefschrift en overdag reed ik naar Tilburg heen en weer. Allemaal gelukt, dus halverwege de opleiding medische microbiologie ben ik gepromoveerd.

Als ik me iets heb voorgenomen, dan gaat het wel gebeuren. Als ik terugkijk, denk ik wel: dat was een drukke tijd. Het was ook een drukke tijd. Het waren eigenlijk drie banen: duizend kilometer per week rijden, een opleiding volgen en het onderzoek afronden.

In Tilburg was ik ook voorzitter van de assistentenvereniging. Uit dien hoofde zat ik in het concilium. Daarin zaten alle opleiders, dat waren toen vrijwel altijd hoogleraren en afdelingshoofden van universitaire centra. Zo kwam ik in contact met professor Verbrugh. Die was toen

net afdelingshoofd medische microbiologie geworden aan het Erasmus MC, toen nog Dijkzigt Ziekenhuis, en had stafleden nodig. Ik vertelde hem dat ik heel graag in academia wilde werken. Zo is dat relatief snel beklonken. Dat was in 1995.

Search and destroy

In die tijd kwam de infectiepreventie op. In 1988 zijn in Nederland de eerste WIP-richtlijnen, dat zijn de infectiepreventierichtlijnen voor ziekenhuizen, gemaakt. Ieder ziekenhuis moest daaraan gaan werken. Ik ging dat bij het Erasmus MC doen, al wist ik eigenlijk niet goed wat het betekende. Er was één hygiënist, zoals dat toen heette, en die had een niet erg duidelijke opdracht. Het waren ook onduidelijke taken voor een ziekenhuis, behalve: u geeft veilige zorg, en dus ook microbiologisch veilig. Dat was het. Ga het maar doen. En al die jaren ben ik dat blijven doen. Mijn hoofdtaak als arts-microbioloog is infectiepreventie.

Het is niet zo heel ingewikkeld, de infectiepreventie, want dingen komen vanzelf naar je toe. Er zijn uitbraken, er is transmissie, er komen vragen hoe je iets microbiëel veilig doet. Bijvoorbeeld het inbrengen van een katheter, het verzorgen van wonden, bedden die gewassen en vloeren die gedesinfecteerd moeten worden. Het wordt allemaal op een gegeven moment wel duidelijk dat het zo moet gaan gebeuren. En de vragen komen vanzelf binnen, de uitbraken. Wat wel lastig is, is op tijd het juiste te doen: niet te veel, niet te weinig en niet te laat, niet te vroeg. Het is uitiem balanceren dus, en communicatie behouden. Je praat en handelt immers over 'anderen'.

De uitbraken waren indertijd allemaal MRSA. Daar was veel belangstelling voor. Nederland was er heel goed in, lag erg voor in het maken van richtlijnen, maar vooral het opvolgen ervan. We hadden het *search and destroy* principe. Dat betekent grofweg dat je actief zoekt naar mensen die eventueel iets bij zich dragen. Op dat moment doe je daar ook iets aan, zodat het niet verder overgedragen wordt naar anderen. Daar is Nederland heel bekend mee geworden.

Van oudsher waren besmettelijke ziektes bekend, maar veel meer bij de publieke gezondheidszorg, dus waar je de vaccinaties voor krijgt, zoals difterie en tetanus. Daar zijn programma's voor. Nederland was goed in het organiseren, in het nauwgezet doen, heel blauw zoals dat genoemd wordt. Zoals we ons stoepje veggen, zo veggen we ook onze infectiepreventie aan. Dat past bij onze cultuur.

Complexe zorg

Patiënten worden veelvuldig overgeplaatst. Het Erasmus MC doet honderd procent complexe zorg. Zodra je als patiënt niet meer honderd procent complex bent, ga je er momenteel weer uit. En als wij dan niet meer op onze zaak passen, dan zouden resistente micro-organismen, waaronder MRSA, allemaal meegaan naar die andere instituten en weer terugkomen. Het is alsof je met een open kraan probeert te dweilen. Dat is natuurlijk absoluut niet de bedoeling.

Afspraken maken is erg belangrijk, maar ook afspraken nakomen, en gedrag. Je kunt het wel zeggen of opschrijven, maar het moet ook nog gedaan worden. Het bevorderen daarvan is ook een tak van sport geworden in de laatste tien jaar. *Implementation science*, zoals dat heet. Daar hebben we ook veel onderzoek naar gedaan: waarom handelen mensen (on)hygiënisch? Nog belangrijker: wie zijn degenen die dat bevorderen, welke interventiepakketten heb je daarvoor nodig, in hoeverre kun je dat stimuleren?

Je groeit er als vanzelf in, en het is ook fascinerend, want als je het hebt over infectiepreventie, dan loop je vooruit op iets dat er nog niet is. Dan probeer je het zo aan te pakken dat het er ook

niet komt. En dat is wel een uitdaging, omdat het een stug onderdeel is van het vak: veel papier, veel beleid. Mensen moeten naar je luisteren, moeten het even belangrijk vinden als jij, en dat is natuurlijk niet altijd zo. Het heeft dus veel met communicatie te maken, met begrip, inlevingsvermogen. Dat anderen iets moeten doen wat jij wil. En ja, als het lukt, is het ook leuk. En tot nu toe in het Erasmus is het allemaal gelukt.

Als arts-microbioloog met aandachtgebied infectiepreventie doe je niet alleen infectiepreventie – dat is een beetje de droge kant, vinden sommigen – maar ook het laboratorium. Dat moet er klaar voor zijn, moet ook de micro-organismen zien, en de alertheid hebben. Je moet het lab door en door kennen, want als je het lab niet op orde hebt, dan detecteer je niets. Aan de andere kant hebben we ook de behandeling van de patiënten. Die drie aandachtsgebieden, die maken de arts-microbioloog.

Nieuwbouw

Vijftien jaar geleden heeft het Erasmus MC besloten nieuwbouw aan te gaan. Vanaf het eerste moment ben ik daar betrokken bij geweest. Wij, de hele afdeling van de infectiepreventie, hebben samen nagedacht: hoe maken we een microbiologisch veilig ziekenhuis? Want het is een mooie gedachte zo'n nieuw ziekenhuis, maar het eerste dat in me opkwam was: dat worden eenpersoonskamers. Dat was toen nog relatief nieuw, want dat was toch wel heel duur en eenzaam voor de patiënten.

Maar men dacht ook: voordat de eerste patiënt daar ligt, hebben we misschien wel de meest exotische micro-organismen of een andere kijk op de bezwaren en dan lopen we gelijk dertig jaar achter, want zo lang blijft een ziekenhuis bestaan. We worden ouder, we worden immuungecompromitteerder, we reizen wat af, we nemen van alles mee. Er komen allerlei nieuwe micro-organismen. Toen dachten we nog niet aan de klimaatverandering – daar moet ik eerlijk in zijn – maar ook de klimaatverandering geeft nieuwe kansen voor nieuwe micro-organismen.

Wat wij aannemen, is eigenlijk vrij eenvoudig. Als je geen directe buurman hebt, dan kun je daar ook geen micro-organismen van overnemen. Dan kun je het nog steeds wel krijgen van degene die voor jou in de kamer lag en gebruik maakte van de badkamer die je toegewezen krijgt. Dus we zijn nu ook aan het meten: hoe zijn we begonnen, toen we de eerste patiënten neerlegden, en hoe lopen die kamers langzaam vol met micro-organismen?

We kijken ook hoe patiënten binnenkomen, of ze resistente micro-organismen bij zich dragen, en hoe ze eruit gaan, dus of ze ook resistente micro-organismen hebben opgedaan en dergelijke. Door die honderd procent eenpersoonskamers is de aanname dat er minder acquisitie moet zijn, in vergelijking met de oude situatie.

Het is de afgelopen vijftien jaar heel veel over de nieuwbouw gegaan. Voordat ik met emeritaat ben, moet er een boek liggen over het bouwen van een veilig ziekenhuis. We zijn erin gedoken, hebben dingen onderzocht, erover nagedacht, bij elke bouwtekening meegekeken, bij elke aanschaf van inventaris de vraag gesteld: kan je dat wel reinigen en desinfecteren?

Aureus

De praktijk heeft altijd mijn onderzoek beïnvloed. Bij sommige MRSA-patiënten merk je bijvoorbeeld dat je het nog niet ontdekt hebt of het zit overal. Je bent echt keihard aan het werk om het te stoppen en elke keer popt het weer op. En je hebt MRSA waarbij je denkt dat het een grote uitbraak gaat worden, maar dan gebeurt er niks. We zijn nu een groot, internationaal onderzoek



aan het doen om te kijken of er verschillen zijn in het gedrag van die micro-organismen. We kijken naar genetica, maar ook of ze beter tegen uitdroging kunnen, of ze resistent zijn, echt van alles en nog wat. Zo onderzoeken wij alles wat we tegenkomen, waarom de dingen gaan zoals ze gaan. Dat probeer ik als input te gebruiken voor de research en vervolgens terug te geven aan de zorg.

Een *highlight* voor ons is heel praktisch onderzoek over de aureus-bacterie dat gepubliceerd is in de *New England Journal of Medicine* – veel hoger kun je niet als je vanuit de zorg spreekt. We wisten al heel veel over aureus, een micro-organisme dat in de neus en op de huid zit. Het is een opportunist, zoals veel micro-organismen. Deze bacteriën zitten te wachten totdat ze schade kunnen uitvoeren, en dat doen ze onder andere als je in een ziekenhuis belandt. Dan gaat de huid kapot. Je krijgt allerlei katheters in of je wordt geopereerd. Dan grijpen ze hun kans.

Daar hebben we onderzoek naar gedaan. In negentig procent van die gevallen kwamen de bacteriën uit je eigen neus of huid. Dan moet je dus iets anders doen, voordat je dat mes erin zet. Hoe simpel kan het nou zijn om eerst de neus leeg te halen en dan pas het mes erin te zetten. Toch

heeft het ons drie keer een subsidie met twee promovendi gekost voordat we konden zeggen: ja, als je deze patiëntengroep hebt en van tevoren bepaalt of er dragerschap is in de neus, en je haalt dat weg en je gaat daarna de operatie aan, dan zie je in ons geval zestig procent reductie aan infecties. En dan spreek ik niet over een rode incisie of een beetje pus, maar over hele invaliderende, diepe infecties met echt dramatische gevolgen voor de patiënt: heupen die eruit moeten, of hartoperaties waarbij het sternum infecteert en niet meer aan elkaar groeit, en zelfs ook hoge mortaliteit.

Dat kun je voor zestig procent voorkomen door een eenvoudig proces aan de voorkant te zetten en dat hebben we ook opgeschreven. Het duurt eventjes, maar dan staat het dan ook in de New England en dat is wel héél erg mooi.

Implementatie

De volgende stap is de implementatie. Nederland is goed georganiseerd en bijna overal hebben we regeltjes en invulformulieren voor. Maar dit implementeren, dus van tevoren iets doen met die patiënt en daarnaar handelen voordat je verder gaat, blijft een lastige zaak. Dat hoor je in heel veel ziekenhuizen. Gedrag veranderen, zeker op organisatieniveau, is moeilijk.

Het gaat heel vaak over het eigenaarschap. Moet de chirurg het dan doen of de anesthesist, of de verpleegkundige, of de huisarts misschien wel? Waar ligt dat? Dat is niet belegd, omdat het nieuw is. Het blijkt heel lang te duren voordat duidelijk is wiens verantwoordelijkheid het is. Als je daar een tijdje tegenaan kijkt, denk je: interessant. Naar dat proces kun je dus ook weer onderzoek doen.

Ik vergelijk het wel eens met het moment dat het dragen van een autogordel verplicht werd. Daar kwam wat recalcitrant gedrag bij kijken, dat kan ik me nog wel herinneren. De vrijheid werd je ontnomen als bestuurder, alsof je zoveel vrijheid hebt achter het stuur. En nu is het eigenlijk heel erg raar als je dat niet doet. Het moet ingebouwd worden in het normale gedrag, en het moet vreemd zijn als je ervan afwijkt.

Pseudomonas

Een aantal jaren geleden werden we geconfronteerd met resistente Pseudomonas. Dat micro-organisme is resistent tegen bijna alle vormen van therapie. Zo'n micro-organisme wil je niet in je ziekenhuis hebben, maar wij hadden hem wel. MRSA konden we inmiddels op ons ruggenmerg te lijf, dat snapten we. Dat zit in je neus, in de huid, op de grond. We konden dat bestrijden en dat ging eigenlijk goed. Toen kwamen dit soort micro-organismen en die gedroegen zich heel anders. Daar hebben wij aan moeten wennen. We deden wel wat, maar wisten niet of het effectief was. Het sudderde maar door, die Pseudomonas. Ineens zagen wij op een bepaalde afdeling, waar die eerst niet was, datzelfde micro-organisme. We snapten er niks meer van.

Toen we er vervolgens nog eens naar keken bleek dat al die patiënten eenzelfde ingreep hadden ondergaan, een ERCP/endoscopie. Dat was opmerkelijk. We gingen eerst kijken naar die ingreep zelf: hoe gaat die, wat gebruiken ze? Daar konden we het niet vinden. Totdat we zagen: ze hebben allemaal dezelfde scoop gehad. Dan zijn wij bij Sherlock Holmes aangeland, hoor. Die scoop hebben we van onder tot boven gekweekt en ja hoor dat micro-organisme zat daarin.

Dus wij dachten: die is vies. Dat ding schoonmaken. Hij bleef positief. Je kreeg het er dus niet uit. Dus die werd direct uit de roulatie genomen, maar dat lost het probleem niet op. Inmiddels had die scope 21 mensen besmet. Kijk, dat kun je doen en dan leg je hem in de kast en zeg je: tabee, onbruikbaar ding. Maar voor ons begint het dan pas echt. Want hoe kan dat nou, waarom zit dat erin, waarom blijft dat erin, waarom krijg je het er niet uit, waarom gaat-ie daar niet dood?

Scopen en wasbakken

Dat is drie jaar geleden. We zijn tezamen met de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, als Erasmus MC inmiddels een soort beroemdheid, want we hebben dit helemaal op de kaart gezet. We konden dit zien gebeuren, omdat het micro-organisme dat in de scoop was achtergebleven, resistent was. Eigenlijk helpt het ontstaan van resistente micro-organismen ons om te zien dat wij soms materiaal gebruiken dat niet schoon is, maar waarvan je wel had aangenomen dat het schoon was.

We hebben die scoop ook helemaal uit elkaar gehaald, om te kijken waar het aan lag. Men is bezig met het design van de scoop, we zijn allerlei interventies aan het doen om te kijken of je die op een andere manier moet desinfecteren. We zijn inmiddels al met een tweede promovendus bezig op dit gebied. De zorg levert iets aan als het ware, en wij willen dan het naadje van de kous weten.

Eigenlijk komt het allemaal op hetzelfde neer. Je denkt steeds: waar fladdert het deze maal weer heen? Maar het is vaak het gebruik van hulpmiddelen bij patiënten, het achterblijven van bacteriën op oppervlakken of de omgeving of een scoop. Van *Pseudomonas* hebben we ontdekt dat die heel graag in wasbakken verblijft, in de sifon. Dan spat hij van onder naar boven, vervolgens raakt iemand het aan en hup daar is de volgende weer besmet.

Daar zijn we ook bovenop gesprongen, dus nu zijn we samen met de TU Delft bezig met de ontwikkeling van wasbakken die veilig zijn voor de zorg. Echt, we zijn nog lang niet uitgepraat. En het is ontzettend leuk, want het is *never a dull moment* in de infectiepreventie. Helemaal geweldig."

PRIJSVRAAG 1895

Nieuwe onderzoekingen worden gevraagd aangaande de werking van zwavelpoeder en van koperzouten op de parasieten der plantenziekten. Tevens wordt eene studie verlangd ten aanzien van de werking van andere metaalzouten op de ontwikkeling der Fungi.

PRIJSVRAAG 1916

Wordt gevraagd: een onderzoek, dat uitwijst, hoe arsenicum, aanwezig in wandbekleding of meubels, tot arsenicum-vergiftiging aanleiding geeft.

PRIJSVRAAG 1929

Gevraagd wordt: Practische regels op te stellen voor het bereiken van een goede acustiek in zalen, gebaseerd zoowel op de reeds door andere onderzoekers verkregen uitkomsten, als op eigen metingen in een aantal besloten ruimten van verschillende aard, bij voorkeur in ons land.

PRIJSVRAAG 1929

De drinkwatervoorziening in Nederland - met toenemende bevolking - baart zorg, eenerzijds: wijl het gebruik van hemel- en bodem-water niet onbegrensd opgevoerd kan worden, anderzijds: wijl de open wateren, zelfs de groote rivieren, allengs meer verontreinigd worden. Gevraagd: Een verhandeling over de drinkwatervoorziening, zooal niet voor geheel Nederland, dan toch voor één of meer bevolkingsgroepen, die uit het oogpunt van watervoorziening bijeen behooren, welke verhandeling zoo mogelijk richtsnoeren voor de naaste toekomst geeft.

PRIJSVRAAG 1936

In menige stadswijk daalt de grondwaterstand lager dan met het oog op de bebouwing wenschelijk is, zelfs lager dan verklaarbaar is uit den stand in nabije rieden en omgevende grachten of slooten.

Het genootschap vraagt, aan de hand van het liefst in verschillende stadswijken ervaren, een verhandeling, die inzicht geeft in den grondwaterstand in een bebouwde kom van een groote gemeente en in de wijzigingen van dien stand door menschelijken ingreep.

PRIJSVRAAG 1938

Het uitstorten van stockolieresten door schepen in zee is een toenemend euvel, dat niet alleen vele slachtoffers onder de vogels maakt, doch ook badplaatsen en de visscherij bedreigt.

Het Bataafsche Genootschap vraagt een onderzoek naar de mogelijkheid om de physisch-chemische hoedanigheid van deze stockolieresten op eenvoudige, niet kostbare manier te wijzigen, of andere uitvoerbare maatregelen aan te geven, zoodat geen nadeel meer wordt ondervonden.

Vervolg op pagina 156 ►



'Vroem! Daar ging de hele bende'

Waterbouwkundige Han Vrijling (geboren 1947) deed zijn ervaring op bij de bouw van de Oosterscheldedam. Achter zijn glimlach huist het besef dat de werkelijkheid altijd ingewikkelder is dan de modellen die de ingenieurs hanteren.

Na zijn afstuderen in Delft als civiel ingenieur (1974) en een korte tijd als projectingenieur in Saoedi-Arabië werkte Vrijling tussen 1976 en 1986 tien jaar lang aan de Oosterscheldedam. Zijn team beproefde de ontwerpen. Ondertussen studeerde hij in 1980 af in de economie aan de Erasmus-universiteit.

Na het Oosterscheldeproject gaf hij leiding aan het onderzoek en de modellering bij de afdeling Bouwspuurwerk van Rijkswaterstaat.

In 1995 werd Vrijling hoogleraar in *probabilistic design in hydraulic engineering* aan de TU Delft. De gedachte daarachter was dat waterbouwkundigen bij hun beproevingen en overwegingen rekening moeten houden met de inherente onzekerheden, en daar hun ontwerp op moeten aanpassen.

Vrijling werd in 2000 voltijds hoogleraar en daar kwam in 2005 consultancy naast als directeur van Horvat & Partners. Hij beschouwt zichzelf als waterbouwkundige van de oude stempel. Hij ziet dat huidige ingenieurs moeten opereren met veel meer partijen rond de tafel. 'Dat maakte het werk er niet eenvoudiger op, maar wel interessanter' merkte hij op. In 2012 ging hij met emeritaat. Wel bleef hij als consultant bij tal van grote projecten betrokken zoals de Noord/Zuidlijn samen met Cees Veerman.

Als jongen deed ik wel proefjes met elektriciteit. Ik maakte een lampje naast mijn bed zodat ik stiekem kon lezen. En ik had een alarm gemaakt voor als mijn moeder de trap opkwam. Ik herinner me ook een proefje met een brandende kaars in een schaalje met water. Als je daar een glas overheen zette, dan steeg het water in het glas. Ook maakte ik een camera obscura van een conservenblikje met een klein gaatje erin. Op boterhampapier zag je dan het beeld ondersteboven verschijnen. Of je had een sleutel met een gat erin. Dat vulden we met een slijpsel van luciferkopjes en een spijker. Die slingerden we het een touw hard tegen de muur. Als het ontplofte kwam de sleutel met een noodgang terug.

Waterloopkundig Laboratorium

Via een oom van me kwam ik met de waterbouw in contact. Hij was directeur van het Waterloopkundig Laboratorium in De Voorst, in de buurt van Emmeloord. Van oudsher werden daar de grote proeven gedaan. Ook later, in de tijd van de Deltawerken, had je daar de grote stromingsmodellen in de schaal één op duizend. Het leek me interessant wat hij deed. Hij had ook mooie verhalen als hij naar Bangkok ging, waar hij een tijdje heeft gezeten. Dat sprak me wel aan. Toen ik een studie moest kiezen heb ik ook aan scheepsbouw gedacht, en aan elektrotechniek. Het werd uiteindelijk weg- en waterbouw. Ik bedacht dat scheepsbouw nogal conjunctuurgevoelig is en een civiel ingenieur houdt altijd werk.

We deden aan de universiteit allerlei proeven ter illustratie van de theorie. Zo moesten we een proef doen met schietend water, dat is wanneer de stroomsnelheid groter is dan de golfsnelheid. We moesten dan opmeten hoe hoog de waterspiegel stond en hoe hard het stroomde. En dan narekenen of het klopte. En dat deed het wel zo ongeveer.

Bij het vak grondmechanica werd een stukje grond onder druk gezet in een triaxiaal apparaat. Daarmee bepaal je de sterkte van de grond, afhankelijk van de wrijvingshoek en de cohesie. Je had theoretisch berekend wanneer het moest bezwijken en dat klopte dan.

Die proeven worden nog steeds gedaan. Als je nu een groot bouwwerk wil neerzetten, dan vinden er nog steeds sonderingen en boringen plaats. De monsters daarvan worden beproefd om te kijken hoe stevig de grond is. Dat kost natuurlijk geld. Soms wordt er echter op bezuinigd met naderhand vervelende gevolgen. Zie de toren van Pisa. Je moet op een vrij nauw stramien prikken om niet een lokaal stuk veen te missen.

De natuur beheersen

Echte proeven in de sfeer van proefondervindelijke wijsbegeerte heb ik pas tijdens mijn afstuderen gedaan. Ik ben afgestudeerd op een betonnen gebouw met een dragende gevel. Traditioneel zorgt de liftkoker in het midden voor de stabiliteit. De rest hangt daaraan vast. Er was een nieuwe ontwikkeling gaande met voorgefabriceerde gevels die zo stevig zouden zijn dat je geen kern meer nodig had voor de stabiliteit. De gevel zou voor de stijfheid van vier kanten zorgen. Ik kwam erachter dat je de stijfheid van de gevel niet kunt modelleren. Een gevelstructuur met gaten erin, dat konden de rekenprogramma's van toen niet aan. We hebben toen gerekend met het programma *structural design language* (Strudel) en we hebben een model gemaakt uit purschuim. De hele gevel met alle ramen eruit gesneden. Het model was één bij anderhalve meter. Die hielden we aan één kant vast en aan de andere kant hingen we gewichtjes als quasi windbelasting en dan werd er gekeken hoeveel de gevel doorboog.

Dat was mijn eerste echte experiment. Eerst voorspellen met de theorie en dan kijken met het model of het klopt, of de natuur zich gedraagt zoals voorspeld.

Ik studeerde tegelijkertijd in Rotterdam economie, en daar kregen we het vak methodologie. Dat ging over wat een model eigenlijk is. Namelijk: een schematisering van de werkelijkheid met een bepaald doel. En aan welke toetsen zo'n model moet voldoen, bijvoorbeeld dat het schema intersubjectief duidelijk moet zijn. Begrippen komen afpalenderwijs tot stand, heette dat.

Modellenwerk

Tijdens het werk aan de Oosterschelddedam hebben we veel experimenten uitgevoerd. In de waterbouw heb je wel theorieën, maar je weet niet zeker of ze kloppen. Dus is het zaak constructies te beproeven in het lab. Die vonden plaats in het waterloopkundig laboratorium in De Voorst in de Noordoostpolder, waar mijn oom als directeur had gewerkt.



Modellen zijn fijn om aan te rekenen, maar er zit niet alles in en is het zaak om op schaal nog eens te bezien of alles wel zo gaat als je gedacht had.

Bij de beproeving van keringen en matten voor de Oosterschelddedam lieten we water door de goot in De Voorst stromen, en keken dan of er dingen gingen bewegen. Plotseling twijfelde iemand eraan of we het wel goed deden. Beproevingen vonden plaats in een nauwe glazen goot. Misschien was er in werkelijkheid wel veel meer turbulentie, was zijn gedachte. En meer turbulentie betekent een lagere steenstabiliteit. Dat zorgde wel voor enige paniek. Dus de turbulentie werd gemeten in de Oosterschelde en daarna in de goot. Merkwaardig genoeg was ondanks alle verschillen de turbulentie vrijwel hetzelfde.

Het maakte op mij indruk dat iemand plots vraagtekens plaatst bij een stilzwijgend doorgevoerde schematisering. Gelukkig bleek het toch mee te vallen en was de turbulentie buiten in de geulen niet groter dan in de glazen goot.

Een ander voorbeeld speelde ook bij de Oosterscheldekering. Daar zijn matten gelegd als fundament onder de pijlers. Die nylonmatten zijn verdeeld in zogeheten gabions, een soort dozen van gaas, gevuld met grof zand, fijn grind, grof grind. Als je het alleen met grof grind zou doen dan kan het zand uit de bodem door het grind heen wegstromen. De filtermat zorgt ervoor dat het

zand van de bodem niet wegspoelt. Onder iedere pijler zit zo'n mat met tussen de matten een voeg. Die voeg werd ook gevuld met grof zand, fijn grind, grof grind en breuksteen. Want tussen twee van die matten staat een sterke stroming. Maar was de toplaag van zo'n voeg wel stabiel genoeg?

Wij deden daarvoor een proef in De Voorst met pijlers op de bodem van de goot. De medewerkers van het waterloopkundig laboratorium hadden veel ervaring met het doen van proeven en ze wisten dat je de eerste laag grind altijd moest vastplakken op de gladde bodem. Anders zou de hele zaak wegspoelen. Ze hadden dus keurig de eerste laag vastgeplakt, en daar, netjes op schaal, de bestorting overheen gelegd. Toen het water er overheen stroomde bleef alles liggen. Dat viel mee: de stenen waren stabiel. Althans dat dachten we.

Maar later bedacht ik me: oppassen! Die matten zijn gemaakt van nylon. We hebben die korrels in de goot vastgelijmd, maar in werkelijkheid liggen ze op glad en nat nylon. In dit geval moesten we van de gewoonte om de onderste laag vast te plakken afzien. Vervolgens hebben we als een haas de proef herhaald zonder dat de korrels vastgeplakt zaten aan de bodem. En vroem! Daar ging de hele bende. Toen is het ontwerp aangepast en heeft men voor een gabionmat gekozen. De stenen lagen niet langer los, maar in een mat met gaascompartimenten en daar die stenen in. Die mat wordt bovenop de voeg gelegd om deze te stabiliseren.

Dat was weer zo'n proef waarbij je eigen ervaring je in de weg staat. Je moet altijd blijven opletten want een model is altijd een vereenvoudiging van de werkelijkheid.

Denken als een Nederlander

Als je in het buitenland werkt moet je helemaal opletten want dan staat je denkmodel op losse schroeven. Zo sta je niet direct stil bij de ondergrond als je geleerd wordt hoe je een dijk bouwt. Als je bijvoorbeeld naar een Nederlandse rivierdijk kijkt, is er een veenlaag of klei en daaronder zand. Die kleilaag is in Nederland om en nabij twee meter dik. Daar kunnen we mooie dijken op bouwen en als het water stijgt dan stroomt het er vrijwel niet onderdoor. Als aan de ene kant vier meter water staat en aan de andere kant twee meter klei, dan houdt dat elkaar net in evenwicht, want klei is tweemaal zo zwaar als water.

In China maken ze dijken met diepwanden tot 20 à 40 meter diep. Dat lijkt overdreven, maar het water komt daar wel acht meter hoog en de kleilaag is er slechts één meter dik. Om de waterdruk tegen te houden moet er weerstand ingebouwd worden. Dan begrijp je pas dat die twee meter kleilaag in Nederland een godsgeschenk is waardoor we hier zo makkelijk dijken kunnen bouwen.

Het andere voorbeeld is de Rijn met grote bekkens zoals het Haringvliet en het IJsselmeer. Als wij de stormvloedkering dicht zetten, zorgt dat nauwelijks voor water ophoging dankzij die grote bekkens. Bovendien valt de regen over heel Europa en de storm woedt over de Noordzee. Daarom valt een grote afvoer van de Rijn niet samen met de storm.

Maar in Vietnam ligt er een bergrug op een afstand van slechts 100 kilometer van de kust. Dus als je daar tijdens de tyfoon een stormvloedkering dicht zet, dan word je door de rivier uit het binnenland overspoeld en verzuip je achter je eigen stormvloedkering.

In je hoofd spelen allemaal modellen waarvan je je niet bewust bent, maar dat verandert als je in het buitenland rondkijkt.

Proefondervindelijke waterbouw

In mijn groep in Delft hebben we onderzoek gedaan naar steenstorten, toch een van de pijlers van ons waterbouwkundig bedrijf. We wilden weten hoe stenen naar beneden dwarrelen. Vallen ze loodrecht naar beneden of zeilen ze een eind weg? En hoe verdelen ze zich dan over de grond? Daar hebben we een theorie over geformuleerd die voorspelde dat de spreiding met de wortel



van de waterdiepte zou toe nemen. Een reeks studenten heeft proefjes gedaan met steentjes in een bak van drie bij drie bij drie meter. De steentjes legden een random walk af en verspreidden zich met de wortel van de waterdiepte. Tot zover klopte de theorie.

Maar bij guldens speelt een heel ander effect. Alleen als een muntje verticaal in het water komt gaat-ie recht naar beneden. Maar zodra de munt onder een hoek het water raakt zeilt hij weg. Bij kubussen speelt eenzelfde effect. De stand ten opzichte van het water maakt uit of een kubus naar beneden dwarrelt of weg zeilt. Het zeilen wordt minder als je de hoekjes eraf haalt. Stortsteen moet liefst onregelmatige vormen hebben, weten we nu.

De eerste grote stap in de waterbouw was toen men zich bij het ontwerp van de Afsluitdijk realiseerde dat ze proeven moesten gaan doen. Daarvoor gingen ze naar Karlsruhe in Duitsland. De vraag was toen hoe groot de afwateringssluizen in de Afsluitdijk moesten worden. Daar was een groot debat over, dus zijn ze naar Karlsruhe gegaan om het uit te zoeken. Toen bleek dat de optimisten gelijk hadden. Daarop zijn de uitwateringssluizen gebouwd zoals ze nu nog steeds functioneren.

Die proeven vormden het begin van het Waterloopkundig Laboratorium dat eerst in een kelder aan het Raam in Delft gevestigd was, maar later een dependance kreeg in de Noordoostpolder.

Ik zou nog graag eens een experiment willen zien om aan te tonen of verlagings van de kribben in een rivier inderdaad de afvoercapaciteit van een rivier vergroot, zoals nu aangenomen wordt. Men gaat nu uit van de standaardtekening van een rivierbedding met zomer- en winterbed. Daar zitten kribben in, en als je die verlaagt komt er meer oppervlak waar het water doorheen kan stromen en dus heb je een grotere afvoer. Vandaar de kribverlaging in het plan Ruimte voor de rivier. Maar teken het eens ècht op schaal. Dan denk ik dat de invloed van die kribben wel eens erg klein zou kunnen zijn. Volgens mij helpt die kribverlaging zelfs in het geheel niet.

Ook zou ik een groot experimenteel onderzoek willen zien naar onderspoeling van een dijk, of in goed Nederlands 'piping'. Daarbij vormt zich een erosiegang onder de dijk door. Als eerste teken daarvan vormen zich zandbultjes als kleine vulkaantjes aan de teen van de dijk. Dan moet je gaan opkisten, een ring van zandzakken er omheen zetten zodat je de waterdruk verhoogt om de stroming door het gat te verminderen. Of je dicht het gat af met een stapel zandzakken. Als je niks doet kan het dramatisch mis gaan.

Maar we weten helemaal niet hoe het zandtransport zich ontwikkelt als je de druk opvoert. Ook het verloop van het zandtransport in de tijd, de ontwikkeling en snelheid ervan, is onbekend. Dat moet je echt op grote schaal beproeven. In Zalk* is een dijk op die manier bezweken. In die tijd braken dijken nog regelmatig door. Dat was een van de problemen waar het Bataafsche Genootschap zich toen druk over maakte."

Uit: Dijkdoorbraak Zalk

8 januari 1926

“De plaats der doorbraak werd niet als een zwakke plek beschouwd; wel vertoonde zich aan de binnenzijde een welletje, doch dergelijke welletjes komen op tientallen van plaatsen langs de dijken bij hoog water voor. Nog om half zes ‘s ochtends had het dijkbestuur met den provinciale technische ambtenaar, den heer P. Loderus, de wel geobserveerd en had voorloopig maatregelen getroffen. Bij aankomst van den hoofdingenieur den heer A. van Linden van den Heuvel, om 7 uur te Zalk, werd van dit welletje dan ook niet onmiddellijk rapport gemaakt. Tegen 8 uur kwam een van de dijkwachters rapporteren dat het water iets sneller door de wel opborrelde. Onmiddellijk was het bestuur met den provincialen dienst ter plaatse aanwezig. Ook toen werd de toestand nog niet gevaarlijk geacht. Toch werden maatregelen ter bestrijding van deze wel genomen. Twee minuten later, terwijl de hulpmaterialen reeds aangevoerd waren vertoonde zich plotseling een modderfontein en bleek de toestand hopeloos.”

Bron: Centrum voor Onderzoek Waterkeringen.

Opgesteld door P. van Dam, aangevuld en herzien J.A. Beijersbergen december 1981 (S-80.056)



Tussen zuivere wiskunde en wispelturige werkelijkheid

Wiskundige Professor Kees Vuik (numerieke analyse aan de TU Delft) is een bruggenbouwer bij uitstek. Hij houdt van de wiskundige logica, maar hij ziet ook graag dat zijn werk toegepast wordt. In praktijk betekent het dat hij methoden uit de wiskunde vertaalt naar toepassingen in de maritieme techniek, de seismiek, elektrotechniek of andere domeinen. Voor de wiskundige zijn het allemaal partiële differentiaalvergelijkingen.

Sets met vergelijkingen leiden soms wel tot miljoenen onbekenden, waar je met potlood en papier hulpeloos tegenover staat. Gelukkig zijn er numerieke methoden ontwikkeld waarmee de onbekenden stap voor stap benaderd worden. Iedere stap heet een iteratie, en het is de sport om het aantal iteraties zo klein mogelijk te maken, en de rekentijd praktisch haalbaar.

Vuik studeerde in 1982 af in de toegepaste wiskunde aan de TU Delft. Na een korte tijd bij het Philips Research Centre in Eindhoven en een promotietraject aan de Universiteit Utrecht keerde hij in 1988 terug naar Delft, waar hij zich ontwikkelde tot expert in iteratieve oplossingsmethoden in combinatie met krachtige computers. In 2007 werd Vuik benoemd tot hoogleraar numerieke analyse. Daarnaast is hij directeur van het Delft Institute for Computational Science and Engineering, en leidt hij het 4TU.AMI (Applied Mathematics Institute).

"Ik knutselde geen elektrische dingen in elkaar, maar ik ging wel met hamer en spijkers aan de slag. Op de middelbare school vond ik scheikunde erg leuk. Ik maakte sapjes van rode kool om te zien of het verkleurde als het zuur of basisch werd. Ook sloopte ik oude batterijen om er chloorgas mee op te wekken. Ooit nam ik van school een stukje natrium mee. Dat werd onder petroleum bewaard. Als je dat op water gooide dan ontplofte het. Tegenwoordig mag dat zeker niet meer, maar toen kon dat nog. Verder sleutelde ik aan brommers om te zien of ze harder konden lopen. Experimenteren deed ik dus wel, maar wetenschap was het zeker niet.

De middelbare school was voor mij een beetje een raar traject. Ik deed de eerste klas mavo, toen havo en toen naar het atheneum. Maar vanaf de eerste dag boeide de wiskunde mij enorm. Soms ben ik wat slordig, maar het exacte redeneren van 'als dit dan dat' vond ik geweldig. Ik was er goed in en dat gaf me vertrouwen en plezier erin. Dat is altijd zo gebleven. Ik vond de pure wiskunde ook mooi, maar dat leidt hooguit tot een publicatie en niemand doet er wat mee. Dat zat mij niet lekker. Ik wilde dat mijn werk gebruikt kon worden, of gebruikt zou gaan worden. Toen

ik moest kiezen tussen wiskunde of iets anders heb ik nog sterk getwijfeld. Natuurkunde heb ik serieus overwogen, totdat ik bij wiskunde kwam en de mensen daar zeiden: als je binnen de wiskundeopleiding extra fysicavakken meeneemt dan verschilt dat nauwelijks van de natuurkunde. Toen dacht ik: dan ik volg m'n hart en ga ik wiskunde doen."

Bruggen slaan

Toegepaste wiskunde was vanaf de eerste dag feest. De mix tussen de zuivere en mooie wiskunde, en tegelijkertijd met de voeten in de modder staan, dat blijft me boeien. Ik heb steeds geprobeerd de brug te slaan. Ik vind het leuk om dat vertaaltraject in te zetten, om de zuivere wiskunde en de wispelturige werkelijkheid met elkaar te verbinden.

Ook de mix met programmeren vond ik erg mooi. Dat is vaak de route waarlangs de wiskunde wordt toegepast. Je hebt een wiskundig model maar dat is te moeilijk om op te lossen, dus je gaat een algoritme schrijven om de computer het uit te laten rekenen. Dat levert bijna altijd benaderingen op. De kunst is dan om het mooie midden te vinden van een zo goed mogelijk resultaat, maar het moet wel betaalbaar blijven in termen van rekentijd en geheugenbeslag. Ik vond het leuk daarmee te werken. In het eerste jaar maakte ik simpele programmaatjes. Dat duurt eerst tien keer voordat het loopt, maar als het eenmaal draait dan voelt het heel krachtig dat je zo'n machine voor je kunt laten rekenen.

Sommige vakken waren theoretisch, en andere vakken, zoals partiële differentiaalvergelijkingen, vonden onmiddellijk toepassingen. Wat je vaak ziet is dat binnen de elektrotechniek en de natuurkunde al eerder heel complexe wiskunde gebruikt werd dan vanuit de wiskunde zelf. Ze hadden het gewoon nodig.

Iedere discipline heeft z'n eigen favoriete probleem. Bij elektrotechniek zijn dat de Maxwellvergelijkingen, bij natuurkunde is dat de Schrödingervergelijking, bij werktuigbouw de sterktevergelijkingen, bij maritieme techniek en luchtvaart- en ruimtevaarttechniek de Navier-Stokes vergelijkingen. De wiskunde verenigt dat allemaal. Partiële differentiaalvergelijkingen is één grote gereedschapskist waar al die vergelijkingen binnen passen. Je ziet dat we gereedschappen ontwikkelen die op verschillende gebieden toegepast kunnen worden."

Bewegende grenzen

Na mijn studie werkte ik bij Philips Natlab aan het etsen van halfgeleiderchips. Dat gebeurt nog steeds. Voor het maken van integrated circuits is een groot aantal processtappen nodig. Eén daarvan is om een bepaald patroon op een wafer, dat is een schijf zeer zuiver silicium, te krijgen. Dat gebeurde toen, en nu nog steeds, met een fotolaagje. Dat werd belicht, waarna het belichte deel werd weggewassen waardoor het silicium openlag voor behandeling. Dan ging het voor een bepaalde tijd in een bad met zuur dat het silicium oploste. Wiskundig gezien is dat een moeilijk proces. Aan de ene kant is het een diffusieproces, de deeltjes diffunderen in het zuur, maar aan de andere kant verandert ook het oppervlak omdat het niet vlak blijft, maar uitdiept. De uitdaging was het moving boundary probleem. Het probleem was dat het etsen alle kanten tegelijk opgaat, dus ook onder de afdeklaag. Daar moet je rekening mee houden, anders krijg je verkeerde contacten. Daar hebben wij een wiskundig model voor gemaakt, zodat we met de computer konden simuleren waar het randje kwam te liggen. Daar konden ze dan bij het ontwerp rekening mee houden."

Na een half jaar bij Philips Research Laboratories wilde Vuik terug naar het westen. Hij vond een promotieplek aan het Wiskundig en Mathematisch Instituut van de Universiteit Utrecht. Bij de



invulling van het onderzoek kreeg hij alle vrijheid, dus koos Vuik ervoor om het *moving boundary* probleem (Stefan probleem) waar hij bij Philips tegenaan was gelopen verder uit te diepen. Dat mondde uit in zijn promotie in 1988. Via Henk van de Vorst, die hij in Utrecht had leren kennen, kon Vuik daarna als universitair docent aan de slag bij de TU Delft.

Scheepsrompen

"Vanaf dag één kreeg ik veel vrijheid en kon ik mijn eigen onderzoekslijn uitzetten. Aan de ene kant zocht ik leuke en uitdagende wiskunde, en aan de andere kant nuttige toepassingen. Daar valt bijvoorbeeld de samenwerking met MARIN onder. Dat is één van de topinstituten in de maritieme wereld. Ze zijn erg goed in metingen met sleeptanks of in bassins van 30 meter diep, omringd door windmachines. Daarnaast hebben ze een sterke simulatiegroep die de prestaties van scheepsontwerpen doorrekent.

Je moet je voorstellen: een reder heeft bepaalde eisen ten aanzien van de motor, het laadvermogen en de snelheid van een schip. De contracten daarover zijn stevig. Als een werf er een paar procent naast zit kan een reder de boot weigeren. Dan heb je het over projecten van 100-200 miljoen euro. Overdimensioneren kan natuurlijk altijd, maar dan heb je jezelf te pakken. Scheepswerven is er dus veel aan gelegen dat hun ontwerp voldoet aan de eisen. Ingenieurs ontwerpen dan drie of vier rompvormen die er vaak op het oog hetzelfde uitzien. Die ontwerpen worden door MARIN doorgerekend om te bepalen welke rompvorm de opgegeven specificaties haalt. Marin had daar ongeveer een maand voor nodig.

Het streven was om die tijd terug te brengen naar een week. Dat betekent dat alles viermaal sneller moest.

Deels is dat rekentijd, maar eerst moet de rompvorm in een grid gepast worden. Ook die gridgeneratie kost tijd. Niet-samendrukbare Navier-Stokes vergelijkingen vergen veel rekentijd. Marin rekent de stroming rond de scheepsontwerpen uit en uiteindelijk, dat is dan mijn vakgebied, komt er een groot stelsel uit met heel veel vergelijkingen en heel veel onbekenden. Dat kunnen wel tien- tot honderd miljoen onbekenden zijn. Hun rekenmethode, waaraan ze veel verbeterd hebben, stamde uit de jaren 1970. Dat werkte wel, alleen hadden ze vijf- tot tienduizend iteraties nodig. Dat is fors.

Ik ben toen met hen in contact gekomen. Ik had een oplosmethode waarbij een deel van hun oplosmethode hergebruikt wordt, maar dan sneller. Zij rekenden vanaf een bepaalde oplosstap één stapje vooruit, en dan door naar de volgende. Onze methode neemt de hele geschiedenis van de berekening mee. Als ik al in een bepaalde richting gekeken heb of daar een goede oplossing in zit, en het werkte niet, dan doe ik dat niet nog een keer. Dan zoek ik het in een andere richting. Dat zelflerende effect is de kracht van onze methode. Die methode was onder wiskundigen al wel bekend, maar nog niet inzetbaar voor scheepsbouwers. En daarmee konden wij ze helpen: vanuit de zuivere wiskunde een werkende methode kiezen, en dan de vertaalslag maken naar hun vakgebied. Dat kan soms op hele kleine dingetjes vastlopen zoals het inbouwen van randvoorwaarden of stopcriteria. Zo hebben ze 5.000 iteraties terug kunnen brengen naar 300. En de tijdswinst was een factor vijf. Daar heb ik wel vrienden mee gemaakt.

Complexe beeldvorming

In 2002, 2003 kregen we een verzoek van Philips en Shell om Helmholtz golfvergelijkingen op te lossen. Philips gebruikte die voor de echoscopie en Shell in de seismiek. Als je ernaar kijkt, zien die vergelijking er bedrieglijk simpel uit. Ik dacht eerlijk gezegd niet dat ik daar vier jaar lang een promovendus op kon zetten. Maar de financiering was er, dus we zijn maar begonnen.

Dat was mijn grootste mischatting ooit, geloof ik. Wij begonnen met een literatuurstudie om te zien wat er al van bekend was. En al heel snel begreep ik: dit is moeilijk. Stel je voor, je stuurt een bepaalde frequentie geluid naar beneden, die bestaat uit golfjes. De richtlijn is dat je tien roosterpunten per golflengte nodig hebt. Door de frequentie te verhogen kun je meer details zien, en dat is ook de bedoeling. Maar als de frequentie verdubbelt moet je in elke richting tweemaal zoveel punten meenemen, dus achtmaal zoveel punten. Dat was het eerste schrikbeeld: dat loopt vrij vlot uit de hand.

Het tweede was: je ziet het meeste detail van dingen die extra versterkt worden door resonantie. Dat is fijn om details te kunnen zien, maar voor de oplosser ('solver') is dat funest want als je echt resonantie hebt kun je het niet oplossen omdat de theoretische vergelijkingen 'exploderen' alsof je iets door nul deelt. Je zit dus tegen de grens van resonantie aan. Dat is prettig voor het signaal, maar funest voor de oplosmethode.

Toen wij in 2003 begonnen hadden ze een methode waarbij een verdubbeling van de frequentie tot achtmaal zoveel punten leidde, maar het aantal iteraties om tot een oplossing te komen nam nog veel sneller toe. Bij de basisfrequentie duurde het drie iteraties om tot een oplossing te komen, bij de dubbele frequentie werd dat 30 iteraties, en na nog een verdubbeling had je 3.000 iteraties nodig. Dat werkte natuurlijk niet. We lazen toen in een tijdschrift over een methode die het probleem een stuk zou kunnen versnellen.

De promovendus die eraan werkte zat na een jaar met z'n handen in het haar. Toen besloten we de methode uit het artikel te gaan proberen. Ik heb er met pen en papier aan gerekend en ik dacht dat het zou kunnen werken. En inderdaad was er een verbetering. De PhD student, die uit

het buitenland kwam, werkte in de vakantie door terwijl ik en de andere promotor weg waren. Toen we terugkwamen zei hij: ik ben nu met complexe getallen gaan rekenen. Wij zaten alle twee naar adem te happen om te zeggen: dat moet je nooit doen! Want wie gaat er nu complexe getallen gebruiken als je het nog met reële getallen af kan doen? Bovendien kost het nog meer rekenwerk. Dus wij wilden net zeggen dat het een slecht idee was tot hij z'n resultaten liet zien. Dat was echt geweldig. We zeggen sindsdien: we moeten vaker met vakantie gaan. Daarvoor explodeerde het aantal iteraties met de verhoging van de frequentie, maar wat we toen bereikten was dat bij een verdubbeling van de frequentie het aantal iteraties slechts verdubbelde, en niet 30 keer zo groot werd.

Shell was er uiteraard heel blij mee, en de methode heeft daarna ook de wereld veroverd. Gedurende vijf of tien jaar gold de *Complex Shifted Laplace Preconditioner* als toonaangevende methode. Later zijn we pas gaan begrijpen wat er eigenlijk aan de hand was. Door complexe getallen te gebruiken hebben we een kunstmatige demping toegevoegd. In plaats van golven die maar eindeloos doorgaan, wat het echte probleem doet, had je golven die een stukje naar buiten gingen en dan uitdempten. Dat bleek de crux te zijn om het mooi op te kunnen lossen. Onze Shell vrienden en mensen van Civiele techniek hebben het gevoel dat ze die kunstmatige demping snappen. Maar dat is achteraf, het is begonnen als een ongelukje van een promovendus zonder begeleiding.

Energietransitie

Shell was met olie- en gasgerelateerd onderzoek altijd een grote geldschieter voor de TU Delft en voor ons onderzoek. Je ziet nu de energietransitie steeds belangrijker worden. We rekenen nu aan gekoppelde netwerken met voltages en stromen en de wetten van Kirchhoff. Daar komt toch weer een groot stelsel met vergelijkingen uit dat we proberen op te lossen en zo snel mogelijk te maken.

Er komen steeds meer kleine opwekkers in het net en voor ons is dat een mooie klus. Tennet vond 8.000 knopen al complex genoeg voor beschrijving van de hoogspanningsleidingen. Maar nu huishoudens zelf energie gaan opwekken, moet je ook het onderliggende distributienet meenemen. Maar dat red je niet met 8.000 knopen, dan worden het er 100.000 of een miljoen. Dat kon de solver van Tennet niet aan. We hebben laten zien dat wij het kunnen uitrekenen voor een miljoen of zelfs tienmiljoen bussen. Op een gegeven moment gaat dat z'n weg vinden in de elektrotechnische wereld. Daarin werken we veel samen met Professor Peter Palensky (EWI) in het programma Smart Energy Systems in the Built Environment om de energietransitie mogelijk te maken en de stabiliteit van het elektriciteitsnet van te toekomst te berekenen.

Doorbraak

Voor mij zijn de multigridmethoden een belangrijk hulpmiddel, en een doorbraak in de numerieke analyse. Voor die tijd was het zo dat als je vergelijkingen had met N onbekenden, dat dan de rekentijd toenam met N tot de derde macht. Dus had je twee keer meer onbekenden, dan betekende dat achtmaal zoveel werk. De uitdaging is om de rekentijd evenredig te laten toenemen met het aantal onbekenden. Met minder kan niet want je moet alle N onbekenden aanpassen. De multigridmethode, die uit het eind van de jaren '60 stamt, is in staat om dat voor een bepaalde klasse van problemen in een orde N bewerkingen te doen. Dat geldt voor ons als een Heilige Graal. Ander werk bouwt daarop voort, want de multigridmethode gold oorspronkelijk alleen voor de Laplace vergelijkingen. Dat is nu uitgebreid naar Helmholtzvergelijkingen en Maxwellvergelijkingen waardoor je het kunt toepassen op het hele scala van elektriciteitsvraagstukken, vloeistofproblemen, en seismiek."

PRIJSVRAAG 1948

Gevraagd wordt -wegens het groot belang met betrekking tot de bloedtransfusie- een verhandeling over het bloed, in het bijzonder met het oog op de ontdekking van Landsteiner (bloedgroepering) en de in 1939 gevolgde vondsten van Landsteiner, Wiener, Levine, Fisher e.a., die het rhesusprobleem aan de orde hebben gesteld. Dit vraagstuk dient theoretisch bestudeerd, met eigen experimenten (serologisch) toegelicht en aan de praktijk (erythroblastosis foetalis) te worden getoetst.

PRIJSVRAAG 1950

Voor openbare en particuliere werken (b.v. stadsuitbreiding, aanleg en verbetering van wegen en spoorwegen, beton) zijn grote hoeveelheden zand nodig van bepaalde kwaliteit.

Gevraagd wordt een Verhandeling, welke een overzicht geeft van

- 1. de hoeveelheden zand, welke in ons land in de naaste toekomst daartoe vereist zijn,*
- 2. de plaatsen, waar dit zand zal kunnen worden gewonnen, zonder het algemeen belang te schaden,*
- 3. de wijze, waarop deze zandwinning dient plaats te vinden,*
- 4. het kosten-vraagstuk.*

PRIJSVRAAG 1956

Wordt gevraagd een overzicht van de huidige stand der wetenschap ten aanzien van het oriënteringsvermogen bij vogels, alsmede van de richting, welke de onderzoekers zullen moeten volgen of inslaan om dit vraagstuk met de meeste kans op succes te benaderen en nader tot een oplossing te brengen.

PRIJSVRAAG 1960

De algemene veiligheid en het vlotte verloop van het rijdende verkeer, in het bijzonder binnen een bebouwde kom, zouden aanmerkelijk worden verhoogd, indien aan dit verkeer alleen recht-doorgaan en rechts-afslaan zou zijn toegestaan.

Gevraagd wordt, onder deze voorwaarde, een goed doordacht verkeersplan te ontwerpen en zijn consequenties na te gaan voor een stadsdeel of stad van ca. 100.000 inwoners; gedacht wordt b.v. aan Rotterdam be-oosten het spoorwegviadukt of Delft. Toevoeging van een duidelijke schetskaart wordt nodig geacht.



Dieper denken dan de huid

Flora de Waard-van der Spek (1962) studeerde geneeskunde aan de Erasmus Universiteit in Rotterdam. Aan diezelfde universiteit promoveerde ze ook, terwijl ze aan het Erasmus Medisch Centrum haar opleiding tot dermatoloog volgde. Ze specialiseerde zich verder in de kinder-dermatologie.

Als onderzoeker, nog altijd in Rotterdam, richtte ze zich op huidaandoeningen bij kinderen. Ze publiceerde meer dan honderd artikelen in zowel internationale als Nederlandstalige tijdschriften. Het mede door haar geredigeerde Handboek Kinderdermatologie is in Nederland het standaardnaslagwerk op het vakgebied. Van 2000 tot 2013 was ze onderwijscoördinator voor de dermatologische vakken. Tegelijkertijd bleef ze werkzaam als dermatoloog en kinderdermatoloog aan het Erasmus MC.

Sinds 2013 is ze als fulltime dermatoloog en kinderdermatoloog verbonden aan het Franciscus Gasthuis & Vlietland (Rotterdam en Schiedam). Ze blijft internationaal publiceren en leidt een werkgroep van de EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*). Daarnaast is ze voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Kinderdermatologie en board member van de *European Society for Pediatric Dermatology*.

"Mijn fascinatie voor het vak heeft een geschiedenis. Op de middelbare school was ik, begin tachtiger jaren, een meisje dat een zwaar b-pakket nam. Dat wil zeggen wiskunde-I, wiskunde-II, natuurkunde, scheikunde, omdat ik dat leuk vond, omdat dat het me lag en omdat wiskunde met name me na aan het hart lag.

Aanvankelijk wilde ik wiskunde studeren en misschien wel het onderwijs in. Dat zit allebei een beetje in mijn bloed. Maar tegen het einde van de examens gebeurde er een aantal dingen in mijn nauwe omgeving waardoor ik dacht dat ik ook iets anders fijn zou vinden, namelijk mensen beter te maken of in ieder geval zich beter te laten voelen. Zo kwam geneeskunde er als optie bij. Als tweede keus had ik wiskunde aan de TU Delft. Gelukkig lootte ik in voor geneeskunde, zodat ik in Rotterdam, aan de Erasmus Universiteit kon beginnen.

Als je dan bijna klaar bent, dan ben je er nog niet, want dan is de vraag: wat nu verder met mijn artsloopbaan? Ik had in de loop van de jaren heel veel liefde voor zieke kinderen ontwikkeld en dacht dat kinderarts wel een mooi beroep zou zijn. Aan het eind van die opleiding mochten we nog een keuze-coschap volgen en toen dacht ik: dan ga ik kinderdermatologie doen. Ik had namelijk bij de kindergeneeskunde veel kinderen gezien met vlekjes en plekjes. Vandaar dat keuze-coschap.

Wegwerpluiers

Ik kwam binnen in het oude Sophia Kinderziekenhuis aan de Gordelweg in Rotterdam bij dokter Oranje, een enorm enthousiaste man met veel passie voor zijn vak. Ik heb toen in een paar weken veel gezien en de dermatologie vanuit een heel andere hoek leren kennen. Uiteindelijk ben ik daar bij een onderzoek betrokken geraakt.

In die periode waren de wegwerpluiers in opkomst. Dat was echt een heel bijzondere gebeurtenis. De mensen die dat niet gewend waren, wilden graag weten hoe dat voor babybiljetjes uitpakte. We hebben toen een onderzoek opgezet, waarbij een groot aantal kinderen en hun moeders betrokken werden. De moeders lieten hun kinderen verschillende luiers dragen. De betrokken arts-onderzoekers wisten niet welke luier het kind droeg.

Vervolgens hebben we wekenlang de biljetjes van de baby's gescoord volgens een gestandaardiseerd systeem, om te zien of er wel of niet sprake was van luierdermatitis, irritatie in het luiergebied. De uitkomst was dat die wegwerpluiers inderdaad minder irritaties gaven dan de katoenen luiers. Ik ben als onderzoeker echt in de luiers gestart, zoals veel mensen dat doen in hun leven. Gelukkig ben ik daarna de luiers ontgroeid.

Een vak apart

Na dat arts-assistentenschap ben ik de opleiding dermatologie gaan doen in het Erasmus MC, toen heette dat nog het Dijkzigt Ziekenhuis. Toen ik klaar was, kon ik daar ook blijven, als staflid. Jarenlang ben ik er *chef de clinique* geweest. Ik was verantwoordelijk voor de klinische zorg voor volwassen patiënten met ernstige huidaandoeningen. Al die jaren ben ik ook de kinderdermatologie een warm hart blijven toegedragen. Ik was in de gelegenheid om dat te blijven doen, dus ik had er kinderdermatologie en volwassenen dermatologie naast elkaar.

Kinderdermatologie is een vak apart. Als je veel hebt gezien, merk je toch dat zich daar een ander palet aan huidaandoeningen presenteert dan bij volwassenen. Je hebt ook andere behandelopties dan bij volwassenen. En je hebt te maken met kinderen. Dat vergt een bijzondere manier van communiceren, van onderzoeken, van zorgen dat ze zich op het gemak voelen. En dan heb je vanzelfsprekend de ouders erbij, opa's en oma's en allerlei andere mensen die een mening hebben over wat het kind mankeert. Dat maakt het vak heel boeiend en behoorlijk gevarieerd.

Verder kun je aan de huid veel dingen lezen die iets zeggen over een aandoening die niet alleen de huid betreft. Dat is ook een boeiend onderdeel vind ik van het vak. Zo zijn er ook huidplekjes bij hele jonge kinderen die quasi-onschuldig lijken, maar die een signaal kunnen zijn van iets anders, iets groters, iets belangrijkers, waarvan het ook heel belangrijk is om dat op tijd te onderkennen, zodat je als dat nodig is tijdig adviezen kunt geven en maatregelen kunt nemen.

Neem bijvoorbeeld lichtbruine vlekjes, koffiemelkvlekjes. Als je er daar twee of drie van hebt, dan is dat meestal geen enkel probleem. Maar als een kind zes of meer koffievlekjes heeft, dan kan dat een signaal zijn voor een aandoening waarbij naast de huidafwijking ook ontwikkelingsstoornissen optreden en ook afwijkingen elders in het lichaam kunnen ontstaan. Dat is wel fijn om tijdig te herkennen. Dat maakt het soms niet anders, maar als je het goed begrijpt, kun je erop anticiperen en de ouders begeleiden opdat het kind zich zo goed mogelijk kan ontplooiën.

Huidafwijkingen

Er zijn veel verschillende soorten huidafwijkingen, zoals eczeem en psoriasis, maar ook auto-immuunaandoeningen, blaaraandoeningen, infecties, verschillende huidaandoeningen veroorzaakt door bacteriën, virussen en parasieten. Kwaadaardige aandoeningen zie je vooral op de volwassen leeftijd, maar ook bij kinderen kan dat voorkomen. Er zijn erfelijke aandoeningen die signalen aan de huid kunnen doorgeven maar er zijn nog veel meer oorzaken.

Dat is wat je waarneemt, dat is puur het somatische. De huid is het eerste wat je van iemand ziet. Het heeft veel impact als daar iets zichtbaar is dat anders is dan bij een ander. Neem een onschuldige wijnvlek op een wang, die medisch gezien niet zo belangrijk is. Maar bij een kind kan een grote zichtbare plek enorme impact hebben op zijn welbevinden, op zijn sociale contacten, op zijn emotionele ontwikkeling.

Bij dermatologie spelen ook psychische, emotionele en sociale factoren een rol waar je oog voor moet hebben. Je moet laten merken dat je begrijpt dat het niet alleen die vlek is die je ziet, maar dat daar meer achter kan zitten. Je moet denk ik dieper denken dan de huid. Dan pas kun je iemand helpen.

Promotie

Mijn promotie was bij dokter Oranje, die de eerste hoogleraar kinderdermatologie van Nederland was. Het ging over methoden van pijnreductie bij zowel diagnostische als therapeutische procedures in de kinderdermatologie. En dat klinkt heel abstract wellicht. Maar voor kinderen, hoe klein ze ook zijn, is het ervaren van pijn heel belangrijk. Dat kan veel consequenties hebben op de langere termijn, ook bij kortdurende pijnprikkels. Uit onderzoek is gebleken dat het heel belangrijk is om bij alles wat je doet op een goede manier met kinderen om te gaan.

Vanuit dat idee is mijn proefschrift ontstaan. Voor het eerste deel heb ik verschillende pijnlijke dermatologische ingrepen uitgevoerd met het gebruik van een toverzalfje, eigenlijk een verdoovingscrème. Doel was te kijken of dat voldoende pijnverlichting gaf, zodat de ingreep door de kinderen niet als pijnlijk of traumatisch werd ervaren.

Het tweede deel ging over allergieën. Bij hele jonge kinderen met eczeem en mogelijke voedingsallergie kun je testjes doen om dat na te kijken. Dat zijn vaak priktestjes. Dokter Oranje was een huidplaktest aan het ontwikkelen, met verse voeding om te kijken of dat ook een reactie kon uitlokken vergelijkbaar met een priktestje. Dus dat heb ik systematisch onderzocht. Toen bleek dat bij hele jonge kinderen tot vier jaar met eczeem die huidplaktest heel betrouwbaar was. Je plakte voedingsmiddelen zoals ze worden genuttigd – gekookt ei, koemelk – op de rug en binnen twintig minuten zag je galbultjes ontwikkelen als een kind daar allergisch voor was.

Inmiddels zie ik steeds meer mensen over dergelijke plakproeven publiceren. Het is leuk om aan het begin te hebben gestaan van zo'n proces, waarna de methode uiteindelijk wordt overgenomen. Hij wordt tegenwoordig klinisch meer toegepast, ook elders in Europa.

Zwarte henna

In de loop van de tijd ben ik ook contactallergie gaan onderzoeken, bijvoorbeeld allergie voor nikkel of rubber. Daardoor krijg je vaak geen galbultjes binnen een paar minuten, maar een eczeem. Dat kun je ook met plakproeven bestuderen, maar die moet je dan niet na twintig, dertig minuten aflezen, maar na twee, drie dagen. Op dat gebied hebben we met collega's uit het veld uit Europa verschillende publicaties uitgebracht in *Pediatric Allergy and Immunology*.

Een belangrijk stuk van het omgaan met die allergie vind ik mensen bewust maken van het probleem, uitleg geven over de risico's en hopen dat door maatregelen te nemen vanaf jonge leeftijd de narigheid op oudere leeftijd kan worden beperkt of misschien wel voorkomen kan worden.

Een simpel voorbeeld. Als volwassenen of kinderen op vakantie zijn, vinden ze het soms leuk van die tijdelijke tattoos aan te laten brengen van zwarte henna. Dat is enorm risicovol voor de mogelijke ontwikkeling van een allergie. In zwarte henna zit paraphenylenediamine, waarvoor je heel allergisch kunt worden. Dat kan zeer ernstige reacties geven, tot blaren aan toe, waaraan je uiteindelijk zelfs littekens kunt overhouden. Plus dat je je hele leven lang vervolgens allergisch bent voor dat stofje. Daar raak je niet meer vanaf. En als je dan op een gegeven moment je haar eens leuk wilt kleuren of zwarte verf wilt gebruiken of iets dergelijks, zoals bepaalde cosmetica, dan kun je dus heftige reacties ontwikkelen.

De oorzaak is immunologisch. Dat heeft met afweercellen te maken, met T-cellen. Als een bepaald stofje door de huid heen gaat, komt het op een gegeven moment T-cellen tegen en die kunnen zich vervolgens ontwikkelen tot memory-cellen, die zich dat allergeen herinneren bij een volgend contact van die stof met de huid. Op dat moment lokken ze een ontstekingsreactie uit. Daar gaan een paar dagen overheen, vandaar dat het een vertraagd type allergie is.

Eczeem, astma, hooikoorts

We zijn van plan ons in de toekomst iets meer op preventie te richten en op contactallergie bij mensen met atopisch eczeem. Dat is een vorm van eczeem waarbij de belangrijkste oorzaak de erfelijke aanleg is. Dezelfde erfelijke aanleg die eczeem kan veroorzaken, kan ook leiden tot astma en/of hooikoorts. Heel veel kinderen hebben last van eczeem. Ouders willen graag van mij de oorzaak van het eczeem weten. Eigenlijk vragen ze meer: waar is mijn kind allergisch voor? Want in de volksmond is een allergie vaak hetzelfde als een eczeem.

Wanneer ik aan een moeder de vraag stel waarvoor ze komen, dan wordt er gezegd: ik kom voor de allergie van mijn kind. En dan vraag ik: wat bedoelt u precies? Die jeukende plekken en schilferingen, zegt men dan, die allergie. Maar het is niet per se een allergie. Het is een eczeembeeld en daar kan in sommige gevallen een allergie bij komen. Dat moet je goed leren onderscheiden.

Wanneer het past bij een atopisch eczeem, dan vraag ik: komen in de familie mensen voor met eczeem of met astma of met hooikoorts. Heel vaak is het antwoord van de ouders: mijn broer had eczeem of mijn tante had astma. Vervolgens leg ik uit dat erfelijke aanleg de belangrijkste oorzaak is voor deze vorm van eczeem. Dat zit in je genen, dat zit in je DNA. Het is belangrijk om goed uit te leggen dat het een chronische aandoening is, zodat mensen weten wat ze kunnen verwachten.

Handboek

Ik zie op het spreekuur veel kinderen met eczeem, maar ook met andere huidaandoeningen, omdat ik verwijzingen krijg van dermatologen, en ook van jeugdartsen en van kinderartsen. Dat komt omdat ik heel veel onderwijs heb verzorgd en symposia heb georganiseerd. Daarnaast heb ik gedurende twintig jaar jaarlijks een cursus kinderdermatologie gegeven en nu organiseer ik jaarlijks een symposium Kinderdermatologie, waarbij ik het belang van samenwerken tussen mensen die de zorg hebben voor kinderen met een huidaandoening wil blijven benadrukken. We hebben een keer in Rotterdam een internationaal, Europees congres gehouden. En we hebben het handboek kinderdermatologie uitgegeven.

Dat handboek is geschreven vanuit de praktijk. Mijn collega Oranje heeft eerst een compactere versie gemaakt, omdat er behoefte was om in de spreekkamer een naslagwerk op tafel te hebben, met praktische handreikingen. De tweede druk is twee keer zo dik geworden, maar ook weer vanuit de praktische benadering geschreven: wat is de vraag, wat moet ik doen, wat is het stappenplan als ik dat of dat tegenkom?

Tijd nemen

In de setting waar ik nu werk kan ik het klinische vak breed uitoefenen, met speciale kinder-dermatologiesprekuren, die ik heb ingevoerd, om de tijd en de ruimte te bieden die kinderen verdienen. Als je een kind wilt onderzoeken of motiveren om iets te doen dat-ie misschien niet zo leuk vindt, bijvoorbeeld een zalf smeren of iets dergelijks, dan neemt dat tijd. Je moet eerst vertrouwen winnen van het kind. Ik spreek bij voorkeur, ook al zijn ze heel klein, met de kinderen. Het kost vaak toch even tijd om ze aan het praten te krijgen en daar gaat het uiteindelijk om, want je kunt ze pas helpen, als je weet waar zij tegenaan lopen.

Elke leeftijd heeft zijn eigen problemen, dus ook zijn eigen manier van benaderen. Je moet op het niveau van het kind spreken, want anders win je ze niet voor je. Kleine kinderen moet je anders benaderen dan pubers.

Ik had eens een jongetje van twaalf met een akelig probleem in een nogal gevoelig gebied. De manier waarop hij reageerde, of beter gezegd niet reageerde, baarde mij zorgen. Zijn moeder was erbij. Het probleem was dusdanig dat het wel eens een hele vervelende oorzaak kon hebben en ik vond het belangrijk om die boven water te krijgen. Maar als ik daar te snel of te direct op in ga, ben ik bang dat hij helemaal niets meer gaat zeggen.

Diagnose stellen

Dus ik probeerde met die jongen te praten: hoe kan dat nou dat je die plekjes daar hebt gekregen op die vervelende plaats? Hij ontweek me eigenlijk in zijn antwoorden en zijn moeder werd wanhopig. En ik zei vervolgens tegen die jongen: weet je, het is echt heel naar en misschien zijn er wel dingen die je niet zo graag wilt zeggen, maar je hebt een hele lieve moeder en je mag alles tegen je moeder zeggen als er wat is. Je hoeft het tegen mij niet te vertellen, maar als er wat is, mag je altijd naar mij toekomen.

Toen ik bezig was met de volgende patiënt, kwam de assistente naar mij toe en zei: dokter De Waard, die jongeman van daarnet is teruggekomen, hij is een beetje verdrietig. Zo heeft hij dan toch het hele verhaal verteld, waardoor ik hem naar de juiste mensen kon verwijzen om hem verder te helpen en om uiteindelijk bij de juiste instanties terecht te laten komen om ervoor te zorgen dat het zich niet meer zou kunnen gaan voordoen. Dat soort zaken vind ik belangrijk. Maar daar is tijd voor nodig.

Het stellen van de diagnose is in veel gevallen niet zo moeilijk. Maar vervolgens komt de vraag hoe daarmee om te gaan: waarom is dit verschijnsel bij die persoon ontstaan? En hoe kan ik maken dat het beter zal gaan? Dat vind ik dus de uitdaging van het vak. Van het vak dermatologie, maar vooral ook van het vak van dokter."



Fun to watch molecules at work

One could say that Professor Claire Wyman brought the scanning force microscopy to Holland, at least the application of this technique to bio molecules. The other alternative at that time was electron microscopy, which wasn't really suited for studying protein-DNA complexes.

Before coming to Holland in 1995, Claire Wyman had done her PhD in Molecular Biology with Elizabeth Blackburn at the University of California at Berkeley. During her postdoc, she worked with electron microscopy to study protein structures involved in DNA replication. She spent many fine sunny days in the basement, discovering that studying proteins by electron microscopy is tedious, and it often doesn't work. She was introduced to Dr Carlos Bustamante at the University of Oregon who was working with the newly developed technique of scanning force microscopy (SFM). Visiting his lab, she found out that SFM worked much better for imaging protein-DNA complexes.

After following her husband to the Netherlands, Wyman has set up the Centre for Scanning Force Microscopy of Biological Nanomachines, which attracted researchers from Leiden, Utrecht, Amsterdam and Twente for collaborative projects at the Erasmus Medical Centre in Rotterdam.

In 2006 she received a Vici award from NWO to expand her work, applying novel microscopy and molecular manipulation tools, into new directions. In 2008 Wyman was appointed Professor of Molecular Radiation Biology, and she is also the academic director of the Nanobiology bachelor study, a joint programme between TU Delft and Erasmus MC. Since 2016, Wyman is Medical Delta Professor with a joint appointment in the department of Bionanoscience at the TU Delft Faculty of Applied Sciences. Recently, she has combined scanning force microscopy with fluorescent microscopy in an attempt not only to see the 'stuff', but also the processes in which it engages.

"I think all children experiment. That's what they do, and I don't think I was different from other children in that sense. You know, I like animals and bugs. I was always watching them and paying attention to the weather and other things trying to find patterns. I guess that's more observation than experiment.

In high school I liked science classes and I actually was an assistant for a chemistry teacher. I didn't like other classes, and I was a good student. So, the study adviser said, okay, you don't have to take the other courses, but you have to do something during the day. I helped the chemistry teacher set up the things that we used for experiments in the lab, like making the solutions that were used in the chemistry course.

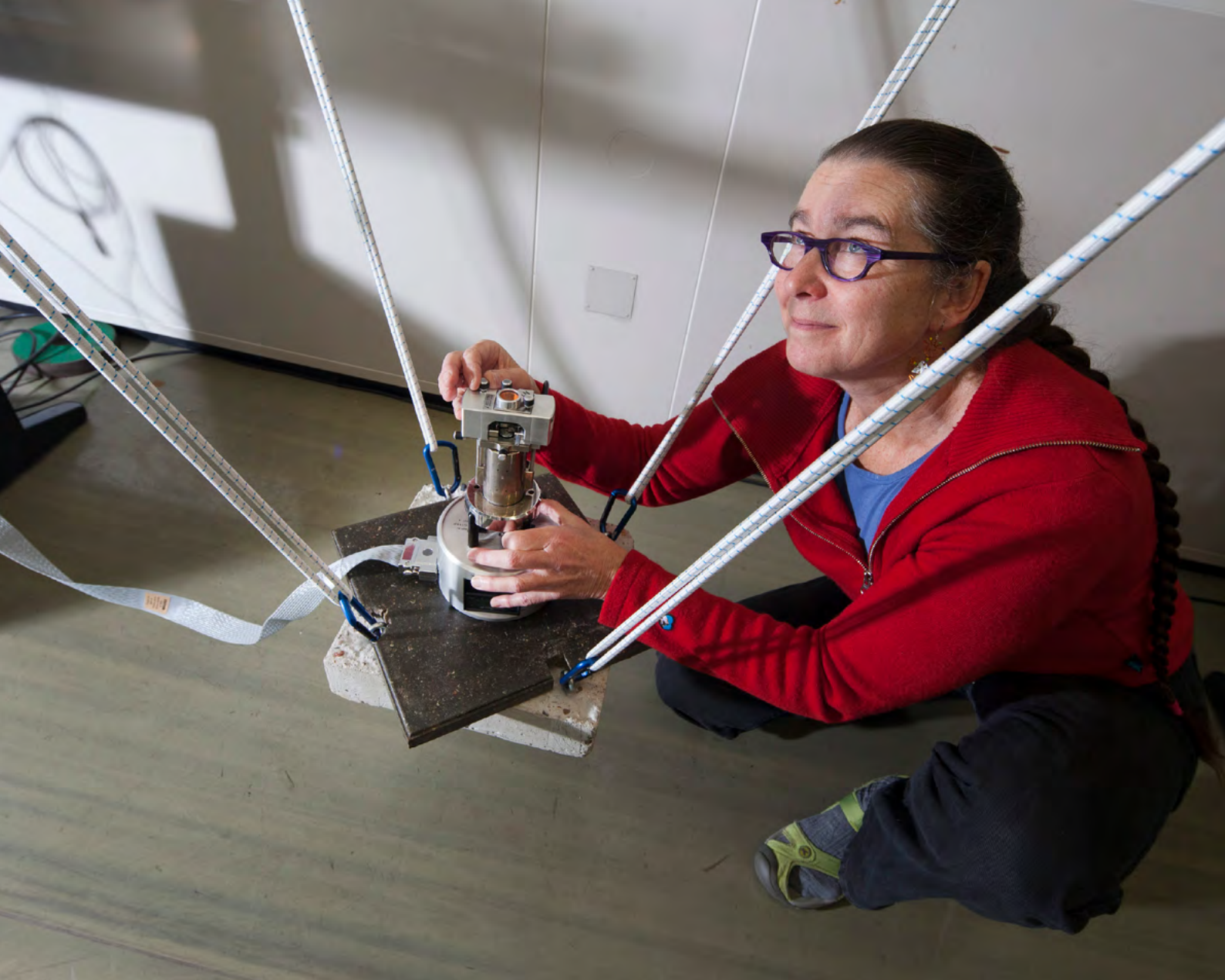
I really didn't want to be a scientist

I started out in the university with the idea of following a practical course of study, getting a job quickly. But I had worked in a chemistry lab, and so I had extra credits in chemistry. And I found out that for the practical study, those credits didn't count. I started studying chemistry at the university because then I could skip a year. I liked chemistry but I really didn't want to be a scientist. The people I knew who worked in research labs, it was very foreign to me. No one in my family did that kind of thing. It seemed very strange. However, I got a job to earn money, washing glassware. Being in an actual research group, in addition to washing glassware, they let me do experiments. That was a lot of fun. And the people there were interesting, and they showed me a side of science that I never knew. For instance, when I was taking biochemistry, we were learning about the citric acid-cycle. How organisms get energy from chemicals. How you get ATP (Adenosinetriphosphate) eventually from this cycle of chemical reactions. That was something that I had to memorise as a student. But the graduate student I worked with in the lab asked me: how do you think they figured that out? That was a great question. I said: I have no idea. The people in the lab, the students and the professor, were trying to figure out things that nobody knew. So that was my motivation to go into research in experimental science."

Pantoffeldiertjes

At the time I was a graduate student, it was possible to modify the genome of organisms relatively precisely. You could change a gene and then study its function. By changing it this way, what happens to the cell or this animal or plant? And I ended up working on an organism that has a very strange genetic system. That was a big challenge because that organism you could not easily genetically modify. But it naturally modified its own genome in very strange ways. We had to take a step back and figure out why does it do this bizarre thing. The organism we worked on is called *Tetrahymena*, in Dutch: pantoffeldiertjes. They're single cell organisms, but they're very big cells and they have their normal genome like we do, organised copied and stored neatly. And what they do to live is that they take that genome and they cut it up into many, many, many pieces. They throw away most of it, and they multiply the rest. They have this shattered multiplied genome that they use and the other one that they keep for passing on to the next generation kind of like we have eggs and sperm. Eggs and sperm are kept pristine, so tetrahymena keeps one copy of the genome as the pristine copy and the rest of it is cut up, messed up and used in pieces. That wasn't understood, and because of that process, and other peculiar genetics of that organism it was not possible to experimentally modify its genome. The project I had was to try and understand one step in this messing up its genome and maybe turn that into a tool to modify it experimentally, in a controlled way to study.

In my PhD work we were looking at the DNA sequence to try to infer what happened in the cutting and pasting that the cells did. I did a lot of DNA sequencing and in the end was sort of done with that. You can run a lot of these electrophoresis gels, and you can get a lot of sequence strings. From that data you could get some information on how the sequences changed. But then the question was: the process we were inferring that changed the DNA sequence - how does that work? It happens because proteins do work on DNA. That, to me, was very curious. How do they



do that? How does that work? There were people I knew who were studying similar questions, on DNA replication, how is DNA copied, how is DNA rearranged, by isolating enzyme that do that, and making pieces of DNA that have the right sequence to undergo the replication rearrangement, and mixing them together. This was trying to build up the working machinery, and then looking at what comes out by electron microscopy.

Scanning Force Microscopy

The thing with electron microscopy is that it takes a lot of time and it doesn't often work. The microscope works fine, making the samples is very tricky. You have a small amount of material and you have to see and contrast, what you can see, comes from electron density. In order to see bio-molecules the way we were preparing them, you had to coat them with something that is electron dense, metal. The process of preparing the samples and getting them coated with metal is very tricky. Basically, you shoot metal at the side of something and if what you are shooting at is very short, a couple of nanometres high, the chance you hit is not good. The difference between getting good contrast and getting bad contrast depends too much on luck. So many samples don't work. That's fine. That's the way experimental science goes. Many things don't

work. It takes a day to make a sample. You can say if it fails, you go back and set up your experiment three days later. And the instruments are in a dark room in the basement. So I've spent many lovely days in the dark room in the basement.

Scanning Force Microscopy on the other hand has a couple of advantages. It gives 3D information, so you don't get a 2D projection of your sample, but you get 3D information. You know more about the size and shape of things directly. And the other big difference is that it takes just two minutes to make a sample. And the success rate is maybe not higher, but who cares? You can make another sample right away, maybe ten samples, and one of them will work. You collect data today. And also, the images are by nature digital. The data is quantitated to begin with. But the electron microscope images we used have to be digitized. And then measure aspects of them. The fact is that scanning force microscope gives 3D information and you don't need the metal shadow. In SFM the image is made by a needle that moves over the surface and goes up and down. You don't have to add anything extra. It removes a step and you get more direct information."

Setting up the Centre

I was doing this kind of imaging experiments and it was clear that you could apply this technique to many processes in the field of proteins doing work on DNA.

I knew a couple of people in Holland, and I was getting quite a few labs interested: Utrecht, Leiden, Amsterdam, Twente, where they made instruments like this in the group of Jan Greve. They were pioneers in inventing these kinds of instruments. It was clear that this could be applied to many different fields. So with the support of different research groups, we were able to apply for purchasing an instrument and collaborate with a lot of people to study several DNA processing reactions. So that became the Centre for Scanning Force Microscopy. When we started, we had one instrument, we have three now.

At Erasmus the department of molecular genetics has focused on DNA repair for a long time. A lot has been established about how cells respond to various levels of damage, and what the consequences are, how you can observe that in microscopy experiments. What is different is that we see individual proteins, how they form working machines on DNA.

We're studying this protein BRCA2, which is a very large protein and it has a couple of very well-defined biochemical functions. But there are many parts of the protein that we don't exactly know what its biochemical functions are at any given time. Does it need to touch DNA, does it need to change shape, and does it need to act with some other protein? What is the order of events of those things? So, we're making modifications in the protein and purify those modified versions, and then we look at them with the scanning force microscope and also test the biochemical activity. We discovered something interesting about the shape of that protein and it changes shape when it binds to partner proteins or DNA, which we can see in the scanning force microscope. Then if we change a part, does it still change shape? Or does it change shape more? We can make that same change in BRCA2 protein in cells and see for instance if it moves faster or slower, if the cells are still healthy or sick because the protein does not work right? One of the motivations for our project is to try to see if any of the protein variants affect the behaviours we see and the way BRCA2 works. This may relate to changes in the BRCA2 protein in people, some of these changes in BRCA2 we know cause an increased risk of getting cancer.

But other changes in the protein we don't know if they are important or not. So our work will find new things BRCA2 can do and if these are changed in specific variants. Then maybe we say more about whether a specific variation is dangerous or not. I don't know if that will work out, but then we never do.

Movement matters

Looking ahead, I think that live-cell imaging is really important, and the ability to analyse the movement and function of proteins together in cells, even for more than one protein at the time. In a cell there is a whole bunch of different stuff bouncing around. And how it gets to work at the right place is not magic. It's just physics. Meaning we should be able to provide quantitative descriptions based on simple principles. Things bounce around and stick to something or not. And we all live or die because that results in a lot of very defined processes. The question is: what makes that work? It works because something happens slightly faster or slower than it used to. Something changes shape for a certain period of time that allows the next thing to happen. If we can start to put that together, I think we will get a much more coherent view of biology. The expansion of molecular biology has been dedicated to identifying components, identifying the stuff. We can sequence the genome; we can find out what all the stuff is. But we have to start looking at the process. Part of that is the experiments that I can do, but it's a big question for the future: how do you start looking at the process and not the stuff? The experiment that is doable on the horizon is to be able to follow the behaviour of multiple components in a specific place where you know they're going to do something.

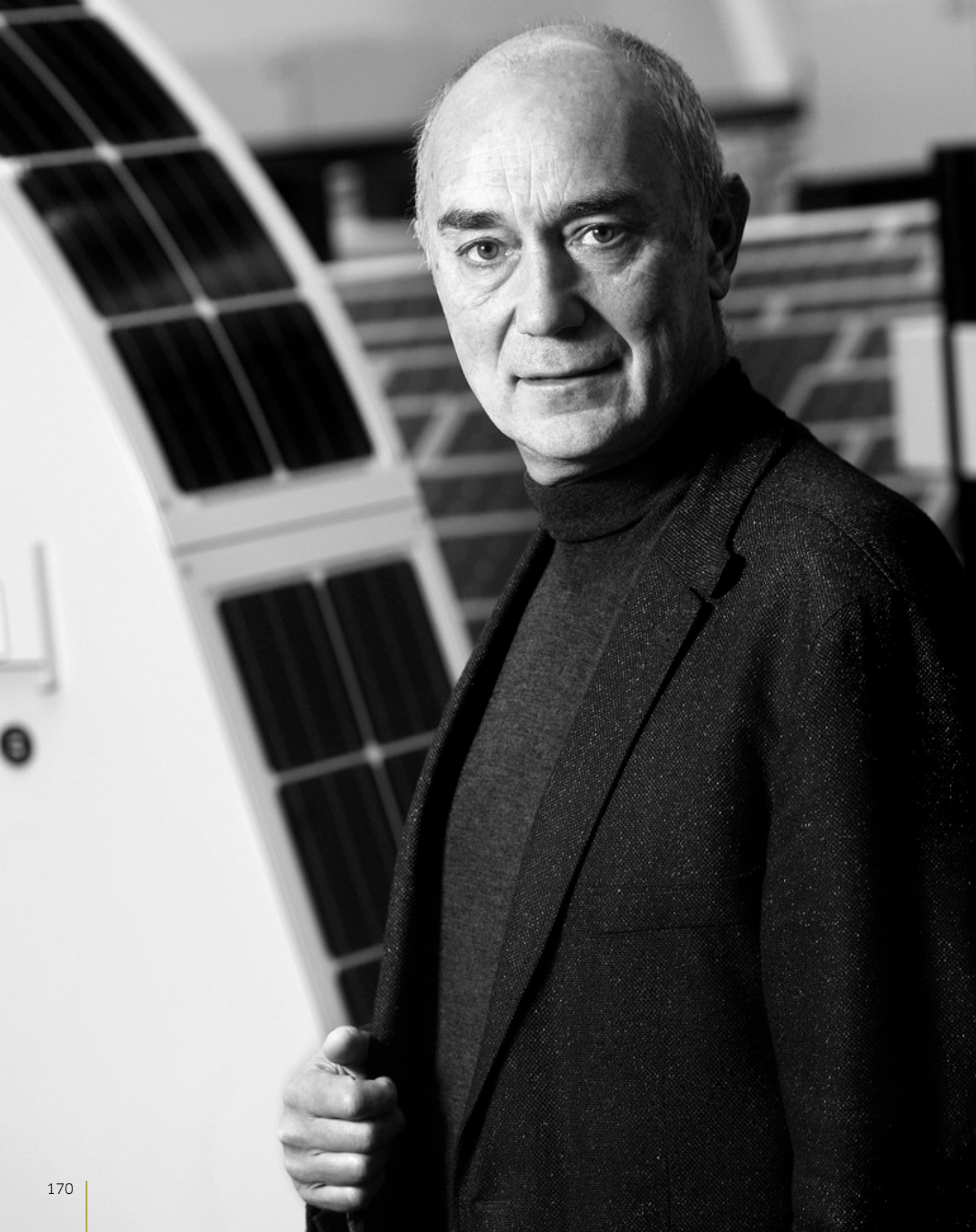
The other thing that goes along with that is capability of computation, both for collecting and analysing the data. We want to be able to collect terabytes of data, and extract useful information out of it in terms of physical concepts and processes. For instance, the analysis we do converts moving spots from a movie, into diffusion coefficients and binding affinities and structural changes. To do that, you need molecular modelling and molecular dynamics and all kinds of computational skills added to that.

Super exciting stuff

In my lifetime, the ability to sequence DNA easily was a huge breakthrough. And less appreciated and actually the crux of the problem was not the ability to sequence the DNA but how to analyse the data. The application of computer science to analysing what is now called big data, or biological data, was a huge event.

I like looking at things, so if I can see them better, then I think that's a great thing. Super resolution optical imaging has been a fantastic breakthrough. Cryo- electron microscopy is another breakthrough. It allows making 3D models of really complex things like many proteins working together. Think of tens of proteins assembling into something functional.

In my opinion, the techniques that applied single-molecule manipulation to biology are a breakthrough as well. Optical tweezers, magnetic tweezers and everything that has come from that added a quantitative physical understanding of biological processes that did not exist before. Richer information revealed the stochastic nature of the processes, which in some cases is what is important. Systems can be sometimes on and sometimes off. They switch in this stochastic nature, rather than behaving like a very deterministic thing. To me that was super exciting. It's also just fun to see how molecules work."



Een elegante vorm van energie voor de hele wereld

Miro Zeman (Bratislava, Slowakije, 1957) studeerde materiaalkunde aan de Technische Universiteit van Bratislava. Aan diezelfde universiteit promoveerde hij in 1989 op de toepassing van amorf silicium voor elektronica. In datzelfde jaar kreeg hij een aanstelling aan de Technische Universiteit Delft en ging zich bezighouden met zonnecellen op basis van hetzelfde materiaal. Aan die overstap lag een hele keten van toevalligheden ten grondslag, die begon toen hij tien jaar oud was. Van die toevalligheden heeft hij handig gebruik gemaakt, zegt hij zelf.

Meer nog dan door wetenschappelijke nieuwsgierigheid werd hij gedreven door de gedachte dat zonne-energie de wereld kon veranderen en dat hij daaraan een bijdrage kon leveren. De groep waar hij deel van uitmaakte en later leiding aan gaf, won aan reputatie en was op een gegeven moment zelfs de houder van het wereldrecord voor meest efficiënte zonnecel. In 2009 werd Zeman benoemd tot hoogleraar. Hij heeft meer dan driehonderd wetenschappelijke publicaties op zijn naam staan en tientallen presentaties gehouden op internationale conferenties. En hij is nog lang niet klaar, want de revolutie van zonne-energie is nog niet voorbij.

In zijn thuisland Slowakije draagt hij daaraan bij via de door hemzelf samen met een aantal vrienden van het gymnasium opgerichte *Slovak Renewable Energy Agency*. Die organisatie probeert zonne-energie onder de aandacht te brengen, via het onderwijs, maar ook door proefprojecten te realiseren. Want onderzoek is leuk, maar de wereld veranderen is fantastisch.

“Toen ik tien jaar oud was hebben mijn ouders me naar een basisschool gestuurd waar je Engels leerde. Dat is waarschijnlijk de beste beslissing geweest die ze voor me genomen hebben. Dat ik later Engels kon spreken heeft namelijk bepaald hoe ik in mijn leven sta. In het toenmalige Tsjechoslowakije leerde je naast het Slowaaks ook Russisch. Maar mijn ouders beseften dat je met verschillende talen meer bereiken kunt. Engels hadden we iedere dag, dus niet als iets exotisch erbij. De lerares was ook echt een Engelse dame. Dat was heel bijzonder.

De klasselerares heeft mijn interesse voor wiskunde en natuurkunde gewekt. Dat was haar specialisatie. Op het gymnasium koos ik opnieuw voor wiskunde en natuurkunde. In 1976 ging ik naar de technische universiteit van Bratislava om elektrotechniek te studeren. Toen ik cum laude afgestudeerd was op materialen voor elektrotechniek ben ik bij een bedrijf in Bratislava gaan werken dat transformatoren produceerde. Het was aan het begin van de jaren tachtig, de

eerste computers kwamen op de markt. Het bedrijf kocht er een paar en ik kreeg de taak om een *computer aided design* programma te schrijven om componenten voor transformatoren te ontwerpen.

Na een jaar benaderde de universiteit me of ik wilde terugkeren om te promoveren. Het onderwerp was een nieuw type materiaal dat gebruikt kon worden om zonnecellen te maken. Dat was indertijd echt nieuw. Het materiaal heette amorf silicium. Silicium kan kristallijn zijn, maar dit was amorf, dus zonder kristalstructuur. Een paar jaar voordat ik begon met mijn promotieonderzoek was dit materiaal ontdekt als geschikt voor elektronica. Mijn opdracht was: hoe maak je het, wat voor eigenschappen heeft het materiaal, hoe kun je die eigenschappen beïnvloeden en kun je ook een werkende component maken?

Een bekende hoogleraar van mijn universiteit in Bratislava had op een grote conferentie van dit materiaal gehoord en dacht: dit is zo veelbelovend, daar moeten we aan onze universiteit ook iets mee doen. En het is een mooi onderwerp voor Miro, want die is op elektrotechnische materialen afgestudeerd. Ik besefte in die tijd echt niet wat het voor de maatschappij kon betekenen. In die tijd waren het energievraagstuk, klimaatverandering of luchtvervuiling geen grote onderwerpen.

Laboratoriumwerk

Het was puur laboratoriumwerk. Ik maakte gebruik van sputteren, een techniek om hele dunne lagen aan te brengen op een oppervlak. We hebben het dan over lagen van enkele honderden nanometers. Niet millimeters of micrometers, maar echt nanometers. Ik heb verschillende samples gemaakt en de optische en elektrische eigenschappen van het materiaal gemeten. Die probeerde ik te variëren door de depositiecondities te variëren. Het was een inventarisatie om de eigenschappen van het materiaal te ontdekken.

De conclusie was dat ik in staat was heel nauwkeurig de optische eigenschappen van het materiaal te sturen. Ik gebruikte overigens een legering van silicium en germanium. Een duidelijke praktische toepassing was er niet. De gedachte was wel dat je er op den duur een zonnecel mee zou kunnen maken.

Na mijn promotie begon toeval een rol te spelen. Bij de Academie van Wetenschappen in Praag bevond zich een groep die sterk was in materiaalwetenschappen. Zij wilden een grote internationale conferentie organiseren in Praag. Maar goed, daarvoor moet je een netwerk hebben. Dus ze hebben de belangrijkste wetenschappers naar Praag uitgenodigd om een lezing te geven, om dan waarschijnlijk een beetje te lobbyen.

In die tijd was de vader van het amorfe silicium professor Walter Spear van de universiteit van Dundee. Ze hebben hem uitgenodigd om naar Praag te komen en een lezing te geven. Toen dat bevestigd werd, hebben ze mij vanuit Praag gebeld: 'Miro, professor Spear komt, kom naar zijn lezing,' Dus ik ging naar Praag, was bij de lezing. Na afloop: geen vragen. De meesten van mijn collega's konden namelijk niet goed Engels spreken, dus waren ze bang om een vraag te stellen. Ik was de enige. Toevallig zat professor Spear vlak daarna in een promotiecommissie in Delft en daar heeft hij over mij verteld. Toen de conferentie in Praag plaatsvond, wisten de mensen uit Delft al wie ik was. Dat heeft me de uitnodiging opgeleverd om naar Delft te komen.

Dat was in 1989. Je moest nog een visum hebben voor Nederland en een transitvisum voor Duitsland. De Nederlandse ambassade in Praag zei steeds dat mijn visum er nog niet was. Als ik



geen Engels had gesproken was het er nooit gekomen. Toen moest ik nog het Duitse transitvisum regelen, maar de West-Duitse ambassade was twee weken gesloten, omdat ze bestormd was door Oost-Duitsers die naar het westen wilden vluchten. Uiteindelijk ben ik twee weken later dan gepland in Delft begonnen. Sindsdien ben ik er gebleven.

Zonnecellen

In Delft was duidelijk dat we dit materiaal verder gingen ontwikkelen om zonnecellen te maken. Ze werkten daar met hetzelfde materiaal, silicium-germanium. Het verschil met mijn mogelijkheden in Bratislava was dat er hier apparaten beschikbaar waren om complete zonnecellen te maken. In Bratislava kon ik vele lagen van het materiaal maken, maar hier een complete zonnecel.

Ik herinner me nog mijn eerste zelfgemaakte zonnecel. Om een zonnecel te maken moet je tenminste drie lagen op elkaar stapelen. Een zonnecel is een soort batterij die werkt met licht, dus iets anders dan een chemische batterij, maar naast die drie lagen moest ik dus ook twee elektrodes maken. Toen het klaar was, ging ik meten. En natuurlijk, als je zo bezig bent, dan wil je graag zien dat je de beste zonnecel ter wereld hebt gemaakt. Maar ja, dat was bij mij niet het geval. Ik was, herinner ik mij, teleurgesteld. Mijn zonnecel deed het niet fantastisch. Dus ik moest het gewoon herhalen, kijken waar het mis ging, steeds verbeteren.

Een zonnecel maken is niet makkelijk, zeker niet met amorf silicium. Er zijn veel aspecten die je goed in de gaten moet houden. Het gaat bijvoorbeeld om de kwaliteit van de afzonderlijke lagen en hoe je die op elkaar doet, omdat op de overgangen tussen die lagen ongewenste dingen



kunnen gebeuren. Een zonnecel werkt doordat de siliciumlagen licht absorberen. Die absorptie maakt elektrisch geladen deeltjes los in het materiaal. Die deeltjes moet je naar de elektrodes brengen. Maar zoals je deze deeltjes in het materiaal opwekt, dan kunnen ze ook tegen elkaar wegvallen. Dat noemen we recombinatie. En juist op de oppervlakken, waar heel veel defecten zijn, kan deze recombinatie plaats vinden. Daarom moet je ook heel goed kijken hoe je deze lagen op elkaar stapelt.

In amorf silicium zijn twee atomen met elkaar verbonden doordat ze elektronen met elkaar delen. Dat noemen we covalente binding. Een defect in amorf silicium houdt bijvoorbeeld in dat een van de atomen geen buurman heeft. Dus dat ene elektron zoekt overal een maatje om een binding mee te maken, maar als die er niet is, heet dat een defect. Je kunt je voorstellen dat er op het oppervlak altijd atomen zijn die geen maatje hebben. Als je de volgende laag er niet goed bovenop groeit, krijg je daar een overgang met heel veel van dergelijke effecten. Dat was een van de onderwerpen om op te lossen.

Later beseftte ik dat het ook te maken had met de kwaliteit van de machines waarmee we werkten. Die waren in huis gebouwd. Dat was, denk ik, een grote beperking. Met de commerciële machines die we later kochten kon je goed zonnecellen maken.

Wereldrecord

Stap voor stap werd ik ook bewuster wat het kon betekenen voor de maatschappij. Stel dat je zonlicht, zonne-energie kon gebruiken om nuttige energie te maken. Ik vroeg me ook af: wat wil ik eigenlijk in mijn leven? En dat vooruitzicht, iets voor de maatschappij te doen, dat was fantastisch. Plotseling voelde dat als een soort droom: ik werk aan iets dat iedereen op aarde kan voorzien van een elegante vorm van energie, elektriciteit. En de bron van deze energie is zonne-energie, die overal beschikbaar is. Dat vond ik fantastisch, dat vond ik hartstikke leuk, om met deze gedachte mijn onderzoek te doen.

Ik kreeg andere rollen op de universiteit: projectmanager, groepsleider, hoogleraar, afdelingsvoorzitter. Op een bepaald moment kon ik in mijn groep een topteam van promovendi vormen, waarmee we een wereldrecord zonnecel hebben gemaakt. Toen ik mijn eerste zonnecel maakte, dacht ik iets bijzonders bereikt te hebben. Dat was niet zo. Maar later, met mijn eigen promovendi, is het alsnog gelukt. Zo is mijn droom waarheid geworden.

De kiem daarvoor is gelegd in mijn begintijd in Delft. Eigenlijk zou ik na een half jaar teruggaan naar Bratislava, maar toen kreeg ik de gelegenheid een ander project uit te voeren. Dat project was weer gerelateerd aan zonnecellen, maar niet experimenteel, maar met simulaties. Mijn collega's in Delft hadden een simulatieprogramma ontwikkeld en mijn bedoeling was dat uit te breiden met nieuwe modellen, vooral voor amorf silicium en silicium-germanium, om dan de prestaties van zonnecellen te simuleren. Met die simulaties kon je dan het ontwerp van een zonnecel optimaliseren. Ik denk dat onze groep nog steeds bekend is om dit type modellering.

Natuurlijk hebben we in de loop van de tijd ons simulatieprogramma verder uitgebreid. Er kwamen ook commerciële programma's. Toen ben ik op de gedachte gekomen om onze expertise in simulaties en de mogelijkheid om zelf zonnecellen te maken te benutten om iets bijzonders te maken. Met een topteam van echt briljante promovendi hebben we alle aspecten geëvalueerd om de beste zonnecel te maken. En dat is gelukt.

Kristallijn silicium

Amorf en kristallijn silicium hebben ieder hun voordelen en nadelen. Met amorf silicium kun je heel dunne lagen gebruiken, dus heb je weinig materiaal nodig om een zonnecel te maken. Maar door de amorfe structuur zijn er veel defecten in het materiaal, dus vindt ook veel recombinatie plaats. En dat betekent dat het rendement van een zonnecel gebaseerd op amorf silicium beperkt is. Daarom zijn wij nu bezig om het rendement van kristallijn silicium zonnecellen te verbeteren.

Als ik zeg 'kristallijn silicium', dan bedoel ik het materiaal dat het zonlicht absorbeert. De complete zonnecel kan op verschillende manieren gemaakt worden. Het kan een eenvoudige structuur zijn, maar ook ingewikkeld. De ingewikkeldere structuren brengen het rendement omhoog. We gebruiken de dunne lagen die we voor amorf silicium ontwikkeld hebben om het rendement van kristallijn silicium zonnecellen naar een wereldrecord te brengen.

Op dit moment hebben we kristallijn silicium zonnecellen gemaakt met een rendement van meer dan 23 procent. Dat is tien procent meer dan met amorf silicium bereikt is. Het wereldrecord met kristallijn silicium zonnecellen is 26,7 procent. Dus dan moeten wij tenminste 3,8 procent

toevoegen. Ik geloof dat, als wij weer een topteam vormen, we in de buurt of misschien nog verder kunnen komen, omdat onze simulaties laten zien dat wij een zonnecel kunnen maken met een rendement boven de 27 procent. De ingrediënten hebben wij. We weten hoe we die structuur moeten maken. Alleen, nu moeten wij die daadwerkelijk maken. Dat is niet makkelijk. Als een zonnecelstructuur makkelijk was, had iedereen het.

De kunst zit in de optimalisatie en een nauwkeurig beheerst proces. We kunnen niet één op één de dunne lagen die wij voor amorf silicium hebben, gebruiken voor kristallijn silicium. De overgangen tussen lagen, bijvoorbeeld, zijn voor kristallijn silicium nog crucialer dan voor amorf silicium. Dus, ja, er is heel veel optimalisatiewerk nodig.

Niet klaar

Met zo'n klein zonnecelletje lever je niet de elektriciteit voor alle mensen op aarde. Die droom heb ik nog steeds en die droom is nog niet klaar. Ook niet nu we leven in een tijdperk waar zonnecellen op grootschalige manier worden geproduceerd, in China en Taiwan. Het is nog niet zo ver dat iedereen op de aarde deze zonne-energie kan gebruiken. Dus er is nog steeds heel veel te doen, en dat zie ik nog steeds als mijn uitdaging.

Als we zonne-energie naar alle mensen willen brengen, dan zullen de kosten van de elektriciteit omlaag moeten. Die kosten worden bepaald door het rendement van de zonnecellen, goedkope processen, beschikbaarheid van materialen. We zijn al zover dat fotovoltaïsche technologie op bepaalde plaatsen op de wereld waar genoeg zonnestraling is, zoals Saoedi-Arabië of Chili, de goedkoopste elektriciteit levert. Maar we moeten nog steeds kijken hoe we het rendement van deze zonnecellen verbeteren kunnen. De grote fabrieken in China produceren nu standaard-modules. We moeten naar flexibiliteit in vormen en maten van de modules om ze makkelijker te kunnen gebruiken.

Wij willen bekijken hoe je zonnemodules, meestal bestaand uit zestig tot zeventig zonnecellen, intelligent kunt maken, zodat je ze niet alleen op grote velden kunt toepassen, of op daken in de steden, maar overal. Ook binnen, bijvoorbeeld op de wanden van kamers. Niet alle plaatsen zijn ideaal, vanwege de schaduw. De zon loopt door de dag, en daarmee veranderen schaduwen. Dus we moeten zorgen dat modules intelligent zijn, zodat ze altijd het maximale vermogen leveren. Dus moeten we naast zonnecellen ook elektronica ontwikkelen om de intelligentie in de module te brengen.

Negentig procent van de industrie werkt met kristallijn silicium. De productiecapaciteiten zijn enorm. We praten over tientallen gigawatts in bedrijf. Dat betekent dat een nieuwe zonnecel-technologie, zoals organische zonnecellen of de perovskiet zonnecellen die momenteel erg populair zijn, decennia nodig zullen hebben om tot opschaling te komen. Er zijn zoveel uitdagingen: stabiliteit, opschaling, grote en snelle productieprocessen. Dus ik verwacht dat ook als zonnecellen op basis van deze materialen hoge rendementen laten zien, het nog een tijdje zal duren voor ze grootschalig in productie komen. Voorlopig blijft kristallijn silicium de dominante technologie.



Verder moeten we naar flexibiliteit in vormen en maten van de modules om ze makkelijker te kunnen gebruiken. In de toekomst kan men kiezen welke kleur of patroon de modules hebben om hun een esthetische uitstraling te geven of 'onzichtbaar' te maken.

Ik ben ervan overtuigd dat zonnecellen het energiesysteem totaal gaan veranderen. Wat het internet heeft gedaan met de media en de mobiele telefoon met telecommunicatie, gaat de zonnecel met de energiesector doen. Door zonnecellen krijgen mensen energie in eigen handen. Dat is het grote verschil met die andere duurzame energievorm, windenergie. Die is centraal georganiseerd, terwijl je zonnecellen overal kwijt kunt, in allerlei formaten, op je horloge, maar ook op je dak. Dat is te danken aan de modulaire opbouw. Zonnecellen gaan onze beleving van energie echt veranderen. De fotovoltaïsche technologie gaat in de toekomst waar maken waarover wij vandaag de dag dromen: betrouwbare, betaalbare en duurzame elektriciteit voor iedereen."



De locatie van het stoomgemaal van Blijdorp, aangegeven op een kaart uit 1784.



EN
OMLEGENDE
LANDERYEN

1784

ONNOORTS

BOS
POLDER

AGTER
RUBROEK

VOOR
RUBROEK

HET
VEEN

DEASTEN
AMBACHT

VAN

CRALINGEN

ROTTERDAM

DEN
OORT

ISHA eregalerij

2001 - Jan Somer, Klaas Bom, David Sahn

Jan Somer (TNO en later Universiteit Maastricht) legde eind jaren 60 de basis voor de elektronische sector scanner die 30 maal per seconde een echografisch beeld opleverde met ongeveer 30 lijnen. Voor die tijd moest met de hand geschakeld worden tussen uitzenden van een puls en ontvangen van de echo's. Nu verloopt 95% van de echoscopie volgens het door Somer ontwikkelde protocol.

Nicolaas Bom ontwikkelde vanaf begin jaren 70 aan de Medische Faculteit van de Erasmus Universiteit Rotterdam verschillende uitvoeringen van arrays met elektronische sector scanners die real-time registratie mogelijk maakten. Hij ontwikkelde onder andere een katheter die met een kop van 32 elementen de omgeving rondom afbeeldde (die werd later gebruikt bij dotteren) en de eerste hand echo-unit met naam 'micro-visor'.

Hoogleraar kindergeneeskunde David Sahn (Oregon Health & Science University) is een expert in beeldvorming van het hart en in de diagnose van aandoeningen. Hij heeft zich toegelegd op de diagnose en behandeling van aangeboren hartafwijkingen bij kinderen en volwassenen. Echoscopie is voor hem een onmisbare techniek die hem in staat stelt om zelfs nog voor de geboorte een hartafwijking vast te stellen.

2004 - Thomas Sinkjaer

Civiel ingenieur en medicus Thomas Sinkjaer heeft zich op de Universiteit van Aalborg (DK) gespecialiseerd in de biomechanica van het lopen. Hij ontwikkelde de functioneel elektrische stimulatie (FES) voor verlamde patiënten waarbij spiergroepen in het been via meervoudige elektroden aangestuurd worden met elektrische signalen. Om dat goed te kunnen doen is eerst met een 3D-model een studie gemaakt van spieractiveringspatronen.

Experimenten werkten met 4-kanaals aansturing van spiergroepen rondom heup, knie en enkel waarbij de gewrichten van een hoekmeter werden voorzien. Als spin-off ontwikkelden Sinkjaer en medewerkers een elektrische stimulatie van arm en hand (functioneel elektrische therapie) die significant betere resultaten liet zien in het functieherstel van reiken en grijpen.

2007 - Willi Kalender

Medisch fysicus Willi Kalender (Universiteit van Erlangen vanaf 1995) heeft tussen 1979 en 1995 bij Siemens Medical Systems in Erlangen gewerkt waar hij een aantal belangrijke verbeteringen van de computertomografie (CT) ontwikkeld heeft zoals de dual-energy optie in 1983. Hij ontwikkelde ook de spiral CT scan die continue data acquisitie mogelijk maakt en daardoor de onderzoektijd verkort, en de beeldkwaliteit verbetert. Andere verbeteringen verminderden de stralingsdosis voor de patiënt aanzienlijk. Ook werkt Kalender aan een borst CT die met een vergelijkbare dosis als mammografie een 3D beeld van het orgaan moet opleveren.

2010 - George Church

George Church is een icoon in de genetica en een gezaghebbend intellectueel in het publieke debat in de VS. Hij is bekend om zijn idee om de wolharige mammoet terug te klonen. Met een achtergrond in scheikunde en genetica is Church verbonden aan zowel Harvard Medical School als het MIT in Boston. Hij stond in 1984 aan de wieg van zowel de sequencing techniek (het uitlezen van de basenvolgorde van DNA) als van het humaan genoom project. Het Bataafsche Genootschap eert hem vanwege zijn aandeel in de ontwikkeling van 'minimaal invasieve diagnose'. Dat is een techniek die biomarkers in het bloed kan aantonen die afkomstig zijn van hersen-

cellen die zich in een vroeg stadium bevinden van de ziekte van Parkinson. Kandidaat geneesmiddelen zouden zo uitgetest kunnen worden op neurale stamcellen.

2012 - Sir Alfred Cuschieri

Sir Alfred Cuschieri (1938) is een van de pioniers van de minimaal-invasieve of laparoscopische chirurgie. Als jong chirurg in Engeland (Cuschieri werd in Malta geboren) zag hij hoe patiënten leden aan de wonden van een operatie. “Het was alsof ze door een bus overreden waren”, herinnert hij zich. Toen hij op het spoor kwam van een ‘telescoop’ waarmee hij in de buikholte van patiënten kon kijken, was het idee van laparoscopische of sleutelgatchirurgie geboren. Cuschieri leidde het Institute of Medical Science and Technology (IMSaT), een samenwerkingsverband tussen de universiteiten van Dundee en St. Andrews in Schotland. Zes teams van gemiddeld twintig onderzoekers met verschillende specialismen werken daar aan de verdere ontwikkeling van laparoscopische technieken.

2014 - Stefan Vilsmeier

Vilsmeier is de oprichter en directeur van het Duitse bedrijf Brainlab, dat hij als eerstejaars student aan de Technische Universiteit van München in 1989 begon. Hij financierde het uit de inkomsten van zijn boek over 3D graphics dat hij als 17-jarige had geschreven en waarvan 50.000 exemplaren werden verkocht. Het bedrijf telt nu 19 vestigingen over de hele wereld en heeft het hoofdkantoor in München. Brainlab, zegt Vilsmeier, heeft maar één doel, en dat is de zorg en levenskwaliteit voor kankerpatiënten te verbeteren. Dat doet hij door hardware en programmatuur te leveren voor bestraling en voor beeldgestuurde chirurgie, met name in de neurochirurgie.

2016 - Richard Durbin

Richard Michael (Dick) Durbin is hoogleraar computational genomics aan de Universiteit van Cambridge, en hij heeft meer dan 20 jaar de leiding gevoerd over het Wellcome Sanger Institute, een non-profit instelling die een cruciale rol heeft gespeeld bij de ontcijfering van het menselijk genoom. Durbin, die een achtergrond heeft in zowel wiskunde als in moleculaire biologie, wordt beschouwd als grondlegger van de bio-informatica. Met het opzetten van databases met genomen (de DNA-bibliotheek) verschaft Durbin genetici een ongeëvenaarde toegang tot de blauwdruk van uiteenlopende organismen van rondworm tot medemens.

2018 - Larry Gold

Larry Gold, oprichter van SomaLogic, heeft vele bijdragen geleverd aan het vakgebied van de Molecular Engineering, waaronder het idee van oligonucleotiden, ook wel aptameren genoemd. Aptameren zijn relatief korte RNA- of DNA-fragmenten die zeer selectief aan uiteenlopende targets kunnen binden, uiteenlopend van geneesmiddelen tot bacteriën en toxinen. In die zin is de werking vergelijkbaar met die van monoclonale antilichamen, maar aptameren zijn lichter, kleiner, en ze hebben een grotere selectiviteit. Het is echter nog niet zover dat ze antilichamen overbodig maken. Zo heeft de Amerikaanse geneesmiddelen autoriteit Food & Drug Administration sinds midden jaren 90 tientallen antilichamen toegelaten als geneesmiddel, maar slechts een enkele aptameer.

Historische bestuurslijst

Protectores;

- 1769 - 1795 Z.D.H. Willem V, Prins van Oranje Nassau, Erfstadhouder der Verenigde Provincieën, enz.
- 1806 - 1810 Z.M. Lodewijk Napoleon, Connetable van Frankrijk, Koning van Holland
- 1814 - 1815 Z.K.H. Willem I, Prins van Oranje-Nassau, Souverein Vorst der Vereenigde Nederlanden
- 1815 - 1840 Z.M. Willem I, Koning der Nederlanden, Groothertog van Luxemburg, enz.
- 1844 - 1849 Z.M. Willem II, Koning der Nederlanden, Prins van Oranje-Nassau, Groothertog van Luxemburg, enz.
- 1849 - 1890 Z.M. Willem III, Koning der Nederlanden, Prins van Oranje-Nassau, Groothertog van Luxemburg, enz.
- 1901 - 1948 H.M. Wilhelmina, Koningin der Nederlanden, Prinses van Oranje-Nassau, Hertogin van Mecklenburg, enz.
- 1948 - 1980 H.M. Juliana, Koningin der Nederlanden, Prinses van Oranje-Nassau, Groothertoging van Luxemburg, enz.
- 1980 - 2013 1981-2013: H.M. Beatrix, Koningin der Nederlanden, Prinses van Oranje-Nassau, Prinses van Lippe-Biesterfeld, enz.
- 2013 - H.K.H. Beatrix, Prinses der Nederlanden, Prinses van Oranje-Nassau, Prinses van Lippe-Biesterfeld, enz.

Maecenaten;

- 1814 - 1846 Z.K.H. Willem Frederik George Lodewijk, Prins der Nederlanden, Erfprins van Oranje, na 1815: Prins van Oranje, enz.
- 1814 - 1881 Z.K.H. Willem Frederik Karel, Prins der Nederlanden, Prins van Oranje-Nassau, enz.
- 1846 - 1849 Z.K.H. Willem Alexander Paul Frederik Lodewijk, Prins der Nederlanden, Prins van Oranje, Kroonprins der Nederlanden, enz.
- 1858 - 1879 Z.K.H. Willem Nicolaas Alexander Frederik Karel Hendrik, Prins der Nederlanden, Prins van Oranje, Kroonprins der Nederlanden, enz.
- 1882 - 1884 Z.K.H. Willem Alexander Karel Hendrik Frederik, Prins der Nederlanden, Prins van Oranje, enz.
- 1902 - 1934 Z.K.H. Hendrik, Prins der Nederlanden, Hertog van Mecklenburg, enz.
- 1934 - 1948 H.K.H. Juliana, Prinses der Nederlanden, Prinses van Oranje-Nassau, Hertogin van Mecklenburg, enz.
- 1946 - 2004 Z.K.H. Bernhard, Prins der Nederlanden, Prins van Lippe-Biesterfeld, enz.
- 1948 - 1962 H.K.H. Wilhelmina, Prinses der Nederlanden, Prinses van Oranje-Nassau, Hertogin van Mecklenburg, enz.
- 1769 - 1772 W. van Hogendorp
- 1769 - 1772 D.C. van der Staal
- 1769 - 1773 H. Cornets de Groot
- 1769 - 1774 A.A. du Bois
- 1769 - 1775 J. Meerman

1769 - 1776	A. de Back	1788 - 1795	H. Vink
1769 - 1778	T.A. Elsevier	1788 - 1795	W. Suermondt
1769 - 1780	A. Gevers	1788 - 1795	M. Hoog
1769 - 1780	J. Cossart	1788 - 1795	C. van Heusde
1769 - 1780	A. Reepmaker	1788 - 1795	J.Ph. Monte
1769 - 1780	G.D. Deninck	1788 - 1795	J. van den Honert
1769 - 1780	J. Cordelois	1788 - 1795	I. van Schinne
1769 - 1780	D.R. Wijkerheld Bisdom	1788 - 1795	G. van Oort
1769 - 1781	J.H. van der Does	1788 - 1795	G.K. van Hogendorp
1769 - 1783	G.F. Meijners	1788 - 1795	D.C. Gevers
1769 - 1783	P.J. van Berckel	1788 - 1795	O.P. Groeninx van Zoelen
1769 - 1785	J.W. Lormier		
1769 - 1787	H. Nederburg		
1769 - 1787	W.W. van Berckel		
1769 - 1788	J.H. Vingerhoed		
1769 - 1788	P. Boogaert		
1769 - 1788	L. van Alphen		
1769 - 1788	J.Ph. Boogaert		
1769 - 1788	Ph.J. van der Goes		
1769 - 1797	H. van Beeftingh		
1769 - 1799	J. van der Heim		
1769 - 1800	J.A. van der Hoeven		
1769 - 1801	J. Bichon		
1772 - 1795	C. van der Staal		
1773 - 1785	P. Cornets de Groot		
1773 - 1787	P. Gevers		
1773 - 1791	C. Groeninx van Zoelen		
1774 - 1795	J.M. baron Collot d'Escury		
1775 - 1810	I. van Teijlingen		
1776 - 1784	A. Gevers Deynoot		
1776 - 1805	J. van Zuylen van Nijevelt		
1777 - 1795	J. Mossel		
1778 - 1824	J.F. graaf van Hogendorp		
1780 - 1787	J.J. Elsevier		
1780 - 1787	J. Reepmaker		
1780 - 1787	A.W. Beelaerts		
1780 - 1807	J.G. van Mierop		
1780 - 1809	R.F. van Staveren		
1781 - 1795	A.W. Senn van Basel		
1784 - 1787	S. van Hoogstraten		
1786 - 1795	P. van der Heim		
1786 - 1796	P. Paulus		
1786 - 1811	P. van Ijsendoorn		
1788 - 1795	J. Cornets de Groot		
1788 - 1795	D.L. van Cattenburgh		

Leden honorair;

1770	Z.D.H. Lodewijk, hertog van Brunswijk	1823	P.C. de Coninck
1770	Z.D.H. Karel Christiaan, vorst van Nassau-Weiburg	1823	A.R. Falck
1770	Jhr. W. graaf van Bentinck	1823	Jhr. P. van der Heim
1770	P. Steyn	1826	Jhr. F.G. baron van Lynden van Hemmen
1770	H. Fagel	1828	A. van Gennep
1770	F. Fagel	1836	Jhr. H.J. baron van Doorn van Westkapelle
1770	P.A. van der Parra	1848	Jhr. A.C. Twent
1773	Jhr. J.Ph. baron van Boetzelaer	1869	J.F. Hoffman
1773	Jhr. W. baron van Wassenaer	1902	J. Bosscha
1773	P. van Bleiswijk	1906	J.H. van 't Hoff
1778	R. de Klerk	1906	H.A. Lorentz
1785	W.A. Alting	1906	H. (Hugo) de Vries
1806	Jhr. W.F. baron Roëll	1906	J.D. van der Waals
1806	Jhr. J.H. baron Mollerus	1914	H. Kamerlingh Onnes
1807	C.H. Ver Huell	1914	J.C. Kapteyn
1807	J. Meerman	1919	C. Lely
1807	W.F. Six	1924	P. Zeeman
1807	Jhr. J.H. graaf van Kinsbergen	1946	J.A. Ringers
1807	A.P. Twent van Raaphorst	1954	P.J. Oud
1808	Jhr. J.M. baron Collot d'Escury	1958	J.H. Oort
1812	G. baron de Stassart	1958	F.A. Vening Meinesz
1812	J.G. baron Verstolk van Soelen en Alden Haag	1958	F. Zernike
1812	N. Boogaert	1966	G.E. van Walsum

Leden Correspondent;

1769
 1769
 1769
 1769
 1769
 1769
 1769
 1769
 1769
 1769
 1769
 1769
 1769
 1769
 1769
 1769
 1770 C. Alströmer
 1770 J.C. de Bruas
 1770 C. Linnaeus
 1770 M. Maty
 1770 Samuel Moore
 1770 S.A.D. Tissot
 1771 P.J. Bergius
 1771 J.C. Ridder de Borda
 1771 J.C.P. Erxleben
 1771 B. Franklin
 1771 J. Ingenhousz
 1771 Henri-Louis Duhamel du Monceau
 1771 J.A. Weber
 1772 C.F.J. d'Auxiron
 1772
 1772
 1772
 1773 Sir Joseph Banks
 1773 Ch.F. Greville
 1774 J.J.L. de Lalande
 1775
 1775
 1776
 1778 J.A. de Luc
 1778 Francois Rozier
 1779 J.C.M. Radermacher
 1779
 1780
 1782 J. Hooyman
 1782 F. baron von Wurmb
 1783
 1783
 1784 A.B. Beerenbroek
 1784 J.B. Jacobs

Leden Consultant;

1769 B.S. Albinus
 1769 J.N.S. Allamand
 1769 F. Beeldemaker
 1769 P. Camper
 1769 G. van Doeveren
 1769 H.D. Gaubius
 1769 J.D. Hahn
 1769 J.F. Hennert
 1769 S. Hoogendijk
 1769 W. May
 1769 M.W. Schwencke
 1769 C.H. Velse
 1769 P. Vinke
 1769 N. Ypey
 1770
 1770
 1770
 1770
 1770
 1771 A.P. Nahuijs
 1771 B.J. de Roij
 1771 E. Sandifort
 1771
 1771
 1771
 1771
 1772 A. Bonn
 1772 D. de Gorter
 1772 J. Hope
 1772 A. Perrenot
 1773
 1773
 1774
 1775 J. van der Wal
 1775 J.D. Huichelbos van Liender
 1776 L. Patijn
 1778
 1778
 1779 F. van Limborgh van der Craght
 1779 H.H. van den Heuvel
 1780 D. Radermacher
 1782
 1782
 1783 J.A. Zoutman
 1783 J.H. van Swinden
 1784 J.M. van Geuns
 1784 N.L. Burmannus

Leden Correspondent;

1784 J.G. van Leempoel
1785
1786 B. Oviani
1786
1787 J.H. Mattheij
1787 Geert Reinders
1787 Abt Lazzaro Spallanzani
1787 J. Trembly
1787 James Watt
1790 Sir Charles G. Craufurd
1790 C.G. Gruner
1790 R. de Vautravers
1791
1791
1791
1791
1792 J.F. Blumenbach
1792 G. Coopmans
1792 R. Woltman
1793 J.G. Hubner
1793 J. Priestley
1794 J.H. Rahn
1796 J.G. Lenz
1797 C.F. von Wiebeking
1798 Kock, ? H.M. de
1799 F. van Boekholtz
1799
1799 G.L. le Sage
1799 S.F. Lacroix
1800 C.E. baron Coquebert de Montbret
1802 J.A. Eytelwein
1803 M.F. Buniva
1807 J. Morozzi
1808 E.F.F. Chladni
1808 H.M. Marcard
1808 L.W. Gilbert
1809 R. Chenevix
1812
1812
1812
1823 F.G. baron von Boddien
1823 H.M. Weserman
1823
1823
1823
1824 C. Mayer
1826

Leden Consultant;

1784 W. Munniks
1785 A. Ypey
1786 C.H. Damen
1786 J.J. le Sage ten Broek
1787 A. Chaudoir
1787 F.J. Voltelen
1787 N. Paradijs
1787 S.J. Brugmans
1787
1790 J.T. Rossijn
1790 P. Luchtmans
1790
1791 M.S. du Pui
1791 P. Driessen
1791 R. Forsten
1791 W. Forsten Verschuur
1792
1792
1792
1793
1793
1794
1796
1797 P.J. van Maanen
1798
1799 J.H. van der Palm
1799 N.C. de Fremery
1799
1799
1800 J. Goldberg
1802 J.F. van Beeck Calkoen
1803
1807
1808 C. Ekama
1808 H. Aeneae
1808 S. Speijert van der Eijk
1809 G. Vrolijk
1812 A. van den Ende
1812 C.G.C. Reinwardt
1812 G. Sandifort
1823 G. Moll
1823 J. de Gelder
1823 J.A. Uilkens
1823 J.B. van Mons
1823 J.P.E. Voûte
1824
1826 C. W(i)ttewaal

Leden Correspondent;

1826
 1828
 1828
 1828
 1834 J. Knowles
 1834 Sir Robert Sapsings
 1834
 1834
 1834
 1834
 1834
 1834
 1834
 1834
 1834
 1834
 1834
 1834
 1837 J.J. van Roosbroeck
 1837
 1837
 1837
 1840 J.J. Berzelius
 1840 G. Breschet
 1840 J.F. Daniell
 1840 F.A.S. Leukart
 1840 P. Manni
 1840 J.A. van der Vinne
 1843 H. Lloyd
 1843 J.B. Müller
 1843
 1843
 1846 Ch. Morren
 1846 Sir Edward Sabine
 1846
 1846
 1846
 1848 B. Blyth
 1848 T.H. Henrij
 1848 A.W. von Hoffman
 1848 G.K.W.H. Karsten
 1848 P.J. van Kerckhoff
 1848 Sir Roderick Muchison
 1848 John Percy
 1848 Sir Lyon Playfair
 1850
 1852 Sir George B. Airy
 1852 J.F. Encke
 1852 M. Faraday

Leden Consultant;

1826 H.C. van der Boon Mesch
 1828 A. Quetelet
 1828 C. Mulder
 1828 P.J. Uylenbroek
 1834 A. Heynsbergen
 1834 A. Numan
 1834 A.H. van der Boon Mesch
 1834 C.A. Bergsma
 1834 J. Kops
 1834 J. Nieuwenhuis
 1834 J. van der Hoeven
 1834 J.F.L. Schröder
 1834 J.G.S. van Breda
 1834 P.J.I. de Fremerij
 1834 R. van Rees
 1834 S. Stratingh Ez.
 1837 J.W. Ermerins
 1837 P.O. Vosselman de Heer
 1837 W.A. Enschedé
 1837 W.S. Swart
 1840 Jhr. B. de Jonge
 1840 W.H. de Vriese
 1840
 1840
 1840
 1840
 1843 C.G.J. Mathes
 1843 G.J. Verdam
 1843 J.C. de Rijk
 1843 P. Harting
 1846 F. Kaiser
 1846 G. Simons
 1846 G.J. Mulder
 1846 P.L. Rijke
 1846 W. Vrolik
 1848
 1848
 1848
 1848
 1848
 1848
 1848
 1848
 1850 C.H.D. Buys Ballot
 1852 E.H. von Baumhauer
 1852
 1852

Leden Correspondent;

1852 Sir John F.W. Herschel
1852 A.C. Petersen
1852 George Rennie
1852 C. Rümker
1852 R. Stephenson
1854 P.H. Boutigny
1854 M.F. Maury
1856 P.E.M. Berthelot
1858 P. Bleeker
1858 J.B.L. Foucault
1858 Ch. Gerhardt
1858 F.W. Junghuhn
1858 Francois-Napoleon-Marie Moigno
1858 L. Pasteur
1858 A. Schrötter
1858 H.H. de Senarmont
1858 Sir George Gabriel Stokes
1858 A. Strecker
1861 G.R. Kirchhoff
1861 J. Plückner
1861
1861
1863 A. de Bary
1863 R.W.E. Bunsen
1863 G.A. Hirn
1863 Sir John Tyndall
1865 L. Dippel
1865 A.J. Docq
1865 J.A. Lissajous
1867 J.F. Davis
1867 H.L.F. Helmholtz
1867 A. de Colnet d'Huart
1867 R. Leuckart
1867 H.G. Magnus
1867 Ch. de Montigny
1867 J. Plateau
1867 A.A. de la Rive
1869 H. Sainte Claire Deville
1869 J.C. Jamin
1869 C.F.H. Mangon
1869
1871
1872 P.A. Bergsma
1872 G. van der Mensbrugge
1872 C. Ronzoni
1874 K.W. van Gorkum
1874

Leden Consultant;

1852
1852
1852
1852
1852
1854
1854
1856
1858 F.C. Donders
1858
1858
1858
1858
1858
1858
1858
1858
1861 C.A.J.A. Oudemans
1861 M.J. Cop
1861 P.J. van Kerckhoff
1861 V.S.M. van der Willigen
1863 F.A.W. Miquel
1863 F.W. Conrad
1863 J.P. Delprat
1863 L.J.A. van der Kun
1865 H.C. van Hall
1865 J.A. Beijerinck
1865 R. Lobatto
1867 D. Bierens de Haan
1867 M. Hoek
1867
1867
1867
1867
1867
1867
1867
1867
1867
1869 A. Heijnsius
1869 G.C.B. Suringar
1869 J. van Geuns
1869 J.E. de Vrij
1871 N.W.P. Rauwenhoff
1872 H.G. van de Sande Bakhuyzen
1872 W.F.R. Suringar
1872
1874 J.A. Boogaard
1874 T. Zaaijer

Leden Correspondent;

1912 Sir Archibald Geikie
 1912 A. Hambloch
 1914 H.E. Boeke
 1914 H.L. van Hooff
 1914 M. Wolf
 1919 N.H.D. Bohr
 1919 M.E.F.Th. Dubois
 1919 C. Braak
 1919 A. Carrel
 1919 A. Einstein
 1919 S. Flexner
 1919 G.W. Goethals
 1919 M. von Laue
 1919 J. Loeb
 1919 R.A. Milliken
 1919 J.B. Perrin
 1919 M. Planck
 1919 Sir Ernest Rutherford
 1919 J. Stark
 1921 P.J.W. Debije
 1922
 1922
 1922
 1923
 1924 Sir Murdoch Macdonald
 1925
 1930 A. van Maanen
 1930 J.G.E.G. Voûte
 1931
 1932
 1932
 1933
 1934 I. Snapper
 1936
 1937
 1938
 1939
 1939
 1945 L. Hamburger of Harbury
 1945 Hk. de Vries
 1946 J.M. Burgers
 1946 W. Reinders
 1948 J. Goudriaan Jr.
 1948 P. de Gruyter
 1949
 1950 C.J. Bakker
 1950 L.G.M. Baas Becking

Leden Consultant;

1912 A.A. Hijmans van den Bergh
 1912 H. Treub
 1914
 1914
 1914
 1919 J. Clay
 1919 J.P. Kuenen
 1919 P. van Romburgh
 1919 R. de Josselin de Jong
 1919
 1919
 1919
 1919
 1919
 1919
 1919
 1919
 1919
 1919
 1919
 1921
 1922 J. Böeseken
 1922 J.F. van Bemmelen
 1922 P. Ehrenfest
 1923 Mw. A. Grutterink
 1924 A.H. Borgesius
 1925 J.C. Dijkhoorn
 1930
 1930
 1931 G.A.F. Molengraaff
 1932 A.C. Burgdorffer
 1932 J.C. Ramaer
 1933 W.P. Jorrissen
 1934
 1936 P. Tesch
 1937 F. Muller
 1938 S. Birnie
 1939 A.C. van Rossem Nzn.
 1939 P.E. Verkade
 1945
 1945
 1946 H. Burgerhout
 1946
 1948
 1948
 1949 W. Reinders
 1950
 1950

Praeses Magnifici;

1769 - 1789	P. Boogaert
1789 - 1801	J. Bichon
1802 - 1808	J.M. baron Collot d'Escury
1808 - 1812	J. van Teijlingen
1812 - 1818	A. Gevers
1818 - 1831	J.F. graaf van Hogendorp
1833 - 1845	M.C. Bichon van IJsselmonde
1845 - 1869	J.F. Hoffmann
1869 - 1889	J. van Vollenhoven
1889 - 1892	S.A. Vening Meinesz
1892 - 1892	P. Lycklama à Nijeholt
1893 - 1906	F.B. 'sJacob
1906 - 1923	A.R. Zimmerman
1923 - 1929	J. Wytema
1929 - 1939	P. Droogleever Fortuyn
1939 - 1953	P.J. Oud
1953 - 1966	G.E. van Walsum
1966 - 1974	W. Thomassen
1976 - 1988	J.G.L. Reuder
1990 - 1991	F.J.M. Nivard
1994 - 1998	A. Peper
1999 - 2008	I.W. Opstelten
2009 -	A. Aboutaleb

Administrateurs;

1769 -	W. Prins
1769 - 1773	C. Groeninx van Zoelen
1769 - 1773	P. Gevers
1769 - 1776	A. Gevers Deynoot
1769 - 1786	P. van der Heim
1769 - 1823	M.N. Boogaert
1773 - 1776	J. van Zuylen van Nijvelt
1777 - 1792	J. Hoog
1786 -	A. Gevers
1790 - 1820	W.F. Gevers Deynoot
1805 -	Th.L. Prins
1812 - 1843	Jhr. J.A. van Zuylen van Nijvelt
1814 - 1848	Jhr. O.P. Groeninx van Zoelen
1815 - 1841	M. Hoog
1820 - 1845	Jhr. A. Gevers Deynoot
1825 - 1845	J.F. Hoffman
1843 - 1874	J.H.W. Swellengrebel
1843 - 1875	Jhr. A.L. Coenen
1845 - 1857	A.Th. Prins
1846 - 1877	Jhr. D.R. Gevers Deynoot
1848 - 1869	J. van Vollenhoven
1857 - 1867	J.A.M. Bichon van IJsselmonde

Directeuren;

1769 -	S. de Monchy
1769 - 1776	L. Patijn
1769 - 1779	M. Schouten
1769 - 1784	C. Nozeman
1769 - 1794	L. Bicker
1779 - 1825	P. Hartog
1784 - 1788	P. van Swieten
1786 - 1809	J.D. Huichelbos van Liender
1788 - 1796	G.G. ten Haaff
1794 - 1796	F.W. de Monchy
1795 -	O.C. Eickma
1802 -	H. Bezoet
1802 - 1810	J. Florijn
1805 - 1828	A. van Gennep
1805 - 1840	P. Curten
1810 - 1854	C. Dalen
1824 - 1846	J. van der Wallen van Vollenhove
1828 -	J.B. Ockers Cau
1837 - 1858	C.J. Glavimans
1841 -	D.F. van der Pant
1842 -	A.G. van Stripriaan Luisius
1848 -	P. van Galen

Administrateurs;

1869 - 1889 W.J. Hoffman
1872 - 1890 D.H. Delprat
1874 - 1898 H. de Bie
1875 - 1877 J. Pols
1878 - 1899 W.A. Viruly Verbrugge
1878 - 1910 B. Mees
1889 - 1905 H.W. de Monchy
1892 - 1908 P.C. van Vollenhove
1898 - 1921 B. van Stolk
1899 - 1924 I.J. Havelaar
1905 - 1907 A.F. Ebeling
1908 - 1915 G.H.M. Delprat
1908 - 1945 W. Suermondt Lzn.
1910 - 1944 Ph. Mees
1915 - 1936 J.G. Gleichman
1921 - 1961 H.G.J. de Monchy
1924 - 1944 Abr. van der Hoeven
1936 - 1945 S.N.B. Halbertsma
1942 - 1960 J. Dutilh
1944 - 1964 B. Mees
1944 - 1974 J.W.W. van der Hoeven
1945 - 1963 W. Suermondt Wzn.
1960 - H.N. Dutilh
1961 - 1980 R.A. de Monchy
1963 - 1978 W. Suermondt Jr.
1964 - H. Mees
1974 - 1998 Jhr. M.R.F. Groeninx van Zoelen
1980 - 2011 S.J.R. de Monchy
1989 - 2006 W.J. van Vollenhove
1994 - 2005 L.A.E. Suermondt
1994 - 2018 C.E. Dutilh
1997 - 2006 A.M. Lels
2005 - 2016 N. de Kanter
2006 - C.J.H. baron van Lynden
2007 - B. Westendorp
2014 - A.D. Fontein
2016 - A.Q. van Eeghen

Directeuren;

1852 - 1884 K.M. Giltay
1854 - 1869 J.E. de Vrij
1857 - 1875 J.W.L. van Oordt
1870 - 1895 Th. Van Doesburgh
1874 - 1889 P.J. Haaxman
1875 - 1906 J. Vroesom de Haan
1875 - 1876 N.T. Michaëlis
1876 - 1880 J. Leijds
1880 - 1910 G.J.de Jongh
1884 - 1909 G.J.W. Bremer
1889 - 1900 H.J.Veth
1895 - 1905 F.W. Hudig
1900 - 1906 A.E. Arkenbout Schokker
1905 - 1914 R.H. van Dorsten
1906 - 1912 A.A. Hijmans van den Bergh
1906 - 1924 J. Büttikofer
1910 - 1932 A.C. Burgdorffer
1910 - 1938 S. Birnie
1912 - 1919 R. de Josselin de Jongh
1917 - 1951 H.K. de Haas
1920 - 1939 A.C. van Rossem
1924 - 1927 A.H. van Delden
1927 - 1939 P.E. Verkade
1932 - 1946 H. Burgerhout
1938 - 1952 T. Folpmers
1938 - 1969 D.W. Dijkstra
1939 - 1962 W.N. van Nooten
1946 - 1960 J.A. Emmens
1952 - 1953 B.G. Ziedses des Plantes
1953 - 1982 K. van der Pols
1954 - 1973 H.J. Flieringa
1961 - 1964 A.C. van Wijk
1962 - 1969 A. Havinga
1964 - 1969 J.A.C. Tillema
1969 - 1982 A. Somerwil
1969 - H.R.S. Tijssens
1970 - 1981 M.W. van Hof
1973 - P. Slijkhuis
1982 - H.G. van Eijk
1982 - 1988 F.J. Kievits
1983 - 1996 Mw. E.S. Sachs
1990 - 1994 B.P.Th. Veltman
1992 - 2002 J.E. Mooij
1994 - 2002 J.M. Dirken
1996 - 2002 A.J. Man in 't Veld
1998 - 2010 Mw. S.M.P.F. de Muinck
Keizer-Schrama

Directeuren;

2000 - 2007	R. Benner
2001 - 2003	C.J. Snijders
2001 - 2007	P. Kruit
2002 - 2010	G.J. Olsder
2006 - 2015	L. van der Sluis
2010 - 2015	H.W. Tilanus
2009 -	Mw. F.B. de Waard-van der Spek
2009 -	J.K. Vrijling
2015 -	P.A. Wieringa
2015 -	J.A.M.J.L. Janssen

Secretarissen;

Eerste:

1769 - 1788	L. Bicker
1788 - 1796	G.G. ten Haaff
1796 - 1823	O.C. Eickma
1823 - 1825	C. Dalen
1825 - 1834	J. van der Wallen van Vollenhove
1834 - 1843	J.B. Ockers Cau
1843 - 1875	D.F. van der Pant
1875 - 1885	Th. Van Doesburgh
1885 - 1910	G.J.W. Bremer
1910 - 1917	R.H. van Dorsten
1917 - 1924	A.C. Burgdorffer
1924 - 1948	H.K. de Haas
1948 - 1962	W.N. van Nooten
1962 - 1969	A. Havinga
1969 - 1988	H.R.S. Tijssens
1988 - 1999	J.R. ter Molen
1999 - 2014	G.H.G. Lagers
2014 -	Jhr. A.J.P. de Lange

Tweede:

1769 - 1779	R. Arrenberg
1779 - 1786	G.G. ten Haaff
1786 - 1788	P. van Swieten
1788 - 1795	O.C. Eickma
1795 - 1810	C. Dalen
1810 - 1823	M. van der Willigen
1823 - 1828	C.J. Ockers Cau
1828 - 1837	C.J. Glavimans
1837 - 1843	D.F. van der Pant
1843 - 1861	C.A.J.A. Oudemans
1861 - 1870	P. van Galen
1870 - 1874	Th. Van Doesburg
1874 - 1900	J. Vroesom de Haan
1900 - 1905	A.E. Arkenbout Schokker
1905 - 1906	R.H. van Dorsten
1906 - 1910	A.A. Hijmans van den Bergh
1910 - 1912	A.C. Burgdorffer
1912 - 1917	R. de Josselin de Jong
1917 - 1920	H.K. de Haas
1920 - 1924	A.C. van Rossem
1924 - 1927	A.H. van Delden
1927 - 1934	P.E. Verkade
1934 - 1938	T. Folpmers
1938 - 1945	D.W. Dijkstra
1945 - 1948	J.A. Emmens
1948 - 1962	A. Havinga
1962 - 1969	H.R.S. Tijssens
1969 - 1986	J.H. baron Mackay
1987 - 2000	G.H.G. Lagers
2001 - 2009	H.J. Vos
2010 - 2016	A.S. Sijsma
2017 -	A.I.M. Denneman





Colofon

Redactiecommissie	Arthur Denneman George Lagers Adriaan de Lange Lou van der Sluis
Interviews en tekst	Christian Jongeneel Jos Wassink
Foto's	Sam Rentmeester, archieff Levien Willemse
Bronnen en afbeeldingen	Inge Croes, Manifesta Rotterdam Vonken en Schokken, Bruno van Wagenburg, Nieuw Amsterdam uitgeverij ISBN 978-90-468-0261-8
Vormgeving	Theo van Vliet, Theo Design
Druk	Sandedruk, Nootdorp
Productie	Onderzoeksboek.nl
Uitgever	Bataafsche Genootschap der Proefondervindelijke Wijsbegeerte, juni 2019

Deze uitgave kwam tot stand in opdracht van het Bataafsche Genootschap der Proefondervindelijke Wijsbegeerte, Rotterdam ter gelegenheid van het 250-jarig bestaan.

ISDN 9789090317502

