

# Francken Vrij

## Een kijkje bij

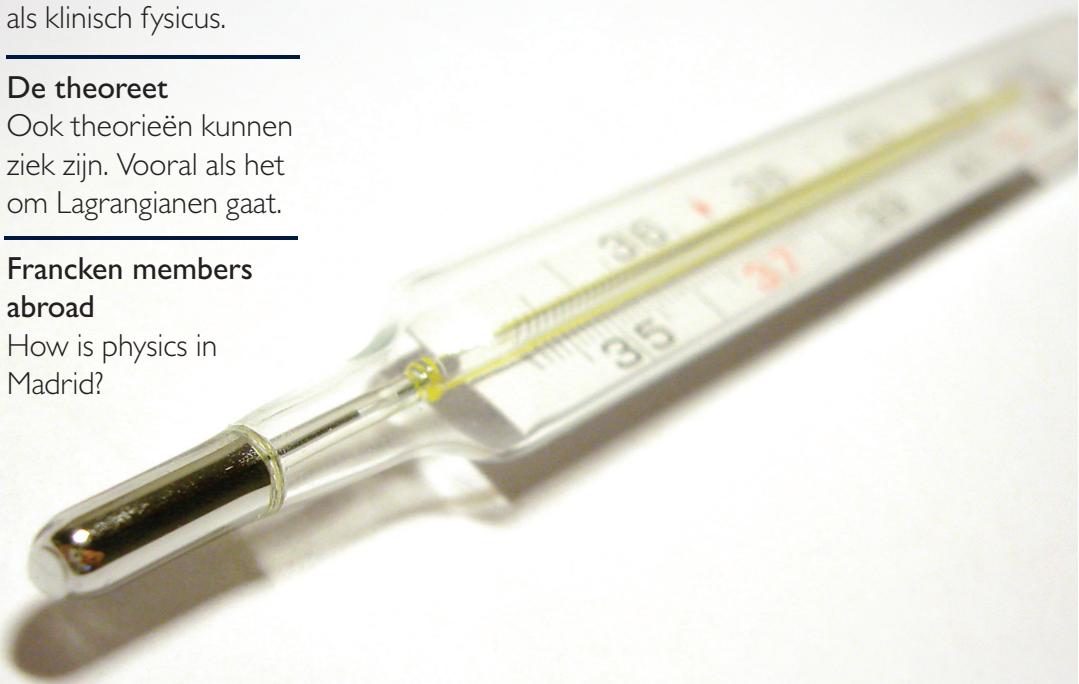
Samuel Hoekman vertelt ons over het leven als klinisch fysicus.

## De theoreet

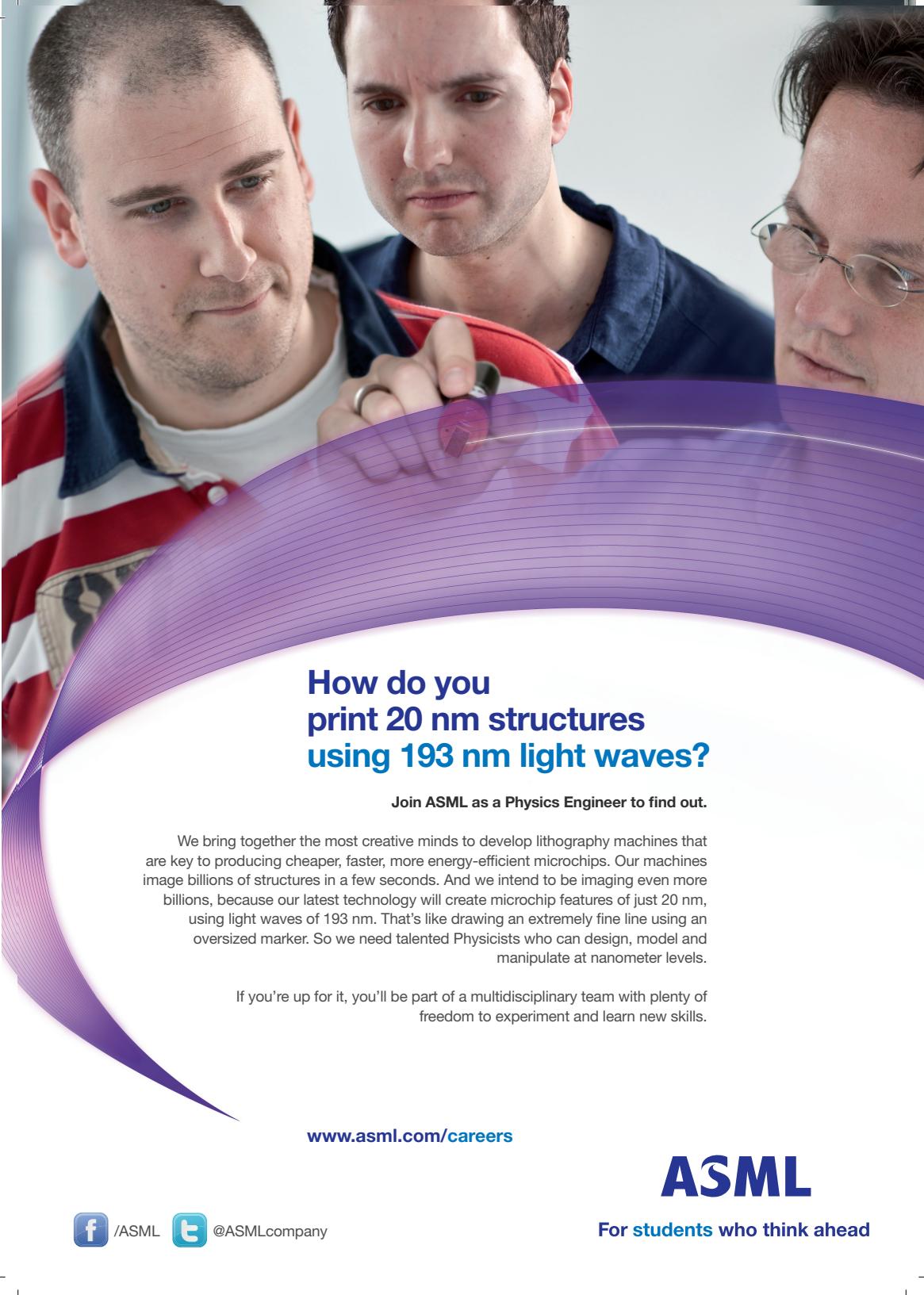
Ook theorieën kunnen ziek zijn. Vooral als het om Lagrangianen gaat.

## Francken members abroad

How is physics in Madrid?



20.1 Clinical



## How do you print 20 nm structures using 193 nm light waves?

Join ASML as a Physics Engineer to find out.

We bring together the most creative minds to develop lithography machines that are key to producing cheaper, faster, more energy-efficient microchips. Our machines image billions of structures in a few seconds. And we intend to be imaging even more billions, because our latest technology will create microchip features of just 20 nm, using light waves of 193 nm. That's like drawing an extremely fine line using an oversized marker. So we need talented Physicists who can design, model and manipulate at nanometer levels.

If you're up for it, you'll be part of a multidisciplinary team with plenty of freedom to experiment and learn new skills.

[www.asml.com/careers](http://www.asml.com/careers)

**ASML**



/ASML



@ASMLcompany

For students who think ahead

## Colophon

Francken Vrij is the periodical magazine of the study association T.F.V. 'Professor Francken' and is distributed to members, sponsors and other interested parties.

|                  |  |
|------------------|--|
| ISSN:            | 2213-4840 (print)  |
|                  | 2213-4859 (online)   |
| Year:            | 20, 2015/2016  |
| Edition:         | Dec 2015   |
| Circulation:     | 1000   |
| Editor-in-chief: | Jasper Pluijmers   |
| Editorial Board: | Paul Wijnbergen<br>Kathinka Frieswijk<br>Esmeralda Willemsen<br>Gerjan Wielink<br>Evelien Zwanenburg   |
| Senior Editor:   |  |
| Address:         | T.F.V. 'Professor Francken'<br>c/o Francken Vrij<br>Nijenborgh 4<br>9747 AG Groningen<br>The Netherlands<br>Telephone number: 050 363 4978<br>E-mail: <a href="mailto:franckenvrij@professorfrancken.nl">franckenvrij@professorfrancken.nl</a> |

## Special thanks to:

S. Bielleman, S. Hoekman, dr. ir. G. Eising, prof. dr. ir. E. van der Giessen, prof. dr. ir. P. R. Onck, prof. dr. W. H. Roos

## Advertisers:

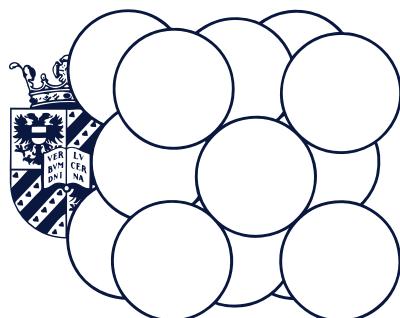
ASML, Eerst De Klasz, Schut Meettechniek<sup>44</sup>

If you would like to advertise in the Francken Vrij you can contact the commissioner of external relations of T.F.V. 'Professor Francken', at [extern@professorfrancken.nl](mailto:extern@professorfrancken.nl).

## Editorial

**A**s the new editor-in-chief I would like to present to you the first Francken Vrij of the year. At the start of the year there were some changes in the occupation of the editorial office. First of all we had to say goodbye to Eva, which is quite a pity as she did her job very well last year. But I am pleased to present Esmeralda and Gerjan as new members of the team. Time will teach us what they are capable of (however, I am very confident in their skills).

The theme of this Francken vrij is 'Clinical', which provides a platform for some very nice multidisciplinary articles. To spice things up we changed some parts of the layout again and I sincerely hope you can enjoy it as much as we did making it!



# Edition 20.1

---

## 6 Chairmans preface

The chairman Jelle Bor

The first period of the board year is a fact and this is the first preface written by the new chairman.

---

## 7 News of the association

The secretary Max Kamperman

For the people who want to know all about what has happened since the beginning of the academic year. There were many activities and many new members.

---

## 9 Biophysics

Prof. dr. ir. E. van der Giessen and Prof.

dr. ir. P. R. Onck

The micromechanics lab has been engaged in physics of health focusing on the Nuclear Pore Complex and the hemagglutinin complex.

---

## 14 Kijkje bij

Samuel hoekman

Eerder schreef Samuel al eens een stukje voor ons. Deze keer vroegen we hem hoe hij in de klinische fysica terechtkwam.

---



## 19 De theoreet

Remko Klein

Niet alleen mensen en dieren kunnen ziek zijn. Ook natuurkundige theorieën kunnen hier last van hebben.

---

## 24 Franckenmembers abroad

Sjoerd Bielleman

Sjoerd has been doing his PhD research in Madrid for a while now. We asked him how it's going.



## 29 Virale nano-deeltjes onder druk

Prof. dr. Wouter H. Roos

Virale deeltjes kunnen niet alleen worden ingezet om medicijnen naar specifieke cellen te brengen, maar ook om tumorcellen aan te vallen.

## 39 Leven na Francken

Dr. ir. Gert Eising

Gert has been away for two years already. After being the hero of our association and his promotion, he has found a job. He tells about life after Francken at Sievecorp.



## 35 Advertorial:

### Eerst de Klas

Reeuwerd Straatman

Reeuwerd vertelt over zijn beweegredenen om bij Eerst de Klas te beginnen. Zijn leiderschapsprogramma en het doceren binnen het traineeship bevallen hem erg goed en hij legt uit waarom.





# Chairman's preface

By Jelle Bor

The year has just begun and I'm directly confronted with the situation of my own room. As those of you who once in a while enter my premises know: 'my room is cleaned' does not translate as a clean room in my dictionary. Whereby I like to point out that in general, even though I fail at cleaning my room, people are impressed by the super autistic way I arrange my garbage.

Ironically, I do really like things to be clean, though. But who doesn't, right? Over the years, I tried to discover the reason for my lack of cleaning ability. I came to the conclusion that it has probably something to do with laziness, a bottle of Ketel 1 and the lack of a cleaning robot named Scarlett Johansson. But eventually, it just comes down to the fact that we just always have better things to do than cleaning! This brings me down to the point where I want to discuss the general state of the Franckenroom.

Many of you have probably seen one of those ads where they ask a good-looking, intelligent doctor, conveniently named Scarlett Johansson, if something is a good clinical product. Scarlett tells you that it is dermatologically tested and suddenly you are convinced to buy the product. But what



was exactly your turning point in this decision process? It was probably Scarlett.

Let me point out one more example. Imagine you are going to the dentist and he tells you that you have to brush your teeth more frequently, because Scarlett does not want to regel with someone with bad breath. Now, you are probably even more convinced to do so. What was in this case the reason for the behavioral change? Again Scarlett Johansson.

So why do not all Franckenmembers listen to my advice to help clean the room after an event? Is it because of the late hours, the Ketel 1 or the fact that I am not Scarlett Johansson? Nobody knows. What I do know is that I also have better things to do! Luckily, the Franckenroom often does get a good cleaning job by its beloved members during the day, so please do visit when you find the time. I hope you all like the new Francken Vrij and have fun reading its brand-new, clean pages!





# New of the Association

After being installed a couple of months ago, it's now my chance to write the News of the Association as the Francken Vrij enters its twentieth year of publication. The amount of activities, of which I'm still amazed, is unfortunately too high to all be described on these short pages, so some are summarised below.

Door Max Kamperman

## First week

To give everyone a warm welcome and start the new academic year at a high, the first week was filled with activities and of course free food. The smell of grilling cheese and hamburgers spread through the building as numerous hungry students made their way to the Franckenroom for lunch. The evenings also brought many of us together as we organised the Cocktail Party, the Casino Night and the successful Weerwolf Night.

## September barbecue

We nearly matched the amazing turnout of last



year with about 130 students and staff members that showed up at the side entrance of building 13 to take their share of the piles of meat and beer. After everyone had stuffed themselves, dice were rolled, ping-pong balls thrown, need I say more? It was a great night.

## Game night

Games and Francken have always gone together really well, although usually it's either Klaverjassen or anything with cards or dice after four o'clock. This time however every



---

---

(board) game we had was pulled out of the closet and made available to anyone eager to play. From card games to Monopoly to Jenga, name it and it was there.

### Running dinner

On initiative of the Fraccie, a running dinner was organised on September 15. Everyone split up in groups and dispersed over the city to enjoy great meals served by several Francken houses. After enjoying their three course dinner in three different houses, most gathered afterwards for some beers at the Karakterborrel.

### Bitterballenborrel

The Borrelcie outdid themselves this year by supplying, not a thousand, but 1200 (!) bitterballs and hundreds of eggrolls for free

for this year's edition of the Bitterballenborrel. A regular dinner was unnecessary since the snacks kept on coming. As predicted, some had to turn this into an eating competition, but most just enjoyed themselves and had a great evening.

### Inhouse day DNB and Kempen & Co.

A selected group of students from T.F.V. 'Professor Francken' together with VvTP (Delft), S.V. Arago (Enschede) and SVTN "J.D. van der Waals" (Eindhoven) travelled to Amsterdam for an Inhouse Day at De Nederlandsche Bank and Kempen & Co. The participants listened to talks, did cases and got to know the ins and outs of the companies. It was a successful day spent focussing on your career and a possible life after Francken.



---

Figure 1: Our dies  
cake. Did you  
taste the burger?

---



# Biophysics

## from understanding to health care

---

By Prof.dr.ir. E. van der Giessen & Prof.dr.ir. P.R. Onck (Micromechanics lab)

**B**iophysics is a field that attempts to blend seemingly opposite fields of study: physics and biology. The latter are disparate in numerous ways, some of which are described by C. Titus Brown in a serious though playful manner on his blog [!]: "Physicists tend to seek simple principles that they complexify as needed; biologists tend to seek broadly inclusive stories that they simplify as necessary."

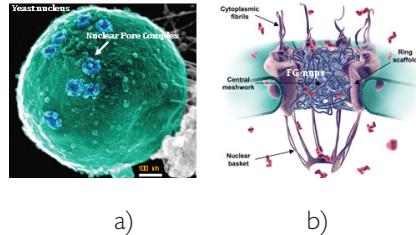
Indeed, the strength of physics is the ability to strip a complex phenomenon down to its essence. Applied physicists then use the understanding to make something new or to improve the performance of existing devices. This paradigm is now invading biology, the

world of living species. Biophysicists have zoomed into, e.g., the body, into tissues and further down to cells and the macromolecular machinery of life. At this scale, biophysicists meet the biochemists. Until recently it was biochemistry that, together with biology and medical science, was the driving force behind the development of new drugs. Next to this, a tremendously exciting, new development is that people are starting to use the understanding of physical mechanisms to fight diseases. The central idea is to block or modify the key physical mechanism involved in a disease – the "physics of health".

An early example of this is found in research aiming to fight malaria by a team of



**Figure 1:** (a) Electron microscopy image of a yeast nucleus (green) with multiple NPCs (in blue) embedded in the membrane [2]. (b) Schematic of the nuclear pore complex [3]. The blue central region highlights the natively unfolded FG-nups that are held responsible for the selectivity of protein transport across the pore. The scale from top to bottom is about 100 nm.



biologists and material scientists from MIT and the National University of Singapore, led by professor S. Suresh. Using a combination of various experimental and computational methods they were able to show that malaria is rooted in the mechanical behaviour of red blood cells. When infected by a plasmodium parasite, the stiffness of the blood cell's membrane increases ten-fold. This makes it impossible for the cell to reach the finest capillaries, thus depriving the extremities of the body of oxygen. In recent years, the Micromechanics lab has been engaged in similar "physics of health" research, focusing on:

1. the Nuclear Pore Complex (NPC) that regulates the exchange of molecules between the cytoplasm and the nucleus of a cell;
2. the hemagglutinin complex that plays a central role in the replication cycle of influenza viruses.

In the sequel we briefly report on developments in both areas during last year.

### Effect of aging on the nuclear pore complex

The nuclear pore complex (NPC) is a large protein complex embedded in the membrane of the cell nucleus (see Fig. 1a). The only way that molecules (such as RNA and ribosomal subunits) can enter or leave the nucleus is through the NPC. Small molecules and ions are free to move in and out. Larger molecules can only transit when they are 'escorted' by chaperon molecules. As a result, the NPC is both a permeability barrier and a gate at the same time, being able to transport hundreds of molecules per second. How is this striking selectivity accomplished? The answer lies in the structure of the NPC (see Fig. 1b). The NPC is constructed of proteins termed nucleoporins, or 'nups'. There are 30 types of nups in total, 20 of which form a ring scaffold to anchor the NPC in the nuclear membrane and 10 are so-called FG-nups that form a central meshwork (see Fig. 1b).

The FG-nups are natively unfolded proteins

and the key players in forming and maintaining the NPC's selective permeability barrier.

Natively unfolded proteins have an amino-acid sequence that does not form a stable folded conformation, in contrast to folded (ordered) proteins such as the scaffold nups. To investigate the distribution of the FG-nups in the core of the pore we have developed a one-bead-per-amino-acid (IBPA) molecular dynamics model that distinguishes between all different FG-nups based on their amino-acid sequence (Fig. 2a) [4]. The model takes into account the hydrophobic and electrostatic interactions between the amino acids as well as the backbone stiffness of the FG-nups, collectively called the 'force field'. The IBPA force field was calibrated against experimental Stokes radii of a wide range of FG-nup segments. We built a simplified representation

The FG-nups are the key players in forming and maintaining the NPC's selective permeability barrier.

of the NPC scaffold using hard spheres (Fig. 2b) and anchored all 160 FG-nups at their specific anchor location (Fig. 2c). We found that the FG-nups form a high-density ring in the form of a donut (Fig. 2d) which is driven by hydrophobic and electrostatic interactions and is encoded in the amino-acid sequence. Comparison with experiments suggests that the permeability is correlated to the density at the central region and that

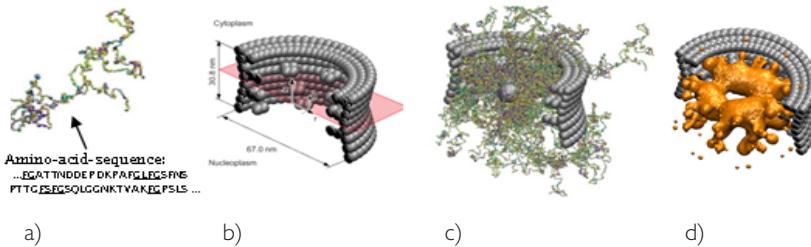
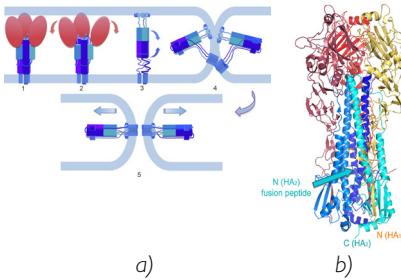


Figure 2: (a) One bead-per-amino-acid model [4]. (b) Bead representation of the NPC scaffold. (c) Snapshot of the FG-nups and transporting particle inside the NPC. (d) Density distribution of the FG-nups averaged over time.



**Figure 3:** (a) Schematic of the HA-mediated fusion of the virus membrane with the cell membrane (as postulated by Harrison [6]). Once fusion is complete and a pore is created (step 5), the virus can deposit its RNA into the cell, where it then is replicated. (b) Ribbon representation of a single HA protein. All figures adapted from [6].

viability is correlated to the presence of the high-density ring.

Given the important role of the NPC in many essential functions of life, i.e., gene transcription, DNA maintenance and cell cycle, it comes as no surprise that the loss-of-function of the NPC has been linked to aging and age-related diseases [5]. To investigate this, we have started a collaborative project on aging with colleagues from ERIBA (the European Research Institute on the Biology of Aging) at the UMCG. During aging, two aspects play an important role in disturbing healthy cell physiology. First, during aging, the NPCs become increasingly leaky [5]. Second, amino-acids can be oxidized at higher age, leading to a different chemical constitution and thus to different hydrophobic and electrostatic interactions. Currently, research is underway to account for the age-related modification of amino-acids in our IBPA force field and to explore how aging affects the FG-nup density distribution and through this, the selective permeability barrier of the NPC.

### Hemagglutinin and influenza

This Francken Vrij issue has probably been issued in the season where people have the flu, i.e., short for influenza. Although often rather harmless, influenza can be dangerous for people with a weak immune system. Also in view of the potential danger of pandemics, the development of successful antiviral drugs is important. This is frustrated, however, by the fact that there are several subtypes (e.g., H1N1), some of which can be transmitted from, e.g., birds or pigs to humans and that viruses tend to mutate frequently. These observations are driving the search for an antiviral drug that inhibits a generic step in viral infection.

The Micromechanics lab is collaborating with the Single Molecule Biophysics lab to unravel the physics of influenza viral fusion, a vital step in the entry pathway of the influenza virus into a human cell. More specifically, we study how the hemagglutinin (HA) proteins on the outside of a virus particle facilitate the entry of the viral genome into the cell. The widely accepted hypothesis

is that an ingenious series of conformational changes of HA, as illustrated in Fig. 3a, lead to the formation of a channel between virus and cell through which the virus can transport its RNA to the cell for replication and further spreading of the infection. How this process gets triggered, how it actually takes place and how fast, is not understood as well as the schematic in Fig. 3a suggests.

HA is approximately 13 nm long and is composed of three identical monomers. Each of the monomers has a central  $\alpha$ -helical coil that is anchored in the virus membrane, and is topped by a large globular unit (see Fig. 3b). By using large-scale Molecular Dynamics simulations on sections of HA, we are interrogating the details of some key steps shown in Fig. 3a. One of the persistent mysteries, at the point of writing, is how the nominally three-fold symmetric

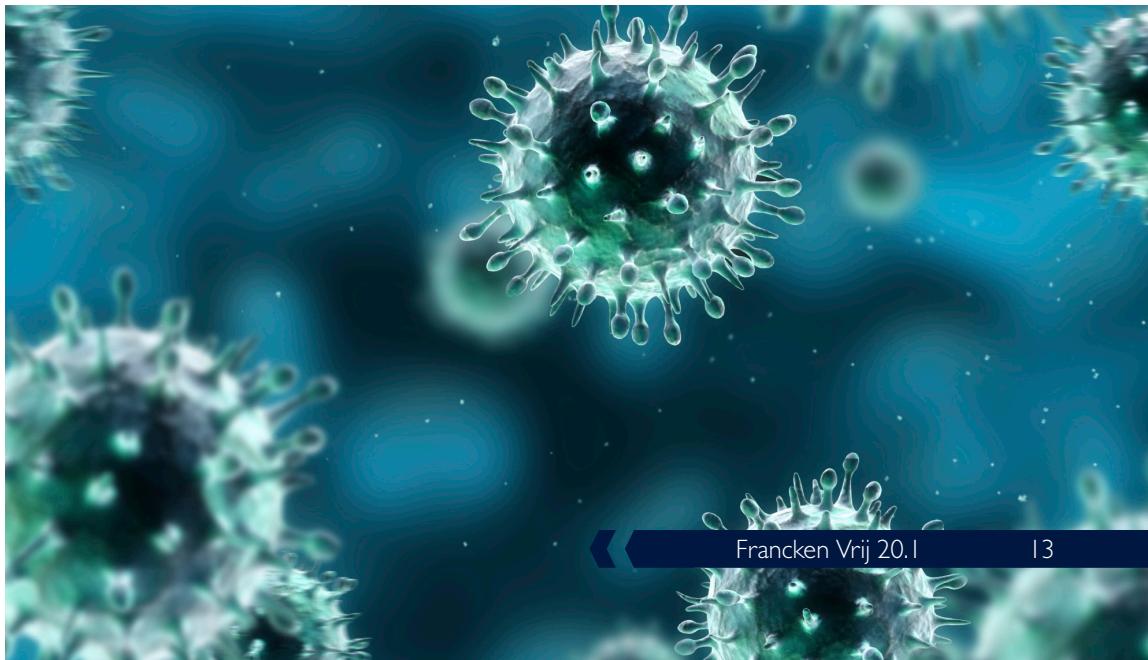
structure of HA is able to bend and fold in the supposedly symmetric fashion from the extended intermediate in stage 3 towards stages 4 and 5.

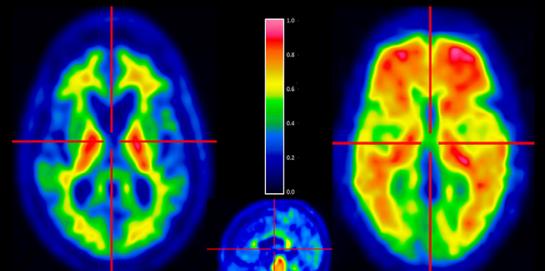
Once we understand the gymnastics of HA, we will investigate or design peptides that bind to HA at the proper location so as to inhibit the fusion process.



## References

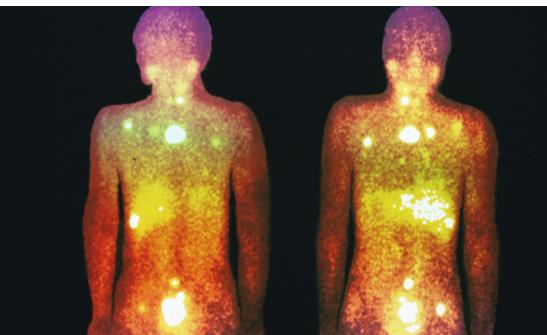
- [1] <http://ivory.idyll.org/blog/physics-aint-biology-and-vice-versa.html>
- [2] Kiseleva E. (2004) Nat. Cell. Biol. 6, 497.
- [3] Patel SS, Belmont BJ, Sante JM, and MF Rexach (2007) Cell 129, 83-96.
- [4] Ghavami A, Veenhoff LM, Van der Giesen E, and PR Onck (2014) Biophys. J. 107, 1393.
- [5] D'Angelo MA, Raices M, Panowski SH and MW Hetzer (2009) Cell 136, 284-95.
- [6] Harrison SC (2015) Virology 479-480, 498–507.





# Een kijkje bij: Klinische Fysica

De oplettende lezer zal herkennen dat Samuel Hoekman al eens eerder een artikel voor de Francken Vij heeft geschreven. In de vorige editie vertelde hij ons over het bifocale horen en hoe dat fysisch gezien werkt. Dat smaakte wat ons betreft naar meer. Gezien het thema van deze uitgave, vertelt Samuel hoe je als natuurkundige terecht kunt komen in de klinische fysica, wat je als klinisch fysicus doet en wat er eigenlijk nou zo leuk aan is. Mocht je na dit artikel nog meer willen weten, schroom dan niet om het hem te vragen.





“...Mijn ambitie is om mensen te helpen en een bijdrage te leveren aan de kwaliteit van zorg door onderzoek en technologie toepasbaar te maken in de medische sector...”

Door Samuel Hoekman

**N**a mijn afstuderen wist ik niet zo goed wat ik wilde gaan doen. Ter oriëntatie op de arbeidsmarkt heb ik een aantal case studies gedaan, ben ik bij consultancybureaus binnen geweest en heb ik gepraat met HRM van banken. Toch vond ik mezelf niet zo goed binnen deze sectoren passen. Het was inmiddels eind 2011, de arbeidsmarkt was krap en, nog belangrijker, ik was er niet over uit wat ik wilde. Wel kon ik een aanstelling bij de RUG vinden als

beleidsmedewerker stralingsbescherming. Gelukkig maar, aangezien mijn hoofdsponsor de geldkraan had dichtgedraaid.

Door mijn werkzaamheden kwam ik in contact met de klinische fysica. Ik werkte samen met een opleider in de klinische fysica. Het inzetten van mijn fysische kennis voor de patiëntenzorg, ofwel het helpen van andere mensen, klonk mij als muziek in mijn oren en hiermee wilde ik verder!



---

---

“... bovendien is de klinisch fysicus audioloog (in opleiding) verantwoordelijk voor onderzoek, kwaliteit, scholing en voor patiëntenzorg. Wij zoeken iemand die bij dit profiel past en tevens affiniteit heeft met zorg voor groepen met een beperking.”

Via de websites van de Nederlandse vereniging voor Klinische Fysica (NVKF) en de stichting Opleiding Klinisch Fysicus (OKF) kwam ik meer te weten over de klinische fysica en de specialisatie. Ook zag ik daar een vacature staan, en die vacature sprak mij heel erg aan.

#### **Vacature klinisch fysicus - audioloog in opleiding**

Het kunnen helpen van mensen met een gehoorbeperking leek mij wel wat en na wat research op het internet besloot ik te solliciteren. Dat was een long shot, want wat was nu precies mijn affiniteit met mensenwerk en welke ervaring had ik hier al mee...

Net zoals een student Geneeskunde na zijn studie de keuze heeft om te specialiseren in een vakgebied kan een student Natuurkunde of biomedische technologie (BMT)

zich na zijn studie specialiseren als klinisch fysicus in een van de volgende richtingen: Algemene Klinische Fysica (AKF), Nucleaire Geneeskunde (NG), Radiologie (RAD), Radiotherapie (RT) en Audiologie (AUD). Dit is een vierjarige postgraduate opleiding en er zijn per jaar in Nederland zo'n twintig opleidingsplaatsen beschikbaar.

Wat deze takken gemeen hebben is dat de klinisch fysica verantwoordelijk is voor goed en veilig gebruik van techniek of IT binnen een medische omgeving. Klinisch fysici kunnen komen te werken in ziekenhuizen of specialistische centra.

Voordat ik je vertel wat ik dus zoals doe bij audiologie wil ik ook graag iets over de andere richtingen vertellen.

Misschien heeft Algemene Klinische Fysica wel het breedste takenpalet omdat deze zich bezig houdt met alle medische techniek in een ziekenhuis. De AKF erbij geroe-

---

---

pen als er een risicoanalyse gedaan moet worden. Maar ook als er nieuwe apparatuur, bijvoorbeeld infuuspompen, aangeschaft moet worden.

Een klinisch fysicus bij Nucleaire Geneeskunde is bezig om met radioactieve stoffen diagnostiek uit te voeren. Hierbij kun je denken aan orgaanwerking, of een tumorlokalisatie, met een tracer (een snel vervalend radioactief isotoop) en bijvoorbeeld een PET-scanner, in kaart gebracht kan worden. Daarnaast zorgt hij voor de veiligheid van patiënt en behandelaar. Er wordt nauw samengewerkt met de medische staf.

De Radiologie is ook een beeldvormend discipline. Het verschil met Nucleaire geneeskunde is dat radiologie geen isotopen gebruikt die in het lichaam moeten zitten voor de beeldvorming. Denk hierbij aan Röntgenversnelers maar ook aan echografie of aan MRI-scanners.

Nog een stapje dichter bij patiëntenzorg staat de klinisch fysicus Radiotherapie. Het veilig gebruik van straling voor een behandeling komt erg nauw en deze klinisch fysicus is verantwoordelijk voor de bestralings-

plannen van de patiënt. De patiënt moet in een klein volume een juiste hoeveelheid straling ontvangen waarbij de omliggende weefsels zo min mogelijk belast worden.

Maar het specialisme wat het meest met een behandelend specialist overeenkomt is die van de klinisch fysicus – audioloog.

### Spreekuur

Ik ben in opleiding bij Pento Audiologisch Centrum Zwolle. Dat is een eigen centrum waarbij behandeling van slechthorendheid en/of taal-, en spraakproblematiek aangeboden wordt. Dit is geen ziekenhuis, maar

het audiologisch centrum werkt wel nauw samen met het ziekenhuis in Zwolle en omgeving -de Isala klinieken- samen.

Daar heb ik mijn eigen spreekuur waarbij ik verschillende patiënten-groepen zie. Een weekagenda van mij zou er zo uit kunnen zien:

's maandags onderzoek ik kinderen tussen een half en zes jaar oud, op dinsdag ben ik inhoudelijk expert binnen multidisciplinaire teams of op locatie en geef ik advies, op woensdag doe ik onderzoek bij pasgeborenen, op donderdag doe ik wetenschappelijk

“...Ik lees in de verwijzbrief van de huisarts dat u twijfels hebt of uw kind thuis en op school wel al les mee krijgt, kunt u mij vertellen waar dat aan ge- merkt wordt? ...”



---

---

onderzoek en op vrijdag zie ik wel wat het secretariaat voor mij heeft ingepland: patiënten met oorschade, implantaten, hoor-toestellen, duizeligheid, kortom van alles wat. Tijdens zo'n consult doe ik uitgebreid onderzoek en zet ik een behandeling in die de huisarts of Keel-, Neus-, en Oorarts (KNO) niet kan bieden.

### Techniek

Hoe het gehoor werkt is grotendeels begrepen, toch zijn er bij serieuze gehoorproblemen weinig genezende therapieën. Eigenlijk geen. Nu wordt er vaak een technisch hulpmiddel voorgeschreven om de patiënt uit communicatieve nood te reden. Mijn fysische kennis en manier van deduceren helpt me om bij deze mensen een gepast hulpmiddel voor te schrijven.

Naast het technische aspect zit er een groot sociaal en communicatief aspect aan

mijn werk. Wat ik leuk vind is het helpen van mensen. De blijheid en dankbaarheid die ik zie als ik een tevreden patiënt in de spreekkamer zie maakt dat ik mijn werk graag doe. Zelfs wanneer bijvoorbeeld de ouders van een kind helemaal niet accepteren wat ik voorstel en het consult voor geen meter loopt.

### Multidiscipline

Als audioloog ben *jij* de expert van het gehoor, maar gehoorproblemen zijn vaak breder en gelukkig zijn er collega's die daar expertise in hebben. Samen kun je een goede diagnostiek, of behandeling opzetten. Je werkt samen met psychologen, KNO-artsen, logopedisten, audiologie-assistenten, maatschappelijk werkers, orthopedagogen en klinisch lingüisten. Kanttekening is dat er meer vrouwen dan mannen in deze wereld werken. Gelukkig heeft zeven

*Ik zag een normaal trommelsel, en het audiogram liet schade in het slakkenhuis zien. "Helaas, hier moet ik een hoorstoel voorschrijven."*

*dacht ik. Ik stelde meneer De Jong gerust: "Uw gehoor is te revalideren."*

*Het vinden van een geschikt toestel was lastig: welke techniek past bij dit gehoor? Accepteert deze man dat andere geluid? Wordt het door de zorgverzekering vergoed, of is er een alternatief? "Heeft u voorkeur voor een toestel?" vroeg ik. "Wat is het beste?" vroeg hij.*

---

---

*Ze wist zoveel meer van ontwikkeling en onderzoek bij kinderen dan ik.*

*Renée was net klaar met de opleiding logopedie. Ik was net gestart met kinderaudiologie, maar ik stond te kijken naar de manier waarop zij het kind liet meewerken. Ik concludeerde dat ik nog heel wat te leren had.*

*In gedachten verzonken hoorde ik: “... en dit is de audioloog. Hij zal jullie vertellen hoe we kleine Lauren gaan helpen!” Waarop ik een magere “euh...” slaakte.*

jaar natuurkunde studeren mij hier volledig op voorbereid.

Uiteindelijk word je opgeleid om verantwoordelijkheid te dragen voor de behandeling en begeleiding van alle patiënten die bij het audiologisch centrum komen. Het is een combinatie van werken en leren. In mijn geval is het zo dat de opleiding twee jaar in Zwolle en twee jaar in UMC Groningen plaats vindt. Je kunt dit zien als twee lange stages die je opdeelt in deelstages. Bijvoorbeeld een deelstage cochleaire implantaten, een deelstage oorschalen, een deelstage evenwichtsonderzoek enzovoort. Het is fantastisch dat ik van beide instituten evenveel kan zien. Hierdoor weet ik van alle mogelijke deelgebieden veel af en kan ik kennis van het één naar het ander meenemen. Je kunt ook nieuwe meetmethoden onderzoeken en opzetten.

Je bent zelf verantwoordelijk voor je opleiding, dat betekent dat je zelf de boeken in

moet, de juiste stages moet regelen en cursussen en conferenties moet volgen. Je hebt een opleider en die helpt je daarbij. Aan het begin wordt een opleidingsplan gemaakt waarin staat wat je gaat leren de komende vier jaar. Gelukkig heb je wat vrijheden.

### **Scholing.**

Na vier jaar registreer je je, mits je de opleiding goed afrond, tot klinisch fysicus – audioloog. Vanaf dat moment ben je in staat zelfstandig verantwoordelijkheid te dragen voor het werk dat jij en je collega's leveren. Ik vind het een beroep dat nooit echt stilstaat en altijd in ontwikkeling is. Ook doe ik geen dag hetzelfde werk en probeer ik mijn vakkenkennis en die van collega's op peil te houden. Het op peil houden van de kennis kan zelfs zeer aangenaam zijn. De betere medische cursussen zijn namelijk vaak in het buitenland. Zo lag ik een keer met een cocktail en studieboek aan het zwembad en ik keek



---

---

*Figuur 1: Samuel Hoekman*

---



uit op enkele palmbomen en de zee. Ik was namelijk voor een curcus op het Canarische eiland Lanzarote, het favoriete vakantieland van de host. Ik hoorde het water zachtjes deinen en ik hoor mijn op-leider nog zo zeggen: "Probeer maar niet te bruin te worden... anders wordt de rest misschien jaloers."

Terugkijkend naar mijn sollicitatiebrief denk ik met deze baan precies heb gevonden wat ik wilde en realiseer ik me dat je met de studie Natuurkunde echt alle kanten op kan. Hopelijk heb ik je zo kunnen vertellen

wat ik doe en waarom ik dat leuk vind om te doen!

Mocht je meer info willen check dan:

[www.nvkf.nl](http://www.nvkf.nl)

[www.stichtingokf.nl](http://www.stichtingokf.nl)

[www.pento.nl](http://www.pento.nl) (da's mijn werkgever)

[s.hoekman@pento.nl](mailto:s.hoekman@pento.nl) (voel je vrij om eens maitje te sturen)

Disclaimer: Gebaseerd op waargebeurde verhalen, alle namen zijn natuurlijk wel verzonden.





# Zieke Theorieën

---

Door Remko Klein

**N**u Compaijen zijn laatste bijdrage aan de Francken Vrij heeft geleverd, neem ik het stokje (in ieder geval ditmaal) weer van hem over. Tijd voor wat diehard theoretische natuurkunde dus! Het was ditmaal overigens wel een stuk lastiger om iets te verzinnen dat bij het thema past dan de vorige keer. Na de exacte betekenis van klinisch nog maar even gegoogeld te hebben, kwam ik uiteindelijk terecht bij een definitie waar wel mee te werken viel: met betrekking tot onderzoek en behandeling van patiënten. Daarvoor moet ik wel even een vrije interpretatie van patiënten hanteren. Als patiënt zal ik namelijk niet een mens (of desnoods ander dier) beschouwen, maar een natuurkundige theorie. In de theoretische natuurkunde spreken we namelijk

wel eens van 'gezonde' en 'zieke' theorieën. Wat zulke 'zieke' theorieën mankeert zal ik in dit stukje uitleggen.

## Lagrangianen en afgeleiden

Een groot deel van de theoretische natuurkunde bestaat uit het verzinnen van theorieën. Nou kan dit op allerlei manieren, maar om het een beetje concreet te houden zal ik mij beperken tot theorieën die worden beschreven door een Lagrangiaan. Gelukkig is sinds enkele jaren de Lagrangiaan (terecht) verplicht bij Mechanica en Relativiteit 2 en kan ik dat dus zorgeloos doen. Alhoewel, als ik mij de slagingspercentages goed herinner, is een korte opfriscursus misschien wel op zijn plaats. Bij dezen. Stel je hebt een zeker fysisch systeem dat

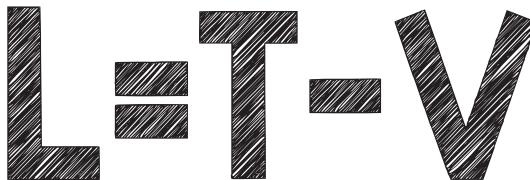


beschreven wordt door een coördinaat  $q(t)$  die afhangt van de tijd (bijvoorbeeld de positie van een deeltje of de uitwijking van een massaveersysteem), dan kun je de Lagrangiaan van het systeem opstellen door het verschil tussen de kinetische en potentiële energie (als functie van de coördinaat) te nemen:  $L = T - V$ . Vervolgens construeer je de actie door de Lagrangiaan te integreren over de tijd:  $S = \int L dt$ . Vervolgens postuleer je Hamiltons principe: het pad dat het deeltje zal volgen is een minimum van de actie. Dit impliceert dat je coördinaten moeten voldoen aan bepaalde differentiaalvergelijkingen: de Euler-Lagrange vergelijkingen of ook wel de bewegingsvergelijkingen. Als je deze weet op te lossen weet je precies hoe het deeltje zal bewegen.

Iets waar je misschien niet bij stil hebt gestaan is dat je in je vakken eigenlijk alleen maar Lagrangianen beschouwt waar ten hoogste de eerste afgeleiden van de coor-

dinaten naar de tijd in voor komen. Zo hangt de potentiële energie over het algemeen alleen van de coördinaat zelf af en de kinetische energie van de eerste afgeleide van de coördinaat. Dit betekent dat de bewegingsvergelijking ten hoogste tweede afgeleiden bevat; het zijn dus tweede orde differentiaalvergelijkingen. A priori is er geen reden om niet ook hogere orde afgeleiden toe te laten in de Lagrangiaan. Dit heeft gevolgen voor de orde van de bewegingsvergelijkingen. Je kan namelijk laten zien dat als je nde orde tijdsafgeleiden in de Lagrangiaan hebt, je over het algemeen 2nde orde tijdsafgeleiden in de bewegingsvergelijkingen hebt. Zoals je misschien nog wel weet van Calculus N ( $N = 1,2$  of  $3$ ), heeft een hogere orde differentiaalvergelijking in principe meer oplossingen dan een lagere orde differentiaalvergelijking. Hoe meer oplossingen de bewegingsvergelijking heeft, hoe meer 'vrijheidsgraden' de theorie beschrijft.

$$\frac{d \frac{\partial L(\dot{q})}{\partial \dot{q}}}{dt} = \frac{\partial L(q)}{\partial q}$$



### Negatieve energie en instabiliteiten

De extra vrijheidsgraden die horen bij de hogere afgeleiden hebben over het algemeen desatreuze gevolgen voor de validiteit van je theorie: ze zijn ziekend. Om dit te illustreren gaan we kijken naar kwantumveldentheorieën. Dat zijn theorieën die de kwantummechanica en de speciale relativiteitstheorie combineren. Ze worden gebruikt om elementaire deeltjes te beschrijven en ze zijn daarin bijzonder succesvol. Zo hebben talloze mensen nobelprijzen ontvangen voor hun bijdragen aan de ontwikkeling van deze theorieën

---

*Als de twee twee typen  
deeltejes interactie vertonen,  
kom je in de problemen*

---

(Feynmann, Higgs, 't Hooft, etc. etc.). Voorbeelden zijn de kwantumelektronodynamica (de theorie die de elektromagnetische kracht beschrijft) en de kwantumchromo-

dynamica (de theorie die de sterke kernkracht beschrijft).

De basisvariabelen van een kwantumveldentheorie zijn niet coördinaten  $q(t)$  zoals in bijvoorbeeld de klassieke mechanica, maar velden. Een voorbeeld is het welbekende elektromagnetische veld, maar daarnaast zijn er nog legio andere velden te bedenken. Rimpelingen in die velden stellen dan elementaire deeltjes voor; zo is het foton niets anders dan een propagerende rimpeling in het em-veld en is het elektron niets anders dan eenzelfde soort rimpeling in het electronveld, etc.

Kwantumveldentheorieën worden beschreven door Lagrangianen die afhangen van de velden en hun afgeleiden. Het hele verhaal over bewegingsvergelijken, hogere afgeleiden en vrijheidsgraden gaat ook op voor deze Lagrangianen. Zo leiden hogere afgeleiden tot meer vrijheidsgraden, wat zich in een kwantumveldentheorie vertaalt naar het hebben van meer soorten deeltjes in je theorie. Wat je vervolgens kan laten zien is dat het deeltje dat correspondeert met de extra vrijheidsgraad, in principe willekeurig negatieve energieën kan krijgen.



---

---

Nu zijn deeltjes met negatieve energie niet per se een probleem: als je een theorie hebt met maar één soort deeltje, dan kan je gewoon de energie herdefiniëren, en weg is je probleem. Stel nu echter dat je naast zo'n deeltje met negatieve energieën ook een normaal deeltje met positieve energieën hebt. Als de twee typen deeltjes interacties vertonen, dan kom je in de problemen.

Begin maar eens met het vacuüm, dat wil zeggen de lege ruimte. De energie daarvan kunnen we op nul stellen, en aangezien er energiebehoud is, zal de energie van het systeem dat ook blijven. Als je alleen deeltjes met positieve energie in je theorie hebt, zullen er nooit deeltjes ontstaan uit het niets aangezien daarmee de energie van het systeem zou toenemen. Hetzelfde geldt voor alleen negatieve deeltjes, met het verschil dat het systeem dan in energie zou afnemen. Echter, als de twee typen deeltjes aanwezig zijn en bovendien interactie vertonen met elkaar, kan het zijn dat uit het niets een positief én een negatief energie deeltje ontstaan zonder dat daarmee de energie van het systeem verandert! Op zich nog steeds niet desastreus, zolang het maar niet zo vaak gebeurt. Maar dat is juist het probleem: het zal aan de lopend band gebeuren. De reden is entropie: er is maar één staat met nul energie zónder deeltjes (het vacuüm), terwijl er oneindig veel staten zijn met ook nul energie maar mét deeltjes. Sterker nog, hoe meer deeltjes, des te meer mogelijkheden

(immers, er zijn meer mogelijkheden om een grote hoeveelheid deeltjes te hebben dan weinig.) Wat dus zal gebeuren, is dat er steeds meer en meer deeltjes uit het niets zullen onstaan! Het vacuüm is dus onstabiel en zal vrijwel instantaan overgaan in een brij van deeltjes.

We noemen een theorie met dit gedrag ziek: hij lijdt aan door hogere afgeleiden geïnduceerde instabiliteiten.

### Slotwoorden

Hoewel ik ter illustratie van het probleem alleen heb gekeken naar kwantumveldentheorieën, gelden soortgelijke conclusies voor alle systemen waarvan de Lagrangiaan hogere orde afgeleiden bevat. De hogere orde afgeleiden zullen vrijwel altijd ziekmaakend zijn en leiden tot instabiliteiten die te maken hebben met negatieve energieën. Op deze manier verklaart dat dus waarom eigenlijk alle Lagrangianen slechts afhangen van eerste orde afgeleiden (bijvoorbeeld die van het Standaardmodel der elementaire deeltjes) en de bijbehorende bewegingsvergelijkingen op zijn hoogst tweedeorde afgeleiden bevatten (bijvoorbeeld de tweede wet van Newton en de veldvergelijkingen van Einstein's algemene relativiteitstheorie)! Genoeg theorie voor nu; deze theoretisch rust weer zijn koffer.



PS. Ik heb enige complicaties en subtiliteiten genegeerd. De strekking van het verhaal is echter wel juist.



# Werken bij Eerst De Klas

## Advertisorial

---

Door Pieter Wolff en Reeuwerd Straatman

In augustus is Reeuwerd begonnen als trainee bij Eerst De Klas. In een interview met Reeuwerd praat ik over de beweegredenen die hij had om het traineeprogramma te volgen en hoe dat programma hem bevalt. Momenteel volgt Reeuwerd één dag in de week een universitaire lerarenopleiding, geeft hij drie dagen les op een middelbare school in Huizen en volgt hij het leiderschapsprogramma van Eerst De Klas.

### Waarom Eerst De Klas?

Reeuwerd werkte als opleidingscoördinator bij de Rijksuniversiteit Groningen. Hij merkte dat het niet de baan was waar hij zou blijven werken. "Ik wist niet precies wat ik wilde gaan doen. Om me heen hoorde

ik al wat mensen vragen: is het onderwijs niet iets voor jou? Daar heb ik een poosje over nagedacht." Wat Reeuwerd aansprak bij Eerst De Klas was de combinatie van het leraarschap en het bedrijfsleven. "Met Eerst De Klas kan ik beide werelden ontdekken, zonder dat ik mezelf vast hoef te leggen op het docent worden of geen docent worden."

Sommige mensen kiezen voor Eerst De Klas, omdat ze echt docent willen worden en via het leiderschapsprogramma zichzelf als persoon en als docent verder kunnen ontwikkelen. Anderen willen puur uitzoeken of het onderwijs iets voor ze is. De meesten kiezen Eerst De Klas voor de combinatie. "Ik weet dat het onderwijs iets



---

---

voor me is, maar ik wil mezelf duidelijk ontwikkelen voordat ik beslis of ik volledig in het onderwijs wil blijven."

### **Het leiderschapsprogramma**

Elke vrijdag volgt Reeuwerd het leiderschapsprogramma, waar hij met een groot deel van zijn lichting samen zit. Gedurende het hele traject volg je trainingen bij, onder andere, trainingsinstituten en toonaangevende bedrijven gericht op persoonlijk leiderschap en talentontwikkeling. Reeuwerd werkt op het moment van schrijven nog niet samen met een bedrijf. "Momenteel werk ik nog niet samen met bedrijven. Het programma gaat nu vooral om persoonlijke ontwikkeling. Contact met bedrijven gaat pas in de loop van dit jaar beginnen door middel van een kennismaking met het bedrijfsleven *an sich*. Denk hierbij aan masterclasses en workshops op locatie en contact met mensen die succesvol zijn geweest of zelfstandig ondernemer zijn. Volgend jaar zal ik één dag per week een project gaan uitvoeren bij één bedrijf."

### **Het lesgeven**

Vanaf het begin van het traject geven trainees les op een middelbare school. Om een eerstegraads bevoegdheid te krijgen moet je een minimaal aantal uren aan de bovenbouw van havo of vwo lesgeven. Daarom geeft een trainee altijd les aan de bovenbouw. Hoe de rest van de uren wordt ingedeeld, wordt besproken met de middelbare school waar de trainee les-



#### **Wie is Reeuwerd?**

Reeuwerd Straatman was penningmeester van het 21e bestuur van T.F.V. 'Professor Franken' ('05-'06). De altijd positief ingestelde Reeuwerd hadde in 2013 zijn master Technische Natuurkunde, waarna hij vanaf januari 2014 opleidingscoördinator van natuur- en sterrenkunde was. Sinds augustus is Reeuwerd begonnen als trainee bij Eerst De Klas.

geeft. Reeuwerd doceert op het Erfgoedcollege in Huizen, waar hij natuurkunde lessen aan zes verschillende klassen geeft, namelijk aan tweede-, derde- en vierdeklassers. Eerst De Klas heeft Reeuwerd vanaf



# EERST DE klas

Meer informatie over Eerst De Klas:

Eerst De Klas is een meesterlijk traineeprogramma voor jonge academici, ontwikkeld door overheid, onderwijs én bedrijfsleven. Je werkt tijdens je traineeprogramma in het onderwijs, je volgt een intensieve opleiding tot eerstegraads docent én je draait mee in een leiderschapsprogramma dat is vormgegeven door de meest innovatieve en toonaangevende organisaties van Nederland. Wil jij meer weten over de Eerst De Klas? Ga dan naar [www.eerstdeklas.nl](http://www.eerstdeklas.nl) of kom naar de lezing van Eerst De Klas op 9 februari bij Francken (meer informatie volgt).

voren. Je merkt dat je met een academische achtergrond net iets meer kan vertellen dan docenten die dat niet hebben. Sommigen mensen denken dat een academische achtergrond een nadeel kan zijn, omdat je niet al je kennis kwijt kan tijdens de lessen. "Ik loop er wel eens tegen aan dat ik iets heel graag wil vertellen, maar dat kunnen die kinderhersentjes nog niet aan en dan ben ik ook wel eens in mijn enthousiasme iets te ver gegaan." Maar Reeuwerd ziet dit niet als een nadeel. "Dat is jammer, maar

*Het is een voordeel dat je gewoon een betaalde baan hebt. Dit heb je niet bij een educatieve master en je kunt toch een eerstegraads bevoegdheid halen.*

augustus workshops gegeven waarbij je wordt voorbereid op de meest bizarre situaties. Hierdoor heeft Reeuwerd nog geen problemen gehad in de klassen waar hij lesgeeft. Het voordeel van een academische achtergrond bij het lesgeven komt duidelijk naar

het is geen struikelblok. Je hebt altijd een paar leerlingen die het wel aankunnen en die komen na de les langs om te vragen of ik het nog iets verder kan uitleggen. Ik heb bijvoorbeeld een meisje in de klas die me iets vroeg over kwantummechanica, want die vond dat helemaal geweldig. Dat meisje heb ik het kwantummechanica boek gegeven waaruit ik zelf heb geleerd tijdens mijn



---

---

*Toen vertelde ik dat Einstein zichzelf die vraag ook had gesteld en dat hij daaruit de relativiteitstheorie heeft ontwikkeld. Dan zie je zo'n jonkie stralen en dat is een van de mooiste dingen die ik meegemaakt heb.*

bachelor."

Het is zelfs wel eens voorgekomen dat een leerling hem voor het blok wist te zetten. "Een leerling uit 2vwo kwam naar me toe en stelde me een vraag waarvan ik dacht: "Wow, hierop weet ik het antwoord niet eens." Toen vertelde ik dat Einstein zichzelf die vraag ook had gesteld en dat hij daaruit de relativiteitstheorie heeft ontwikkeld. Dan zie je zo'n jonkie stralen en dat is een van de mooiste dingen die ik meegemaakt heb."

### Conclusie

Reeuwerd doet veel leuke en goede ervaringen op tijdens het traineeprogramma van Eerst De Klas. "Eerst De klas is een

supermooi uitgebreid programma. Ik vind het een goed initiatief, dat ze zo zouden moeten houden. Het idee van academici voor de klas is goed om het onderwijs op te krikken. Niet-universitair geschoold docenten zijn zeker ook toppers, maar universitair geschoolden weten toch beter wat zich afspeelt op de universiteit en kunnen doceren vanuit dat oogpunt."

Eerst De Klas biedt een goed alternatief op de Educatieve Master. "Het is in principe een voordeel dat je gewoon een betaalde baan hebt. Dit heb je niet bij een educatieve master en je kunt toch een eerstegraads bevoegdheid halen. Ik had niet zoveel zin om de studiebanken in te gaan, zeker omdat ik al een baan had. Als je al aan het werk bent geweest, is het best vermoeiend om weer te studeren."

Reeuwerd raadt personen "...die affiniteit met het onderwijs hebben, maar zich er nog niet volledig op durven te storten" aan om zich te verdiepen in Eerst De Klas. "Het is ook heel nuttig voor mensen die nog niet weten wat ze willen met hun opleiding of voor mensen die graag hun kennis willen overdragen."



Wil jij meer weten? Ga dan naar [www.eerstdeklas.nl](http://www.eerstdeklas.nl) of kom naar de lezing van Eerst De Klas op 9 februari (meer informatie volgt). Solliciteren naar een plek in de volgende lichting kan tot en met 1 maart 2016.



# Francken members abroad

## Theoretical physics in Madrid

---

By Sjoerd Bielleman

I should start by introducing myself. My name is Sjoerd Bielleman and I have been a member of the beautiful student association 'T.F.V.' Professor Francken ever since my first year in 2007. I was part of the board 2010-2011 "Ruimte" together with 3 other *mooie gekken*. About a year ago (but, in all likelihood, when you read this, much longer ago) I finished my master's degree in theoretical physics. For a lot of people, the last half year of study means working on the master's thesis and thinking about the future. For me it was no different. I knew I wanted to continue working in physics, preferably as a PhD. It turns out that there aren't as many PhD positions in theoretical physics as there should be. This is a result of there being a finite amount of money and



the general conception that more practical research is a better place to spend it. For me this meant that I had to send out a lot of solicitation letters and hope for a positive response. In the end, I got a job at the Instituto de Física Teórica (IFT) at the Universidad Autónoma de Madrid (UAM), which as the name suggests lies in Spain. This has had a number of large implications for my life, not the least of which is the fact



---

---

that Kathinka asked me to write this piece. I have always known that I would be asked to write a piece for the Francken Vrij about my experiences in Spain and Kathinka gave me four weeks to write it, so you'd think that I would have had plenty of time to prepare. Nevertheless, I am writing this

*One of the things I absolutely love is the *mañana*, *mañana* mentality.*

three days after the actual deadline, which is tradition fuelled by mentality. Even before moving to Spain there were a number of things that I had to take care of. The most important of which was finding a house. I was offered a room on campus. This sounds tempting but the campus lies outside of the city and there is not even a supermarket nearby. Finally I found a room via an international student housing agency. The room was alright, but the roommates were not very social. I guess I drew the short straw. I soon found out that the majority of people did not speak a single word of English. This is especially frustrating when you are trying to work your way through the bureaucratic system that is called the government. One of the amazing features of this system is that the order in which you need to obtain the specific forms is person dependent. This means that you can't get

very far on advice from friends, since chances are that you need to do it differently. I soon found a relatively safe way of doing things. I would make an appointment and prepare all documents in advance. Then I would go there and smile. I would also prepare a few standard sentences in advance, very helpful.

There are a lot of differences between Spain and the Netherlands. Some of which I have found hard to deal with (for example the lunch times, the heat) and others I have found very easy (a little snack with each beer you order). One of the things I absolutely love is the *mañana*, *mañana* mentality. For me this means that it is better to relax now and worry later. Of course, you can apply this same principle later which means you can be in a perpetual state of relaxati-



---

---

on. It should be no surprise that the people actually become quite old here. I have been living here for a year and I still have a lot of problems with the language. I find the pronunciation quite hard, I am used to speaking at the back of my throat. In order to speak Spanish to you need to speak between your front teeth. Another hard part of the language are the tenses. It is perfectly possible to speak Spanish without using 'I', 'you', 'he', etc. because the verbs conjugate. The hard part is that the ones you use most often are the most irregular and sometimes the difference between different conjugations is just an accent. Living in Spain provides the perfect opportunity to learn Spanish though. Who knows, maybe I will get the hang of it some day.

As for work, I think that a PhD in physics is pretty much the same everywhere. You have to read a lot and do a lot of calculations. Most of the time I do not understand what I am doing but as my supervisor told me: 'If we understand it we would not be working on it'. One of the differences between doing a PhD in Spain or the Netherlands is that here people are a bit more relaxed about starting in the morning. In fact, morning ends at lunch which could be as late as 4 in the afternoon. This allows for a very flexible start of the day. This does not mean that the people do not work hard here. While it is perfectly acceptable to start your day sometime during the Spanish morning, people look at you strangely when you leave before dinner time, which

for some people is as late as 11 in the evening. I have never been able to fully adopt to this rhythm. In fact, I used to have a roommate that used to start making dinner well after I had gone to bed.

When I was studying in Groningen it used to be a bit of a thing to bash other studies: 'chemists can't do math, mathematicians can't do anything', etc. A few months ago something similar came up in the Spanish press. Suddenly, there was an article on the front page of a national newspaper saying that there was a hate war going on between the mathematicians and physi-

*Allegedly, there was a  
hate war between the  
mathematicians and phy-  
sicists of my building.*

cists of my building. This came as quite a surprise since we seem to be getting along quite well. I certainly had never felt any hatred from the mathematicians I pass in the hallways, nor from the ones I meet in the joined colloquia. After the first article, a few more followed and we had plenty of fun with them during lunch. It turned out that the head of the math department got fired over some bad management and blamed the head of the physics department





for this. Apparently, the head of the math department had some connections at the newspaper. The end of the story is that the former head of the math department is suing the head of the physics department while life in the institute goes on.<sup>[1]</sup>

So far, I have not written anything related to the theme of this edition, 'clinical'. There are a number of reasons for this. Here are a few: my research focuses on connecting high energy physics with cosmology and, even though everything clinical is certainly contained in the cosmos, I can't think of any connection between my work and the theme. I tried googling 'clinical+Spain' and variations, which gave me some interesting information on how to earn money by swallowing chemicals, but nothing useful for this text. The best I can do is to finish with a little anecdote of the time I visited a doctor in Spain. A few months after I arrived I went to see a doctor. One of the beautiful things about working in Spain is that you get free health care. I decided to use that. First I went to the doctors post in my neighbor-

hood in order to get an appointment. The lady behind the desk did not speak English. Luckily, I was prepared for this and had prepared a number of sentences in Spanish to explain what I wanted. I got an appointment for the next day at 10 a.m. When I was allowed in the doctor's office at 11 a.m. I discovered to my surprise that the doctor did not speak a word of English either. Nor did he understand google translate. At the time, I did not know how to say 'I have a fever' in Spanish. I was facing an unexpected language wall. After we both realised we could not understand each other, the doctor somehow came to the conclusion that he needed some of my blood. I made two new appointments, the first to take my blood and the second to discuss the results. When you have an appointment to get some of your blood taken from you, you don't need to speak, so that was easy. The last appointment was also surprisingly easy. I went back to the doctor and he had a few papers with my blood values on them. He told me: 'to do normal', and sent me away. Luckily, my problems had gone away by themselves, so everything was normal indeed. This brings me to the conclusion. If you have to go the doctor when you are abroad and there is a chance that you cannot understand each other, bring a friend.



## References

- [1] <http://www.elmundo.es/ciencia/2015/07/22/55aeb036e2704ed1478b4599.html>



# Virale nanodeeltjes onder druk

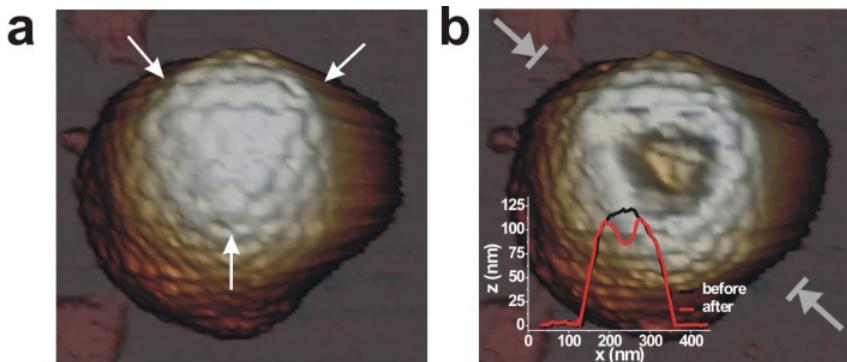
---

Door Prof. dr. Wouter H. Roos

**T**erwijl van virussen lange tijd vooral de ziekmakende eigenschappen werden benadrukt, wordt er sinds kort meer en meer onderzoek gedaan naar hoe virussen te gebruiken zijn in de nano-geneeskunde en nanotechnologie. Virale deeltjes kunnen niet alleen worden ingezet om medicijnen naar specifieke cellen te brengen, maar ook om tumorcellen aan te vallen. Verder worden ze onder andere gebruikt voor catalyse in nanovolumina en als bouwstenen in elektronica. Om de brede inzetbaarheid van deze deeltjes optimaal te benutten, is kennis van de structuur en invloed van structuurveranderingen essentieel. Met behulp van tastmicroscopie is dit te bestuderen en door gericht druk op virussen uit te oefenen wordt er nieuw licht op de materiaaleigenschappen van deze fascinerende eiwitnanodeeltjes geworpen.

Twee basiscomponenten van virussen zijn de erfelijke informatie (RNA of DNA) en het capsid, oftewel de eiwitmantel. Aan de hand van het erfelijk materiaal, ook wel genoom genoemd, kan het virus zich voortplanten binnen de gastheercel. Het genoom wordt omgeven door het capsid; een holle eiwitmantel opgebouwd uit tenminste 60 stukken van soms slechts één enkel eiwit. De eiwitmantel van het overgrote deel van de bekende virussen is icosaëdrisch gevormd, oftewel het is een regelmatig twintigvlak. De eiwitten waaruit het icosaëder is opgebouwd vormen zich in vijf- en vaak ook zesvoudige structuren, respectievelijk pentonen en hexonen. De pentonen zijn op de twaalf vertices geplaatst en de hexonen zitten op de vlakken en/of de ribben van het icosaëdrische nanodeeltje.





Figuur 1. Herpes Simplex Virus capsides. a) Intact deeltje voor indentatie. De witte pijlen wijzen naar de pentonen, dwz de pentonen. Tussen de pentonen zitten de hexonen. b) Zelfde deeltje na indentatie. Hoogteprofiel langs de grijze pijlen voor en na indentatie is getoond als inset. Aangepast van ref.[4]

De regelmatige structuur van virussen maakt dat ze goed te beschrijven zijn vanuit een natuurkundig perspectief. In het bijzonder kan dit experimenteel gedaan worden met een tastmicroscoop (Atomic Force Microscope, AFM). Een tastmicroscoop bestaat uit o.a. een bladveer (cantilever) die aan het uiteinde een scherpe naald heeft. Net zoals in een ouderwetse platen-speeler tast de naald het oppervlak af. Hoogteverschillen van het oppervlak leiden tot het verbuigen van de bladveer. Hierdoor verandert de hoek van de weerkaatste laserbundel en dit wordt door een kwadrant fotodiode geregistreerd. Op deze manier wordt er een topografisch plaatje van het oppervlak gemaakt. Tastmicroscopie kan in lucht, vacuüm en vloeistof worden uit-

gevoerd en voor klinisch relevante toepassingen zijn vooral metingen in vloeistof erg interessant. Op deze manier kunnen virussen in een fysiologisch relevante omgeving, dat wil zeggen in een zoutoplossing, bestudeerd worden. Aangezien de tastmicroscoopafbeeldingen een hoge resolutie hebben (ordegrootte van enkele nanometers) kunnen individuele pentonen en hexonen afgebeeld worden. Dit betekent ook dat de oriëntatie van het virus bepaald kan worden. Het capsid kan namelijk op een ribbe, vlak of hoekpunt liggen, oftewel op de 2-, 3- of 5-voudige icosaëdrische symmetrieën. Figuur 1 toont voorbeeldplaatjes van deeltjes op de 3-voudige symmetrieën.

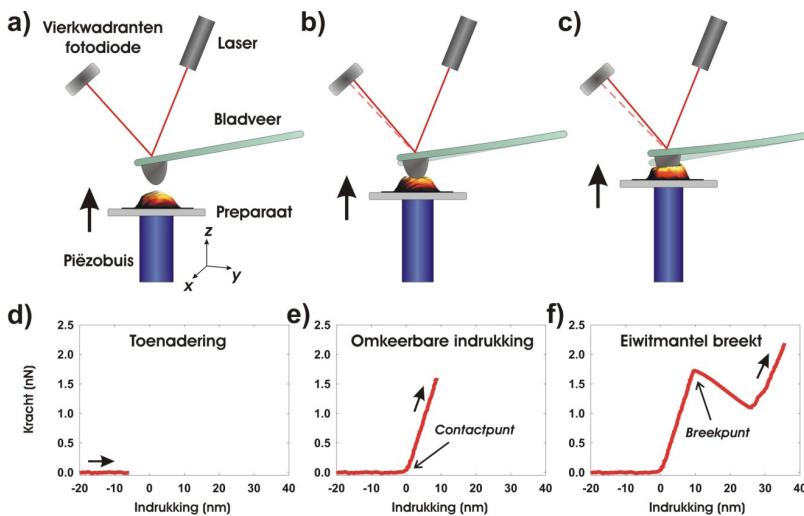
Naast het afbeelden, kunnen de virussen

ook worden vervormd door de naald hard op het virus te duwen. Figuur 2 laat zien hoe dit in zijn werk gaat. Voor de nano-mechanische metingen aan virussen wordt het virus eerst afgebeeld en daarna wordt het midden van het virus gelokaliseerd en wordt er met grote kracht op gedruwd. De kracht die nodig is om het virusdeeltje te vervormen wordt afgeleid uit de verbuiging van de cantilever. In de figuur is te zien hoe het nanodeeltje eerst elastisch vervormt. Echter, bij verdere krachtoefening zal het

virus abrupt breken en dit is onomkeerbaar. Mechanische informatie wordt afgeleid uit de richtingscoëfficient van het eerste gedeelte (i.e. de veerconstante) en de kracht die nodig is om het virus uit elkaar te laten vallen.

Ook al is de veerconstante een directe uitkomst van kracht-indrukkingstellingen, is het niet de ideale parameter om de mechanische eigenschappen van verschillende virusdeeltjes met elkaar te vergelijken. Ver-

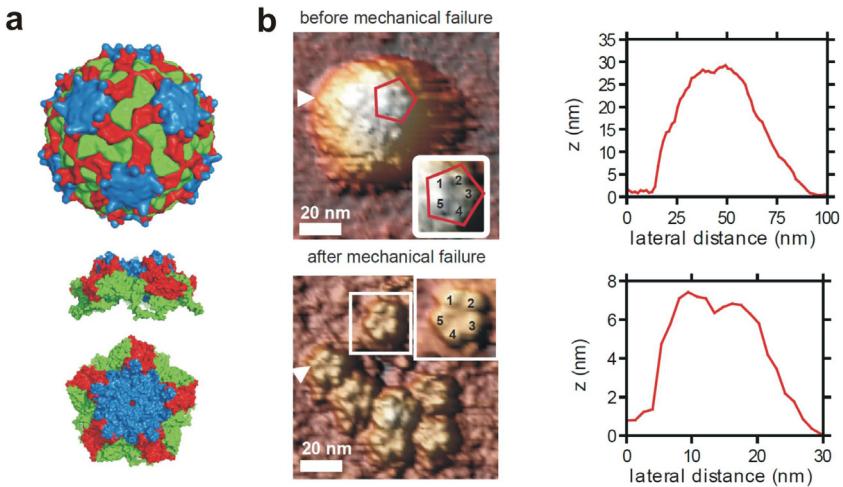
*Figuur 2. Schema van AFM nanoindentatie experiment. a-c) Zijaanzicht AFM opstelling met virus voor en tijdens indentatie. d-f) Correspondende FZ (kracht-indrukking) curves. Aangepast van ref.[5]*



schillende virussen hebben verschillende doorsneden, van tientallen tot honderden nanometers, en ook verschillende diktes van hun eiwitmantel. Grottere deeltjes zullen flexibeler zijn dan kleine, als ze dezelfde schaaldikte hebben. Dit betekent dat er een geometrie-onafhankelijke parameter nodig is om zinnige conclusies te trekken. De Elasticiteitsmodulus, of Young's modulus, is hiervoor geschikt. Deze modulus is onafhankelijk van de grootte van het deeltje. Continuümmechanica van dunne schalen met straal R en dikte h leert ons dat de veerconstante k en de Elasticiteitsmodulus E volgens  $k \sim Eh^2/R$  van elkaar afhangen. Het blijkt dat de evenredigheidsfactor voor virale nanodeeltjes meestal ongeveer 1 is. Virale eiwitmantels zijn echter geen dunne schalen en om te controleren of deze benadering correct is, hebben we onze metingen met Eindige-Elementen Analyse (EEA) vergeleken[1]. Door atomaire data van de eiwitmantels te nemen, kon een EEA model gereconstrueerd worden dat uit heel veel continue elastische elementen bestaat. Door dit model in silico te belasten hebben we gezien dat bovenstaande benadering eigenlijk best wel goed is. EEA analyses zijn erg krachtig, alleen onomkeerbare breuken kunnen er minder goed mee gemodelleerd worden. Om dit te doen kan men moleculaire dynamicsimulaties uitvoeren. Zulke simulaties laten inderdaad onomkeerbaarheid bij grotere indentaties zien en kunnen inzicht geven in de lokale vervormingen van de eiwitten waaruit het virus bestaat[1].

Nu we een goed raamwerk hebben geconstrueerd voor de mechanische analyse van virussen, kunnen we naast fundamentele natuurkunde ook meer biologische en medische vraagstukken aanpakken. Zo hebben we het norovirus bestudeerd, waar regelmatig uitbraken van gerapporteerd worden. Het norovirus heeft een intrigerende structuur met arc-vormige lussen aan het oppervlak. Het was, tot recent, onduidelijk of die lussen er alleen maar zaten om specifieke contacten met de gastheercel te maken, of dat het ook een structurele functie had. Door AFM nanoindentatie-experimenten uit te voeren hebben we gezien dat de lussen een grote versteviging van de eiwitmantel teweegbrengen en de deeltjes onder spanning zetten, vergelijkbaar met gewapend beton[2]. Dit krachtige omhulsel komt het virus goed uit tijdens zijn tocht door het lichaam. Hierbij moet het virus onder andere de extreem zure omgeving in de maag weerstaan. Een beter begrip van hoe dit omhulsel is opgebouwd is essentieel voor de ontwikkeling van antivrale medicijnen. Hiernaast is zo'n verstevigingsmechanisme zeer relevant in de nanotechnologie. Aangezien we nu begrijpen hoe eiwitnanodeeltjes extra sterk gemaakt kunnen worden, kan dit in verschillende toepassingen gebruikt worden.

Een ander virus, het Triatomavirus, wordt bestudeerd omdat het op menselijke picornavirussen lijkt en aangezien men het in wil zetten tegen de ziekte van Chagas. AFM



Figuur 3. *Triatoma virus*. a) Kristalstructuur van het hele deeltje (boven) en van een van de 12 pentonen (midden en onder). b) Capside voor en na nanoindentatie met bijbehorende hoogteprofielen. In dit geval valt het deeltje uiteen in de 12 pentonen. Zowel voor als na indentatie is de substructuur van de pentonen zichtbaar. Aangepast van ref. [3]

metingen hebben laten zien dat het RNA een complexe tweezijdige rol heeft[3]. Bij neutrale pH blijkt het genoom de deeltjes te stabiliseren, maar bij basische pH destabiliseert het RNA juist de capsides. Dit verrassende effect lijkt belangrijk te zijn voor infectie, waarin de sterke eiwitmantel uit elkaar moet vallen om het genoom vrij te zetten in de gastheercel. Figuur 3 toont de kristalstructuur van het virus en laat zien hoe het deeltje er voor en na indentatie uitziet. Hiernaast hebben we ook de me-

chanische structuur van het Adenovirus bestudeerd. Het Adenovirus is niet alleen een belangrijke ziekteverwekker, maar wordt ook in klinische toepassingen gebruikt voor gentherapie. Om deze virale nanodeeltjes zowel optimaal te kunnen bestrijden als te kunnen gebruiken, moeten we begrijpen hoe het de cel binnendringt. Uit tastmicroscopie experimenten blijkt dat bepaalde cellulaire membraaneiwitten, zoals integrines, de deeltjes flexibeler kunnen maken, zodat het erfelijk materiaal wordt vrijgezet.

Aan de andere kant hebben de metingen laten zien dat er bepaalde peptides zijn die specifiek aan Adenovirus binden en de deeltjes zo sterk maken dat ze het genoom niet meer kwijt kunnen raken. Naast fundamentele biologische inzichten levert dit kennis op die op termijn in de kliniek kan worden ingezet.

Geconcludeerd kan worden dat het onder druk zetten van virussen, met behulp van tastmicroscopie oftewel mechanische metingen, naast spannende natuurkunde nu ook meer en meer biologisch en medisch relevante informatie oplevert. Dat laat zien dat dit onderzoeksgebied, de zogenaamde "fysische virologie", op verschillende vlakken fundamentele en toepasbare kennis

genereert. De verwachting is dat dit gebied in de toekomst een steeds belangrijkere rol gaat spelen in het doorgronden van de eigenschappen van een grote verscheidenheid aan virale en niet-virale eiwitnodeeltjes met brede toepassingen in de nanotechnologie en de kliniek.



### Referenties

- [1] Roos WH et al (2010) Biophys J 99, 1175
- [2] Baclayon M et al (2011) Nano Letters 11, 4865
- [3] Snijder J et al (2013) Nature Chemistry 5, 502
- [4] Klug WS et al (2012) Phys Rev Lett 109, 168104
- [5] Roos WH et al (2010) Nature Physics 6, 733

### Over de schrijver

In november 2015 is Prof. Dr. Wouter Roos begonnen als Adjunct Hoogleraar Molecular Biophysics aan het Zernike Instituut. Precies op tijd, want hierdoor kon hij perfect dit stukje voor de Francken Vrij schrijven dat goed aansluit bij zijn onderzoeksgebied. De komende tijd gaan hij en zijn groep zich o.a. bezig houden met interacties tussen virussen en cellen, het samenspel van nucleinezuren en celelivitten en de dynamica van membraanblaasjes (voor meer informatie, zie: <http://www.rug.nl/research/zernike/single-molecule-biophysics/roos-group/>)



# Life after Francken:

**sievecorp**

---

By Dr. Ir. Gert Eising

I could have expected it, a life after Francken item. However, I did not realize it was already my time, it has only been two years!

Anyway, I'll start with a short introduction: I started studying Applied Physics in 2004 and finished in 2009. Directly afterwards, I started my PhD in the group of professor Kooi. For four years, I studied the properties of phase-change materials with great dedication and so I got to call myself doctor afterwards. This was all done in building 13,

*I could have expected it, a life after Francken item.*

which made it very easy to make a regular visit to the beloved Francken room. While doing so, I spend some time on keeping all

the computers running, which led me to become the IT-guy at work ("Gert is wel handig met computers"). The last two years the visiting frequency went down a lot, as my work nowadays brings me to Leek.

Directly after my PhD, I got into contact with the startup company Sievecorp, thanks to old chairman Bijl who was already working there. (May I immediately point out the importance of having connections like the ones obtainable at Francken, using them makes job hunting fun and a lot easier.) Soon after I started there as employee number 4, we moved from a single room and a shabby warehouse to our own building. The nice thing of working at a startup is that you have a lot of influence on the interior and decoration of your own working environment. The downside is that you



---

---

also have to decorate it yourself. As soon as the new place was up and running, I got to dive into the technique we are selling: filtrations. Or more precisely: microfiltrations.

Microfiltration itself is not something new, however, at Sievecorp we are able to (re) use the same filter for a long period of time without having the problems originating from fouling of the filter. With the microfilters we are able to sterilize liquids without the help of often used techniques like pasteurization. Currently we are applying this to milk, which results in a product that has

*So how does it fit with  
the physics study?  
It hardly does.*

a better taste than pasteurized milk, due to the lack of a heat treatment, and stays fresh for multiple months. Being able to perform the filtrations at low temperatures has the promise of a reduced energy consumption. To stay within the theme, there might also be clinical applications, but these will be researched in the years to come.

When I started at Sievecorp we were able to perform the microfiltrations at lab-scale. The following two years we have been very busy evolving the concept of our technique from a laboratory-sized setup to a industrial-scale machine. This starts with identifying

problems that might present themselves when scaling up a machine. After these problems have been pointed out and have been solved a complete design is being developed. At the same time the complete process flow is being mapped in great detail. This is very useful for identifying use cases that were previously not thought off, but it also aids the automation of the filtration process. After some more iterations a final design goes to the machine builder and the plans are being realized. While working on this you quickly notice that four colleagues are not enough for the task at hand and all logistics around it, and so the company has been happily growing with 300% since I started. The result is that in a few months we will be able see the results of these two years of work and we will be able to supply the world with better milk.

This all sounds very much like process engineering, so how much does it fit with the physics study? It hardly does, but skills like being able to start and run your own project and being able to solve problems in a scientific way proved very valuable. My initial task was to make the filtration machine autonomous. As no infrastructure was yet present, I had the freedom to completely develop a fitting one from scratch. Another nice thing about having only a few colleagues is that you can and will be involved in all work that is happening, so next to the programming, I was also involved in creating the description of the filtration process as well

---

as the (electrical) engineering of the filters. To finalize I will end with these two pieces of knowledge: physics is a great study as it teaches you how to do loads of interesting things that you have never seen or known about before. Lastly, don't do things with computers, it will haunt you, forever... 

---

Figure 6. The well informed readers will know the meaning of this figure. If you do not recognize it immediately, I would like to refer to Francken Vrij edition 18.1, page 34. Gert, congratulations! A more physical goldfish might follow.



---

Figure 5: Sievecorp colleagues. Spot the Francken members.

---





# Puzzle

## Clinical culture

By Steven Groen

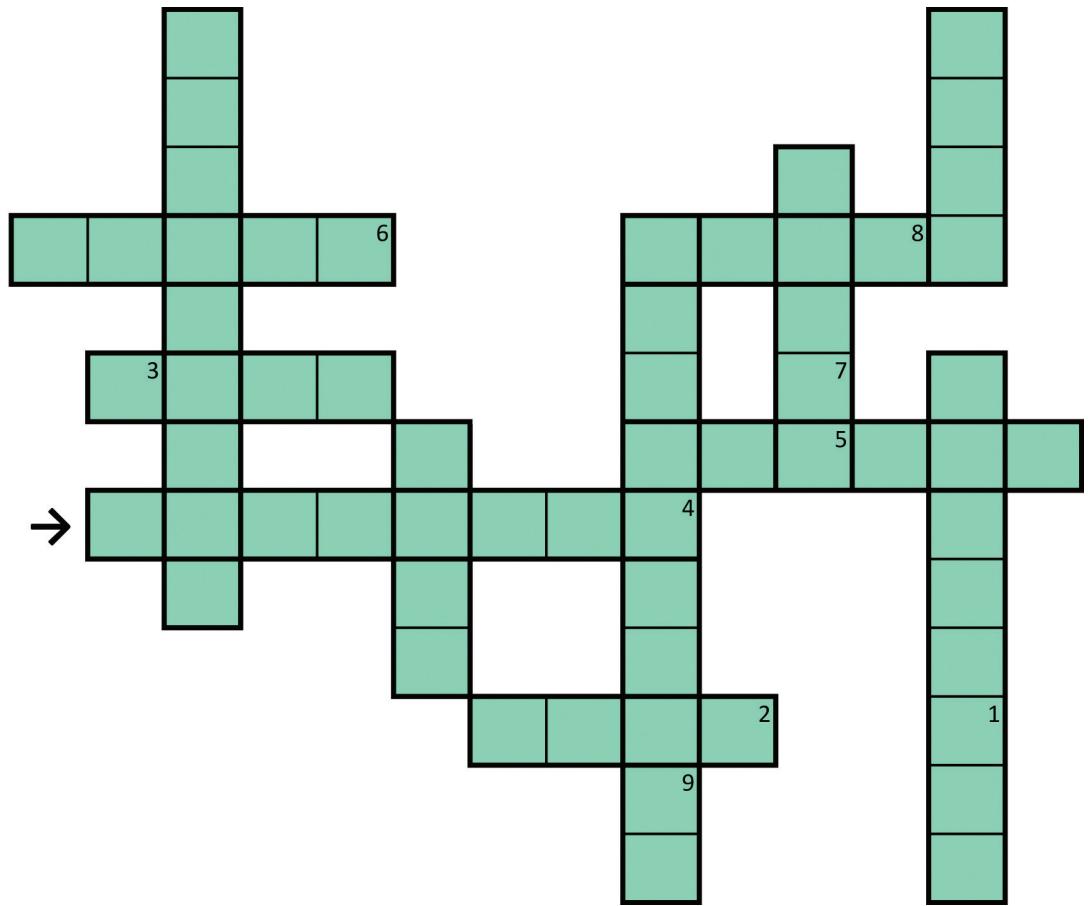
The word 'clinical' evokes very powerful associations in everyone. We also see this in popular culture. I decided to make a puzzle around this fact. All the (sometimes) cryptal descriptions about music, movies or TV, except for one, represent a word that has something to do with the term 'clinical' (at least, in my opinion). The idea is that the described words fill the boxes on the next page. However, the position of only one word is given, indicated by the arrow. The number of letters is between brackets. If you fill in enough of the boxes, or make a good guess, you can find the word, containing nine letters. Send this word to the redaction, you can win a disinfectant (you want that).

→ A famous rock band called this bad in 1988 (8)

- Jagger begs for sedation, and it's family (8)
- John, Hook, Who (6)
- Some sea predators have them too (4)
- Al Pacino had one (4)
- Kylie fails to ban you from her ... (4)
- Does miss Ciccone have this mental condition? (10)
- You might perform wizardry and witchcraft with only half of this (5)
- This band sung about a drilled in skull in 2003 (9)
- I'm addicted to you, don't you know that you're ... (5)
- You can't do anything else than listen to this (5)
- You're under Sinatra's (4)

## Clinical trials show secondary health risks from alcohol consumption







**Schut Geometrische Meettechniek** is een internationale organisatie met vijf vestigingen in Europa en de hoofdvestiging in Groningen. Het bedrijf is ISO 9001 gecertificeerd en gespecialiseerd in de ontwikkeling, productie en verkoop van precisie meetinstrumenten en -systemen.

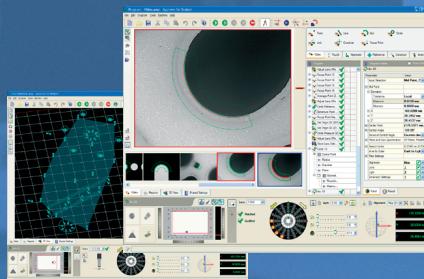
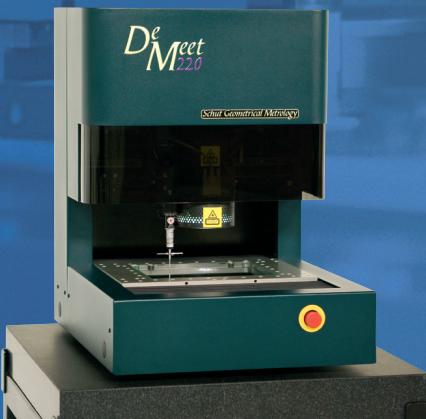
Aangezien we onze activiteiten uitbreiden, zijn we continu op zoek naar enthousiaste medewerkers om ons team te versterken. Als jij wilt werken in een bedrijf dat mensen met ideeën en initiatief waardeert, dan is Schut Geometrische Meettechniek de plaats. De bedrijfsstructuur is overzichtelijk en de sfeer is informeel met een "no nonsense" karakter.

Op onze afdelingen voor de technische verkoop, software support en ontwikkeling van onze 3D meetmachines werken mensen met een academische achtergrond. Hierbij gaat het om functies zoals **Sales Engineer, Software Support Engineer, Software Developer (C++), Electronics Developer** en **Mechanical Engineer**.

Er zijn bij ons ook mogelijkheden voor een technisch interessant **stage-** of **afstudeerproject**. Dit kan in overleg met de docent worden afgestemd.

Open sollicitaties zijn ook zeer welkom. Voor echt talent is altijd ruimte.

Voor meer informatie kijk op [www.Schut.com](http://www.Schut.com) en [Vacatures.Schut.com](http://Vacatures.Schut.com), of stuur een e-mail naar [Solicitatie@Schut.com](mailto:Solicitatie@Schut.com).



**APPROVE**  
for *D<sup>e</sup>Meet*

