
Jaarboek 2002
Vereniging van Akademie-onderzoekers

Tilman Hackeng (redactie)
Herman Veenhof (eindredactie)

Over de grenzen van het weten


Jaarboek 2002
Vereniging van Akademie-onderzoekers

Amsterdam, 2003

Vereniging van Akademie-onderzoekers
p/a Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
Het Trippenhuys
Kloveniersburgwal 29
Postbus 19121
1000 GC Amsterdam

Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
Postbus 19121, 1000 GC Amsterdam **T** 020-551 07 00
F 020-620 49 41 **E** knaw@bureau.knaw.nl, <http://www.knaw.nl>

ISBN 90-6984-395-1

Het papier van deze uitgave voldoet aan  ISO-norm 9706 (1994) voor permanent houdbaar papier

© 2003. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de rechthebbende, behoudens de uitzondering bij de wet gesteld

Inhoud

Ten geleide 7

Voorwoord 9

Jaap Abbring: *Verzekeringen en asymmetrische informatie* 11

Masha Antokolskaia: *De harmonisatie van het familierecht komt naderbij* 17

Gerd Bouma: *Een zoektocht naar de genetische gevoeligheid voor inflammatoire darmziekten* 23

Erwin Bulte: *Handel, hulpbronnen en Neanderthalers* 29

Joris van Eijnatten: *Kennisproductie en kennisoverdracht in de vroegmoderne tijd: de academische theologie als casus* 35

Ron Fouchier: *Vogelpest en griep* 41

Ulf Hanefeld: *Chemo-enzymatische synthese van biologisch actieve moleculen* 47

Rob van Lier: *Van plaatje tot object: De eigenzinnigheid van de visuele waarneming* 53

Patrick Onck: *Metaalschuim en schaaleffecten* 61

Gerard Rongen: *Bescherming tegen Ischemie/Reperfusie schade bij de mens in-vivo: 'Farmacologie op leven en dood'* 67

Niels Schiller: *De reis van woorden door het brein* 73

Martine J. Smit: *Viraal gecodeerde G-eiwit gekoppelde receptoren: nieuwe targets in geneesmiddelzonderzoek* 79

Renske Steenberg: *Het ontstaan van baarmoederhalskanker: een virus-geïnduceerd multistapproces* 83

Nienke van der Stoep: *De rol van celspecifieke kerneiwitten in de opbouw en activering van een afweerreactie* 89

Henkjan Verkade: *Stimuleren van fecale vetuitscheiding als therapie?! 95*

Marjolein Visser: *Spierverlies bij veroudering 105*

Akademie-onderzoekers 1987-2002 111

Ten geleide

Voor het eerst wordt het jaarboek van de Vereniging van Akademie Onderzoekers niet uitgereikt tijdens de jaarlijkse installatie van een nieuwe lichterling AO-ers. Het programma Akademie Onderzoekers is beëindigd en vele jonge wetenschappers hebben dankzij dit fellowship een werkplek aan een van de Nederlandse universiteiten kunnen bemachtigen. Daarnaast is er tijdens het AO-schap natuurlijk prima en vernieuwend onderzoek verricht; hiervan kan de lezer van dit jaarboek een prima indruk krijgen.

Gelukkig kan de nieuwe generatie wetenschappers nu terecht bij het VENI/VIDI/VICI programma van de Nederlandse Organisatie van Wetenschappelijk Onderzoek (NWO). De subsidie, die bij deze beurzen hoort, vormt hopelijk een afdoende prikkel voor de universiteiten om het personeelsbeleid zo af te stemmen dat er perspectief is en blijft op een carrière voor jonge wetenschappers.

NWO heeft onze vereniging, de VVAO, benaderd met de suggestie of een soortgelijke vereniging kan worden opgericht ter ondersteuning van de VENI/VIDI/VICI beursalen. Het uitgeven van een jaarboek, de organisatie van evenementen (zoals het debat 'Is weten te meten?' tijdens de installatie van de AO-ers in oktober 2002), het beantwoorden van vragen van collega-beursalen, en het samenbrengen van jonge wetenschappers werkzaam in verschillende disciplines van de wetenschap wordt door NWO als belangrijke toevoeging aan het VENI/VIDI/VICI programma gezien.

Natuurlijk moet het initiatief voor het oprichten van zo'n vereniging genomen worden door de deelnemers aan het VENI/VIDI/VICI programma zelf. Wij zullen, indien gewenst, gaarne onze ervaring met de VVAO aan de initiatiefnemers overbrengen.

Ik wens u, namens de VVAO, veel plezier bij het lezen van dit jaarboek.

Dr. Lex Kaper,
Voorzitter Vereniging van Akademie-onderzoekers

Voorwoord

De laatste lichting Akademie-Onderzoekers is in 2002 geïnstalleerd. Dat betekent dat in dit jaar, 2003, alleen verlengingsaanvragen door de selectiecommissies worden beoordeeld en dat het Programma Akademie-Onderzoek nog een levensverwachting heeft van circa vier jaar. Nieuwe aanwas blijft achterwege, en de laatste excellente jonge onderzoekers ronden hun projecten in de komende jaren af. Het is alsof het Programma op sterven na dood is. Niets is minder waar.

Op het moment zijn zelfs nog 150 Akademie-onderzoekers actief. Bovendien heeft het Programma in 16 jaar meer dan 700 jonge onderzoekers de mogelijkheid geboden om een wetenschappelijk reputatie te ontwikkelen en aansluitend verder te groeien in een aanstelling binnen de wetenschappelijke staf van de universiteit. Een van de belangrijkste eigenschappen van het Programma betreft de garantie van een structurele onderzoekspositie na afloop van een Akademie-onderzoek. Dat effect is blijvend en geldt ook voor de nu nog actieve Akademie-onderzoekers.

Er wordt op nieuwe manieren aandacht besteed aan de verjonging van het wetenschappelijk potentieel in Nederland. De Vernieuwingsimpuls, in het leven geroepen op initiatief van NWO, VSNU en KNAW in 2000, richt zich met drie verschillende persoonsgerichte subsidievormen op verschillende fasen in de wetenschappelijke carrière van onderzoekers, van pas gepromoveerd tot ervaren en professorabel. Het behoort tot de doelstellingen van de Vernieuwingsimpuls dat talentvolle, creatieve onderzoekers in- of doorstromen bij de wetenschappelijke onderzoeksinstellingen.

Het Programma Akademiehoogleraren, ingesteld door de KNAW in 2002, is bedoeld voor hoogleraren tussen de 55 en 60 jaar die bijzondere wetenschappelijke prestaties hebben geleverd. Maar tevens komen, doordat het salaris van de Akademiehoogleraar geheel wordt gefinancierd door de KNAW, voor de universiteit midden vrij die voor het aanstellen van een of meer jonge talentvolle onderzoeksleiders dienen te worden ingezet. Deze krijgen de gelegenheid een eigen onderzoekslijn aan te vangen. Hiermee wordt doorstroom van jonge onderzoekers bevorderd. De aandacht van de KNAW blijft zich dus richten op deze voor de toekomst van het Nederlandse onderzoek zeer belangrijke groep.

In de laatste jaren die het Programma Akademie-Onderzoekers nog rest kan nog een aantal opmerkelijke prestaties worden neergezet. De bijdragen in dit jaarboek tonen aan dat ook deze laatste onderzoeksprojecten nog een wezenlijke en vernieuwende bijdrage aan het Nederlandse wetenschappelijk onderzoek vormen.

Prof. dr. W.J.M. Levelt
President KNAW

Verzekeringen en asymmetrische informatie

De meeste mensen houden niet van inkomensrisico's. Gelukkig kunnen ze deze risico's verkleinen door ze te delen met anderen. In moderne economieën wordt dit soort risicodeling aangeboden in de vorm van verzekeringen. Levensverzekeringen, bijvoorbeeld, beschermen tegen het inkomensrisico dat kleeft aan onverwacht kort of lang leven. Voor elk individu afzonderlijk is dit levensrisico aanzienlijk, maar het gemiddelde sterfteverloop in een grote groep verzekerden is goed te voorspellen. Een verzekeraar kan zijn levensverzekeringsklanten dus hun levensrisico laten delen zonder dat ze elkaar ooit hoeven te ontmoeten.

In zo'n moderne, anonieme verzekeringsmarkt is er een goede kans dat verzekerden voor de verzekering relevante informatie kunnen verbergen. Economen zeggen dan dat verzekeraars en verzekerden 'asymmetrisch geïnformeerd' zijn. Asymmetrische informatie kan twee vormen aannemen. Ten eerste is het denkbaar dat mogelijke klanten hun risico beter kunnen inschatten dan de verzekeraar. Dit kan leiden tot *adverse selection* op risico: klanten die een relatief hoog risico lopen ten opzichte van andere klanten met dezelfde door de verzekeraar waargenomen risicofactoren zullen zich relatief goed verzekeren. Ten tweede heeft de verzekeraar vaak geen volledige controle over het risicogedrag van de klant. In dat geval ontstaat er *moral hazard*: klanten met een betere dekking gedragen zich risicovoller.

Verzekeraars passen hun verzekeringsaanbod aan zulke asymmetrische-informatieproblemen aan. Autoverzekeringen, bijvoorbeeld, hebben doorgaans een eigen risico. Ze bieden dan geen volledige verzekering tegen autoschade. De automobilist blijft deels verantwoordelijk voor de gevolgen van zijn rijgedrag; de *moral hazard* wordt beperkt ten koste van de risicodeling. De meeste verzekeraars bieden verder een menu aan contracten aan, vaak met keuze uit verschillende eigen risico's. Dit menu kan worden ontworpen zodat klanten met verschillende verborgen eigenschappen verschillende contracten kiezen. De keuze uit het menu verraadt dan de verborgen eigenschappen van de klant. Tot op zekere hoogte staat dit de verzekeraar toe om zijn verzekering aan te passen aan de verborgen eigenschappen van de klant.

Asymmetrische informatie in de praktijk

Als er geen asymmetrische informatie is, dan kunnen verzekeringsmarkten op een efficiënte manier zorgen voor risicodeling. Het strategisch gedrag dat door asymmetrische informatie mogelijk wordt gemaakt, kan echter de marktwerking verstoren. Dit kan een reden zijn voor overheidsingrijpen in verzekeringsmarkten; het verklaart de sterke interesse van economen voor het asymmetrische-informatieprobleem.

Het is dus belangrijk om vast te stellen of asymmetrische informatie in de praktijk echt een rol speelt en, zo ja, in wat voor vorm. Onderzoek naar dit soort problemen aan de hand van gegevens uit de verzekeringspraktijk is het laatste decennium goed van de grond gekomen (zie bijvoorbeeld P.A. Chiappori, 'Econometric models of insurance under asymmetric information', in G. Dionne, ed., *Handbook of Insurance*, North Holland, 2000).

Een eenvoudige toets op het belang van asymmetrische informatie kan worden gebaseerd op de waargenomen relatie tussen claims aan de ene kant en de dekking die een verzekerde heeft gekocht aan de andere kant. Als verzekerden die beter gedekt zijn meer claimen, wijst dit op asymmetrische informatie. Neem bijvoorbeeld autoverzekeringen. In het geval van *adverse selection* kiezen automobilisten die, beter dan de verzekeraar, weten dat ze goed kunnen autorijden een verzekering met een hoger eigen risico. In het geval van *moral hazard* kiezen automobilisten met een hoger eigen risico ervoor om netter te rijden en minder brokken te maken. Omdat er geen reden is voor een structureel verband tussen claims en de mate van verzekering als er geen asymmetrische informatie is, is deze relatie informatief over de aanwezigheid van asymmetrische informatie.

Deze benadering gaat ervanuit dat autoverzekeringscontracten alleen verschillen in de hoogte van het eigen risico. In de praktijk zijn autoverzekeringen veel complexer. In het bijzonder hebben ze vaak een dynamische premiestructuur: via een bonus-malussysteem hangen premies af van claims in het verleden. Het is dus niet zo duidelijk hoe de simpele vergelijking tussen goed en slecht verzekerde mensen moet worden gemaakt.

Om dit probleem te omzeilen, hebben onderzoekers de toets toegepast op jonge automobilisten die geen claim-geschiedenis hebben. Nadeel van deze oplossing is dat noch de dynamische keuze van verzekeringen noch het effect van de dynamische structuur van de verzekeringen op het rij- en claimgedrag kan worden onderzocht. In de praktijk worden deze, blijkens het veelvuldige voorkomen van een bonus-malusstructuur, wel erg belangrijk gevonden. Daar komt bij dat de toets geen onderscheid maakt tussen *adverse selection* en *moral hazard*. Dit onderscheid is belangrijk, omdat beide vormen van asymmetrische informatie verschillende implicaties voor optimale contracten en de werking van verzekeringsmarkten hebben.

Een deel van mijn Akademie-onderzoek richt zich op de analyse van dynamisch claimgedrag en contractkeuze aan de hand van longitudinale verzekeringsgegevens. Deze gegevens zijn doorgaans afkomstig uit de administraties van verzekeringsbedrijven en bevatten alle claims, poliskeuzen en achtergrondkarakteristieken van de klanten van deze bedrijven over een bepaalde tijdsperiode.

Het bonus-malussysteem in Franse autoverzekeringen

In J.H. Abbring, P.A. Chiappori en J. Pinquet ('Moral hazard and dynamic insurance data', *Journal of the European Economic Association*, 1, 2003) richten we ons op het bonus-malussysteem in Franse autoverzekeringen. Premies worden in Frankrijk jaarlijks herzien aan de hand van het claimgedrag. Een jaar zonder claims levert een premieverlaging (bonus) van 5% op. Elke claim waaraan de verzekerde schuld

heeft, leidt bij de eerstvolgende premieherziening tot een verhoging (malus) van 25%.

Intuïtief neemt in het Franse systeem de prikkel om claims te voorkomen toe met het aantal claims dat al is ingediend. Met elke claim neemt immers de basis toe waarover de toekomstige 25% stijging bij een volgende claim wordt berekend. Indien een verzekerde bij aanvang van een polisjaar bijvoorbeeld een premie van 100 betaalt en na enige tijd een claim indient, dan weet hij dat na afloop van het jaar de premie verhoogd zal worden naar 125. Hij weet ook dat een tweede claim zal leiden tot een verhoging van 25% over het hogere bedrag van 125. In zekere zin is de tweede claim duurder en zal een verzekerde die aan *moral hazard* lijdt minder snel een claim indienen na de eerste claim.

In mijn onderzoek met Chiappori en Pinquet formaliseren we deze intuïtie in een dynamisch economisch-theoretisch model van het gedrag van een Fransman die aan het Franse bonus-malussysteem wordt blootgesteld. We tonen aan dat Fransen die aan *moral hazard* lijden met elke claim door schuld voorzichtiger worden en minder snel weer claimen. Dit resultaat verbindt *moral hazard* in Franse autoverzekeringen met zogenaamde ‘toestandsafhankelijkheid’ (*state dependence*) in het individuele claimproces: de snelheid waarmee verzekerden claimen hangt, via de prikkels die uitgaan van het bonus-malussysteem, af van het claimverleden. We kunnen dus leren over *moral hazard* in Franse autoverzekeringen door te meten of er zulke toestandsafhankelijkheid in het claimproces is.

Op het eerste gezicht lijkt dit een eenvoudig statistisch probleem. We zouden een bestand verzekerden kunnen opdelen in groepen die veel en weinig claims in het verleden hebben ingediend. De eerste groep heeft, vanwege het bonus-malussysteem, relatief veel prikkels om verdere claims te voorkomen. Indien er sprake is van *moral hazard*, dan zal deze groep in de toekomst minder claimen. Helaas zal deze groep, als niet alle Fransen even goed kunnen autorijden, ook uit relatief slechte automobilisten bestaan. Om die reden alleen al zal deze groep in de toekomst meer claims hebben. Per saldo kunnen dit selectie-effect en het eventuele effect van *moral hazard* zowel positief als negatief uitpakken, zodat we uit de vergelijking niet veel leren over *moral hazard*.

Om te bepalen of er *moral hazard* dreigt, moeten we dus werkelijke, individuele toestandsafhankelijkheid weten te onderscheiden van de effecten van niet-waargenomen heterogeniteit. Gelukkig kunnen we hierbij voortborduren op een omvangrijke literatuur in de statistiek en de economie. In mijn onderzoek met Chiappori en Pinquet bouwen we voort op resultaten van J.J. Heckman en G.J. Borjas (‘Does unemployment cause future unemployment? Definitions, questions and answers from a continuous time model of heterogeneity and state dependence’, *Economica*, 47, 1980, 247–283). Als we niet corrigeren voor het feit dat automobilisten met veel claims slechtere automobilisten zijn, dan vinden we een sterk positief effect van claims op de kans op toekomstige claims. Na correctie voor deze verschillen tussen verzekerden blijft er van dit effect niets over. Op individueel niveau ontwaren we geen toestandsafhankelijkheid. We concluderen dat er geen bewijs is voor *moral hazard* op de Franse weg.

Dit resultaat is consistent met het feit dat men doorgaans geen sporen van asymmetrische informatie in autoverzekeringsrelaties met jonge automobilisten vindt. Dit

wil niet zeggen dat asymmetrische informatie onbelangrijk is. Zo is het bijvoorbeeld mogelijk dat jonge automobilisten weliswaar niet meer weten dan hun verzekeraar, maar dat ze snel wijzer worden van ervaringen, zoals bijna-ongelukken, die ze niet delen met de verzekeraar. Er is dan sprake van asymmetrisch leren. Asymmetrische informatie ontstaat dan in de loop van de verzekeringsrelatie. In dat geval verwacht je dat verzekerden in de loop van de relatie hun poliskeuze veranderen. Dit kunnen we onderzoeken met onze gegevens (zie J.H. Abbring, P.A. Chiappori, J.J. Heckman en J. Pinquet, 'Adverse selection and moral hazard in insurance: Can dynamic data help to distinguish?', *Journal of the European Economic Association: Papers and Proceedings*, 1, 2003).

Sancties in de Nederlandse werkloosheidsverzekering

Asymmetrische informatie, en in het bijzonder *moral hazard*, blijkt zeker een grote rol te spelen in de Nederlandse werkloosheidsverzekering (ww). De ww verzekert werknemers tegen de gevolgen van baanverlies, maar maakt het ook minder aantrekkelijk voor werklozen om zich in te spannen om een baan te vinden en te houden. Als de uitkeringsverstrekker het arbeidsmarktgedrag niet volledig kan controleren, dan zal de werkloosheid toenemen. Dit is weer een voorbeeld van *moral hazard*.

Werkloosheidsverzekeringen zijn vormgegeven om *moral hazard* te bestrijden. Zo compenseert de ww slechts een gedeelte van het inkomensverlies door werkloosheid; dit is een variant op het eigen risico. Ook hebben werklozen slechts tijdelijk recht op ww; na verloop van tijd vervallen zij tot een uitkering op bijstandsniveau. Een dalend uitkeringsniveau blijkt een goede manier te zijn om werklozen te prikkelen om een baan te vinden zonder al teveel te bekniibelen op de inkomenszekerheid.

Het is ook in het geval van werkloosheidsverzekeringen niet eenvoudig om te bepalen of er werkelijk sprake is van *moral hazard*. Verschillen in uitkeringsniveau's tussen ww-ers corresponderen enerzijds misschien met verschillende prikkels om een baan te vinden, maar zijn anderzijds ook terug te voeren op verschillende arbeidsmarktverledens en daarmee verschillende niet-waargenomen karakteristieken.

In nog ongepubliceerd onderzoek met G.J. van den Berg en J.C. van Ours ('The effect of unemployment insurance sanctions on the transition rate from unemployment to employment') onderzoeken we *moral hazard* door veranderingen in de werkherstattingskans na oplegging van een strafkorting op de ww-uitkering (sanctie) te onderzoeken. Net als in het autoverzekeringsonderzoek met Chiappori en Pinquet richten we ons op de veranderingen in de verzekeringsomstandigheden over de tijd en niet zozeer op variatie in deze omstandigheden tussen verzekerden.

Uiteraard hebben we ook hier weer een selectieprobleem: werklozen die snel sancties krijgen hebben waarschijnlijk andere karakteristieken dan andere werklozen. Het onderscheid tussen de werkelijke gedragsverandering ten gevolge van sancties enerzijds en deze selectie-effecten anderzijds is weer nauw gerelateerd aan het onderscheid tussen toestandsafhankelijkheid en heterogeniteit. In artikelen met G.J. van den Berg (in het bijzonder 'The nonparametric identification of treatment effects in duration models', *Econometrica*, 2003) toon ik aan dat dit onderscheid onder milde aannamen inderdaad te maken is. In mijn publicatie met Van den Berg

en Van Ours vinden we dat sancties een sterk positief effect hebben op de werkher-
vattingkans van werklozen, na correctie voor heterogeniteit. De *moral hazard* in de
Nederlandse ww is dus aanzienlijk.

Toepassing op andere problemen

Tot dusver heb ik me beperkt tot verzekeringscontracten. De economische analyse
van contracten in situaties met imperfecte informatie heeft veel meer toepassingen.
Arbeidseconomen onderzoeken bijvoorbeeld het effect van beloningstructuren in
arbeidscontracten op de selectie en motivatie van werknemers. Het asymmetrische-
informatieprobleem treedt ook op in bijvoorbeeld de relatie tussen aandeelhouders
en managers. P.A. Chiappori en B. Salanié ('Testing contract theory: A survey of
some recent work', in M. Dewatripont, L. Hansen en P. Turnovsky, eds., *Advances
in Economics and Econometrics—Theory and Applications, Eighth World Congress,
Econometric Society Monographs*, Cambridge University Press, Cambridge, 2003)
geven een overzicht van de groeiende literatuur waarin zulke problemen in de prak-
tijk worden onderzocht.

Project: *Dynamische econometrische analyse van economisch gedrag in markten
met imperfecte informatie.*

Dr. J.H. Abbring is verbonden aan de Faculteit der Economische Wetenschappen en
Bedrijfskunde, Afdeling Algemene en Ontwikkelingseconomie van de Vrije Univer-
siteit Amsterdam.

E-mail: jabbring@econ.vu.nl

De harmonisatie van het familierecht komt naderbij

Harmonisatie van privaatrecht in Europa

De voortschrijdende Europese integratie en de groei van de EU-regelgeving op het terrein van het privaatrecht hebben de rechtswetenschap voor nieuwe uitdagingen gesteld. Eén van de antwoorden op deze uitdagingen was de ontwikkeling van een nieuw type rechtsvergelijkende activiteit: het opstellen van op rechtsvergelijkend onderzoek gebaseerde regels van Europees privaatrecht. Dit pionierswerk wordt verricht door verschillende internationale *expert groups*, werkzaam op zeer uiteenlopende gebieden van het privaatrecht. De door deze groepen geformuleerde doelstellingen en de gebruikte methoden lopen nogal uiteen. De meeste van hen koesteren geen verdergaande ambities dan het opstellen van niet-bindende *Principles* van geharmoniseerd recht. Eén groep gaat veel verder: in 1999 is onder de leiding van de gerenommeerde Duitse rechtswetenschapper Christian von Bar de *Study Group on a European Civil Code* opgericht. Deze groep bestaat uit een internationaal netwerk van subgroepen die elk tot doel hebben om een bepaald deel op te stellen van een mogelijk toekomstig Europees Burgerlijk Wetboek.

De positie van het familierecht in het proces van harmonisatie van het privaatrecht in Europa

Op achterstand

De wetenschappelijke activiteiten met betrekking tot de harmonisatie en unificatie van het familierecht lopen duidelijk achter op de activiteiten binnen andere terreinen van het privaatrecht. Dat is niet toevallig. Tot betrekkelijk kort geleden stond het familierecht niet alleen bijna volledig buiten deze activiteiten, het werd zelfs beschouwd als het schoolvoorbeeld van een rechtsgebied dat zich daar helemaal niet voor zou lenen.

De twee belangrijkste bezwaren tegen de harmonisatie van het familierecht zijn vanouds het zogenaamde *cultural constraint*-argument, volgens welk het familierecht zo zeer is geworteld in de historische en culturele eigenheden van elk land dat harmonisatie onmogelijk zou zijn, en het gebrek aan duidelijkheid over de bevoegdheid van de EU tot regelgeving op dit gebied. Beide bezwaren zouden niet gelden voor de veel nauwer met de economie verbonden gebieden van het privaatrecht, zoals het contractenrecht en het aansprakelijkheidsrecht.

De Europese dimensie van het familierecht

De bedoelde bezwaren doen echter geen recht aan het feit dat ook rechtsgebieden als het familie- en erfrecht onder de invloed van de vergaande economische integratie en het vrije verkeer van personen een sterke Europese dimensie hebben gekregen. Net zoals het gebrek aan eenvormigheid op meer nauw met de economie verbonden gebieden van het privaatrecht een obstakel vormt voor de verdere ontwikkeling van het vrije verkeer van goederen, diensten en kapitaal, belemmert het gebrek aan eenvormigheid op het terrein van het familierecht het vrije verkeer van personen en de totstandkoming van een ware Europese identiteit en een geïntegreerde Europese juridische ruimte.

Maar de succesvolle activiteiten van de Scandinavische landen op dit gebied bewijzen dat harmonisatie op het terrein van het familierecht wel degelijk mogelijk is. Hoewel lang werd aangenomen dat het familierecht uitsluitend tot de interne aangelegenheden van de lidstaten behoorde, is thans een toenemende spanning ontstaan tussen de wens om dit gebied, conform het zogenaamde subsidiariteitsprincipe, binnen de nationale bevoegdheden te houden, en de aanhoudende behoefte aan meer uniformiteit.

Omslag in het denken

De negatieve houding ten opzichte van de harmonisatie van familierecht is nog maar kort geleden veranderd. Illustratief is dat in het baanbrekende boek over de unificatie van het privaatrecht uit 1994, getiteld *Towards an European Civil Code*, een hoofdstuk over het familierecht volledig ontbrak. De tweede druk uit 1998 bevat een hoofdstuk waarin uiterst voorzichtig wordt gesuggereerd dat het familierecht ook in het harmonisatieproces zou kunnen worden betrokken.

In het preadvies voor de Nederlandse Vereniging voor Rechtsvergelijking uit 1999, getiteld *Een zoektocht naar Europees familierecht*, wordt uiteengezet dat het argument van de culturele gebondenheid dient te worden gerelativeerd. In dit preadvies heeft schrijver dezes daartoe de volgende argumenten aangevoerd:

- De diversiteit aan wettelijke oplossingen voor bepaalde problemen houdt vaak slechts in dat langs verschillende wegen hetzelfde functionele resultaat wordt bereikt. Een voorbeeld is de verdeling van het familievermogen na echtscheiding zoals die wordt bereikt binnen stelsels met een volstrekt verschillend huwelijks-goederenregime.
- Ondanks een bepaalde mate van culturele gebondenheid is het familierecht van de Europese landen gebaseerd op dezelfde juridische traditie, geworteld in het Romeinse en later in het Canonieke recht. Dit geldt in veel opzichten evenzeer voor de landen van de *common law*.
- Er bestaat een duidelijke toenaderingstendens in het familierecht van de verschillende Europese landen. De ontwikkelingen bewegen zich allemaal in dezelfde richting (bijvoorbeeld naar de liberalisering van echtscheiding, de verdergaande gelijkheid van de rechten van gehuwde en ongehuwde ouders, etc.), de verschillen zitten hem voornamelijk in de timing van deze modernisering (zo bevinden de Scandinavische landen zich voortdurend in de voorhoede).
- De gemeenschappelijke normen en waarden waarop de EU is gebaseerd scheppen

- in toenemende mate een Europese *common ground* in het familierecht (zoals de gelijkheid van wettige en onwettige kinderen als gevolg van de beslissing van het Europese Hof voor de Rechten van de Mens (EHRM) in het Marx-arrest).
- Op lang niet alle terreinen van het familierecht is de culturele gebondenheid even sterk. Bijvoorbeeld in het huwelijksvermogensrecht speelt culturele gebondenheid veel minder een rol dan op terreinen zoals het adoptie- of het afstammingsrecht. Ook doet zich op deze terreinen de behoefte aan meer uniformiteit sterker voelen.
 - De belangrijkste verschillen tussen de familierechtelijke stelsels in Europa doen zich voor tussen het Zuiden en het Noorden (in verband met de grotere religieuze invloed in Zuid-Europa), en niet, zoals op de nauwer met de economie verbonden terreinen van het privaatrecht, tussen het Oosten en het Westen. Door de receptie van het radicaal gemoderniseerde Sovjet-familierecht is het niveau van moderniteit van het familierecht van de Oost-Europese landen vergelijkbaar met dat van de meest vooruitstrevende stelsels in West-Europa – die van de Scandinavische landen. Dat maakt de deelname van de Oost-Europese kandidaat-lidstaten in het harmonisatieproces op het terrein van het familierecht relatief eenvoudig haalbaar.

Aan het eind van de vorige eeuw verscheen uiteindelijk een hele reeks van artikelen, geschreven door Duitse, Belgische, Franse, Nederlandse en Scandinavische auteurs, waarin de argumenten voor en tegen de harmonisatie van het familierecht werden besproken. Aldus is de kwestie van de harmonisatie en unificatie van het familierecht uitgegroeid tot één van de ‘hottest issues’ van de vergelijkende rechtswetenschap.

Commission on European Family Law

Betekenis

Op 1 september 2002 is een internationale *Commission on European Family Law* (CEFL) opgericht. Het initiatief daartoe werd niet genomen omdat alle twijfels over de noodzaak en de haalbaarheid van de harmonisatie van het familierecht waren weggenomen, en alle tegenstanders overtuigd. Integendeel, de komst van de CEFL heeft de discussie over deze kwestie alleen maar meer urgent gemaakt. Het doel van de CEFL is niet de academische studie van de theoretische aspecten van harmonisatie, maar het nemen van praktische initiatieven, in het bijzonder het opstellen van niet-bindende *Principles of European family law*. Hoewel de oprichting van CEFL werd vooraf gegaan door een aanzienlijk aantal publicaties over de harmonisatie van het familierecht in Europa, is de discussie over de noodzaak en haalbaarheid daarvan als zodanig bepaald nog niet gesloten.

Structuur

Net als de andere initiatieven op het terrein van de harmonisatie van het privaatrecht in Europa is de CEFL, de misschien wat misleidende term ‘Commission’ ten spijt, een groep academici die zich op eigen gezag heeft samengesteld. Zij vertegenwoordigen noch hun regeringen, noch zijn zij door enige supranationale organisatie aangesteld. Er is een *Organising Committee* en een *Expert Group*. In het *Organising Committee*

hebben de oorspronkelijke zes oprichters zitting. Het is het initiërende en coördinerende orgaan. De *Expert Group* bestaat uit 25 leden, waaronder de leden van het *Organising Committee*. Samen dekken de deelnemers bijna alle Europese landen, waaronder alle lidstaten van de EU en de meeste kandidaat-leden, alsmede niet EU-leden zoals Noorwegen, Zwitserland en Rusland.

Doelstellingen

In 2001 heeft de Europese Commissie, in haar baanbrekende *Communication from the Commission to the Council and the European Parliament on European Contract Law*, vier opties geformuleerd voor de verdere ontwikkeling van het geharmoniseerde privaatrecht in Europa. De eerste mogelijkheid is om zich te onthouden van enige gerichte harmonisatie-inspanning en uitsluitend te vertrouwen op verdere spontane harmonisatie. De tweede optie is het opstellen van niet-bindende *Principles*. De derde optie heeft strikt gesproken weinig met harmonisatie van doen, en is het verbeteren van bestaande Europese regelgeving. De vierde mogelijkheid is om te beginnen met het ontwerpen van bindend Europees privaatrecht. Hoewel de reikwijdte van deze *Communication* was beperkt tot het contractenrecht, gelden deze vier mogelijkheden evenzeer voor elk ander gebied van het privaatrecht. Elke groep of commissie die actief is op het terrein van de harmonisatie van het privaatrecht heeft op de een of andere wijze tussen deze opties een keuze gemaakt. Geconfronteerd met deze opties heeft de CEFL bewust gekozen voor het opstellen van niet bindende *Principles of European Family Law*. Dit nog beperkt tot bepaalde terreinen die door de CEFL zijn geselecteerd als zijnde het meest geschikt voor harmonisatie. Het zij benadrukt dat de doelstelling van de CEFL niet verder gaat dan het bevorderen van de vrijwillige *bottom up* harmonisatie van bepaalde familierechtelijke instituties. *Top down* unificatie door middel van bindende regelgeving valt uitdrukkelijk niet binnen haar doelstelling.

De eerste onderwerpen

Als eerste terreinen voor haar activiteiten heeft het *Organising Committee* gekozen voor de gronden voor echtscheiding en de onderhoudsverplichtingen van de voormalige echtelieden. Het echtscheidingsrecht is gekozen vanwege de pan-Europese tendens tot convergentie op dit terrein, zoals die zich manifesteert in de geleidelijke verschuiving van echtscheiding op basis van ‘schuld’ naar echtscheiding wegens de onherroepelijke ontwrichting van het huwelijk. Een tweede reden is het verder oprukken van regelgeving over het internationaal privaatrecht op dit gebied. Persoonlijk heb ik enige twijfels bij de geschiktheid van dit onderwerp om als eerste door de CEFL te worden aangepakt, in verband met de vergaande diversiteit die nog steeds bestaat in de nationale wetgeving op dit punt (variërend van Malta dat nog immer geen volledige echtscheiding kent tot de Zweedse en de Russische echtscheiding ‘op verzoek’) en de politieke gevoeligheid ervan (echtscheiding is het enige onderwerp van familierecht waarover in het nabije verleden drie nationale referenda zijn gehouden).

Werkwijze

De methode waarmee de CEFL haar *Principles* opstelt is dezelfde als wordt gebruikt

door de meeste andere groepen die bezig zijn met de harmonisatie van Europees privaatrecht. De eerste stap was het opstellen van een questionnaire met 105 gedetailleerde vragen. Dit questionnaire is geformuleerd vanuit een rechtsvergelijkend perspectief en beoogt alle variaties binnen de Europese rechtsstelsels te dekken. In november 2002 hebben de leden van de *Expert Group* hun nationale rapporten ingeleverd waarin deze vragen zijn beantwoord. Op basis van deze landenrapporten zijn door het *Organising Committee* concept-*Principles on divorce* opgesteld die uitvoerig zijn besproken op de plenaire bijeenkomst van de CEFL in maart 2003.

Conclusie

Na een lange tijd te hebben achtergelopen op de nauwer met de economie verbonden gebieden van het privaatrecht, schijnt ook voor het familierecht in Europa de harmonisatie te zijn begonnen. Naar mijn mening gaat het hier om een logische en onafwendbare ontwikkeling. Men zou daar tegen kunnen inbrengen dat het prematuur was om de *Commission of European Family Law* op te richten zolang de discussie over de haalbaarheid en wenselijkheid van harmonisatie van het familierecht als zodanig niet ten minste op de meest cruciale punten verder was uitgekristalliseerd. Ik denk niet dat dat juist is. Niet alleen zijn bepaalde kwesties, zoals die van de historische en culturele eigenheid, onoplosbaar en hangt hun appreciatie voornamelijk af van persoonlijke opvattingen, ook gaat van het bestaan van de CEFL en haar activiteiten een stimulerende invloed uit op de betreffende discussie, zowel op wetenschappelijk als politiek niveau. Wat de betekenis van de door de CEFL te formuleren *Principles* praktisch gesproken precies zou kunnen en moeten zijn is een vraag voor de toekomst. In elk geval zullen niet bindende *Principles*, opgesteld op basis van nationale rapporten en vergelijkende commentaren, de nationale en de Europese regelgevers een hele hoop tijd en geld kunnen besparen. En zelfs wanneer die *Principles* nooit door enige wetgever zullen worden gebruikt als model of bron van inspiratie, dan nog zullen de gedetailleerde nationale rapporten een onmisbare kenbron gaan vormen voor rechtsvergelijkers uit alle landen van Europa en de rest van de wereld. Wat dat betreft hebben de voorstanders van het onaantastbare nationale familierecht niets te vrezen. Zolang de *Principles* niet zijn bedoeld om op enigerlei wijze aan de lidstaten te worden opgelegd – en dat is momenteel volstrekt niet aan de orde – vormen zij geen grotere bedreiging voor de nationale tradities dan een goed rechtsvergelijkend handboek over het familierecht.

Project: *Methoden en prioriteitsterreinen voor de harmonisatie van het familierecht in Europa.*

Dr. M.V. Antokolskaia is verbonden aan het Molengraaf Instituut voor Privaatrecht van de Universiteit Utrecht.

E-mail: M.Antokolskaia@law.uu.nl

Een zoektocht naar de genetische gevoeligheid voor inflammatoire darmziekten

De darm: meer dan alleen spijsvertering

Sommigen onder u zullen de volgende situatie wel uit eigen ervaring kennen: op een broeierige zomeravond leg je een stukje kip op de barbecue, dat dan al enige tijd buiten de koelkast in de vleesschaal op tafel heeft gelegen. Later die nacht word je ziek wakker met verschijnselen van misselijkheid, buikpijn en diarree. De oorzaak van het ongemak zal bekend zijn: bacteriën in het vlees hebben de kans gekregen zich te vermenigvuldigen en zijn door onvoldoende verhitting niet gedood. Eenmaal in het spijsverteringskanaal terechtgekomen worden zij aldaar herkend door cellen van het afweersysteem, als gevolg waarvan de hierboven genoemde verschijnselen ontstaan.

Bij eerste beschouwing niets nieuws.

Toch is hier eigenlijk iets heel bijzonders aan de hand. Niet zo zeer dat je ziek wordt van een onhygiënisch behandeld stuk vlees als wel dat je normaliter niet ziek wordt van allerhande andere zaken die we in onze mond stoppen. Immers, het stuk vlees is net zo goed 'lichaamsvreemd' als de bacteriën die zich in dat vlees genesteld hadden. Bovendien zit ons lichaam vol met bacteriën; gerekend naar het aantal cellen bestaat zelfs het grootste gedeelte van ons lichaam uit bacteriën, waarvan de meerderheid zich in de darm bevindt.

Toch leven we in vreedzame en zelfs noodzakelijke coëxistentie met al deze bacteriën, terwijl het immuunsysteem tegen een ziekteverwekkende Salmonella bacterie ogenblikkelijk en meedogenloos in werking treedt. Kortom, blijkbaar weet het immuunsysteem in de darm feilloos een onderscheid te maken tussen 'goed' en 'fout', en dit is letterlijk van levensbelang: enerzijds is de darm de toegangspoort tot ons lichaam waardoor we ons voedsel opnemen. Tegelijkertijd moet voorkomen worden dat er hierbij levensbedreigende micro-organismen of anderszins ongewenste stoffen mee naar binnen dringen. Hiertoe is de darmwand uitgerust met een groot aantal gespecialiseerde afweercellen ofwel immuuncellen. Aan deze cellen de continue beslissing of er wel of niet opgetreden moet worden. Het moge duidelijk zijn dat wanneer er ergens in dit ingenieuze beslismechanisme iets fout gaat, ziekte optreedt.

Inderdaad zijn er ziekten bekend waar dit het geval is. Het meest treffende voorbeeld is misschien wel coeliakie. De Nederlandse kinderarts Dicke toonde ruim een halve eeuw geleden aan dat deze patiënten overgevoelig zijn voor gluten, een bestanddeel dat voorkomt in granen als tarwe, rogge, gerst en haver. Uit verder onderzoek bleek dat deze patiënten een erfelijke gevoeligheid hebben waardoor ze een ontstekingsreactie in de darm ontwikkelen na blootstelling aan gluten. Dat kan weer leiden tot chronische buikklasten en diarree. Ondanks het feit dat het hier een

voor de meeste mensen onschuldige eiwitten betreft, komt het immuunsysteem in de darm van coeliakie patiënten er toch tegen in actie. Patiënten met deze ziekte moeten zich dan ook hun hele leven houden aan een gluten-vrij dieet.

Inflammatoire darmziekten: colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn

Daar waar een voedselvergiftiging wordt veroorzaakt door ziekmakende bacteriën in voedsel, en coeliakie als gevolg van een toxische reactie op gluten, bestaat er nog een andere darmziekte die gepaard gaat met ondermeer buikpijn en diarree en een ontstekingsreactie in de darm. Bij deze patiënten lijkt er echter noch sprake te zijn van een infectie, noch van een overgevoeligheid voor een bepaald voedingsbestanddeel. Dit ziektebeeld staat bekend onder de naam chronische inflammatoire darmziekten, en klinisch worden er twee vormen onderscheiden: colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn.

Hoe ontstaan deze ziekten dan wel, hoe weten we dat, en hoe kunnen we deze informatie gebruiken om verder inzicht te krijgen in het ontstaan en de behandeling ervan? Deze vragen zijn met name relevant omdat zolang de oorzaak onbekend is, er ook geen oorzakelijke behandeling voor mogelijk is. In Nederland lijden enkele tienduizenden, vaak jonge mensen aan inflammatoire darmziekten, welke een grote invloed hebben op de kwaliteit van leven van deze patiënten. Momenteel worden zij veelal behandeld met ontstekingsremmende medicijnen, die ernstige bijwerkingen kunnen hebben. Wanneer deze onvoldoende helpen, dient het zieke deel van de darm operatief te worden verwijderd, met alle medische, psychische en sociale gevolgen van dien.

Oorzaken en ontstaanswijze

Hoewel de precieze oorzaak van inflammatoire darmziekten nog altijd onbekend is, is er de laatste jaren wel steeds meer bekend geworden over de ontstaanswijze. De huidige hypothese is dat patiënten met deze aandoening, als gevolg van een erfelijke gevoeligheid, een ongecontroleerde en heftige ontstekingsreactie ontwikkelen tegen een nog onbekende factor, waarbij voor wat betreft het laatste mogelijk gedacht moet worden aan de ‘normale’ bacteriën die voorkomen in de darm.

Op basis van epidemiologische studies en onderzoek in families met inflammatoire darmziekten was al duidelijk geworden dat erfelijke factoren een belangrijke rol spelen in de gevoeligheid voor de ziekte; welke dit zijn, is echter grotendeels onbekend. Eén van de te beantwoorden vragen is dan ook welke de erfelijke factoren (genen) zijn, en hoe deze betrokken zijn bij het ontstaan van de ziekte. Hier doet zich echter een probleem voor: de inflammatoire darmziekten zijn geen ‘klassieke’ erfelijke ziekten, waarbij de ziekte volgens een vast en voorspelbaar patroon van generatie naar generatie overgeërfd wordt. Veeleer lijkt het hier om een complexe aandoening te gaan, waarbij een groot aantal verschillende erfelijke factoren samen met omgevingsfactoren betrokken zijn bij het ontstaan van de ziekte. Deze complexiteit heeft het identificeren van de verantwoordelijke genen ernstig bemoeilijkt. Hoewel twee jaar geleden een eerste gen is geïdentificeerd dat is betrokken bij de ziekte van Crohn, dienen de meeste genen dan ook nog gevonden te worden.

Hulptroepen voor wetenschappelijk onderzoek: de muis als modelorganisme voor ziekte bij de mens

Om een beter inzicht te krijgen in het ontstaan van inflammatoire darmziekten, en met name in de complexe rol van de verschillende erfelijke factoren in het ontstaan ervan, hebben wij onze toevlucht genomen tot onderzoek bij muizen. Genetisch onderzoek bij proefdieren heeft namelijk een aantal belangrijke voordelen ten opzichte van patiënt-gebonden onderzoek. Zo zijn laboratoriummuizen genetisch minder complex dan mensen. Dit komt onder meer omdat alle muizen (vader, moeder, broertje, zusje) binnen een bepaalde stam (zeg maar, een familie van muizen) genetisch identiek zijn (net zoals eeneïge tweelingen genetisch identiek zijn). Dit maakt erfelijkheidsonderzoek een stuk eenvoudiger en daarmee de kans om een erfelijke factor te vinden een stuk groter. Bovendien kunnen voldoende grote aantallen ‘patiënten’ worden verkregen en onderzocht. Tegelijkertijd kunnen allerlei storende (omgevings)invloeden zoals voeding, hormonen, en medicijngebruik constant gehouden worden.

De vraag die zich hierbij voordoet, is: ontwikkelen muizen dan ook inflammatoire darmziekten? Ja en nee. Hoewel de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zoals die bij de mens worden gevonden bij muizen niet lijken voor te komen, komen er darmontstekingen bij de muis voor die veel gelijkenis vormen met inflammatoire darmziekten, en kunnen daarmee een goed model vormen voor deze aandoeningen. Een van de bevindingen die het onderzoek in deze diersystemen opleverde, was dat de gevoeligheid voor de ziekte sterk wisselt tussen verschillende muizenstammen. Omdat andere (omgevings)factoren identiek zijn voor alle muizen, impliceert dit dat de gevoeligheid voor darmontstekingen in muizen eveneens erfelijk bepaald is.

De kruisingsexperimenten van Mendel anno 2003

Ons doel was ondermeer deze erfelijke factoren bij de muis te identificeren. Deze studies tonen veel overeenkomst met de kruisingsexperimenten die Mendel anderhalve eeuw geleden deed met erwtenplantjes, en die de basis vormden voor de huidige genetica. In plaats van planten met verschillende bloemkleur worden in het onderhavige experiment muizen uit muizenstammen die gevoelig zijn voor het ontwikkelen van ontstekingsziekten van de darm gekruist met muizen uit muizenstammen die daarvoor niet gevoelig zijn. Het nageslacht van deze muizen wordt vervolgens onderling gekruist, en de zo verkregen kleinkinderen hebben ieder een unieke samenstelling van erfelijk materiaal dat deels afkomstig is van de grootvader, en deels van de grootmoeder. Een deel van het nageslacht zal de oorzakelijke erfelijke factor (of factoren) hebben geërfd van de voor de ziekte gevoelige grootouder, en zal dus ziek worden, en degenen die deze factoren niet hebben geërfd, worden niet ziek.

Vervolgens wordt gebruik gemaakt van een hedendaagse techniek om deze erfelijke factoren te identificeren. Hierbij wordt gebruik gemaakt van genetische verschillen tussen muizenstammen. Het erfelijk materiaal van de beide grootouderstammen wordt allereerst onderzocht op erfelijke verschillen, die in het laboratorium bepaald kunnen worden (z.g. genetische markers). Door nu op regelmatige afstand op alle chromosomen van zulke markers te identificeren, kan een soort staalkaart

van het erfelijk materiaal gemaakt worden van beide stammen. Zieke nakomelingen zullen de erfelijke factor, en de genetische marker die daarbij in de buurt ligt, van de gevoelige grootouder hebben geërfd. De niet-zieke nakomelingen zullen de erfelijke factor niet hebben, en hebben dus de genetische marker van de niet-gevoelige grootouder. Alle overige genetische markers die niet bij de gevoeligheid voor de ziekte betrokken zijn, zullen volgens de wetten van kansrekening even vaak bij de zieke en niet-zieke muizen worden gevonden. Op deze manier kan het stuk chromosoom waar het ziekmakende gen zich bevindt, worden geïdentificeerd. Dat is de benadering die wij met succes hebben toegepast op verschillende diersmodellen voor chronische inflammatoire darmziekten.

Enige bescheidenheid is hier wel op z'n plaats. Een op deze wijze geïdentificeerd stuk erfelijk materiaal bevat al gauw zo'n 20 miljoen baseparen (de bouwstenen van het DNA), en één hiervan hoeft maar afwijkend te zijn om de ziekte te veroorzaken. Het lijkt dus nog steeds zoeken naar een speld in een hooiberg. Gelukkig kunnen we hierbij gebruik maken van recente ontwikkelingen in de moleculaire biologie. Allereerst kan het gebied verder onderzocht en afgebakend worden door additionele kruisingsproeven.

Daarnaast is met de voltooiing van het humane en muis genome project het hele erfelijk materiaal van de muis en mens in kaart gebracht, en is er veel informatie beschikbaar over de genen die zich in het gelokaliseerde gebied bevinden. Zo kunnen we in databases onderzoeken of er in het geïdentificeerde stuk erfelijk materiaal een gen ligt dat op basis van z'n functie wel eens van belang zou kunnen zijn voor deze ziekte. Dat gen kan dan nader worden onderzocht. Inderdaad heeft deze benadering geleid tot de identificatie van een gen, genaamd interleukine 12, dat betrokken lijkt te zijn bij de gevoeligheid voor darmontstekingen in een van de door ons onderzochte diersmodellen. Tot slot bestaan er tegenwoordig zogenaamde 'gene chips', waarop vele duizenden genen tegelijkertijd kunnen worden geanalyseerd. Door nu met behulp van deze chips te kijken naar de expressie van de genen die in het geïdentificeerde gebied liggen, kan worden onderzocht welke van deze genen verschillend zijn in zieke en niet-zieke muizen. Deze benadering, die momenteel in volle gang is, zal hopelijk leiden tot het verder identificeren van de genen, en de afwijkingen daarin, die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van inflammatoire darmziekten in de muis.

Of mice and men: vertaling van de resultaten bij de muis naar de mens

Het vinden van de erfelijke factoren die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van inflammatoire darmziekten in diersmodellen is wetenschappelijk misschien heel interessant, maar is het ook relevant voor de mens? Immers, het betreft hier voornamelijk modellen die de ziekte bij de mens nabootsen. De erfelijke factoren die wij totnogtoe hebben geïdentificeerd in de muis worden momenteel bestudeerd bij patiënten en deze studies zullen moeten uitwijzen in hoeverre deze genen ook betrokken zijn bij patiënten. Het hoeft hierbij overigens niet automatisch te gaan om precies dezelfde afwijkingen; het zou goed kunnen zijn dat een bepaalde erfelijke factor in de muis betrokken is bij een cascade van gebeurtenissen die leidt tot ziekte,

en dat bij de mens een erfelijke factor die elders in die cascade aangrijpt verantwoordelijk blijkt te zijn.

Hoe dan ook, de verwachting is dat met behulp van deze benadering een beter inzicht wordt gekregen in het ontstaan van deze ziekten. Dat zal uiteindelijk kunnen bijdragen aan een betere behandeling of zelfs genezing van patiënten met deze aandoeningen.

Project: *De genetische basis van chronische inflammatoire darmziekten.*

Dr. G. Bouma is verbonden aan het Laboratorium voor Immunogenetica van het Vrije Universiteit Medisch Centrum.

E-mail: gbouma@niaid.nih.gov

Handel, hulpbronnen en Neanderthalers

De eerste twee jaar: Handel en hulpbronnen

In de eerste twee jaar van mijn aanstelling als KNAW-onderzoeker heb ik mij bezig mogen houden met het bekijken van de relaties tussen internationale handel, het beheer van natuurlijke hulpbronnen en economische ontwikkeling.

Dit is een controversieel onderwerp. Massale demonstraties en rellen tijdens recente topovereenkomsten in steden als Seattle en Genua geven duidelijk aan dat de meningen verdeeld zijn over de wenselijkheid van verdere handelsliberalisatie en globalisering.

Een belangrijke reden waarom mensen actie voeren tegen het vrijer maken van de wereldhandel betreft het vermeende negatieve effect van handel (en economische activiteit in het algemeen) op natuur en milieu. Maar in hoeverre is dit een terechte bron van zorg?

Marktonvolkomenheden

Mijn onderzoek in die eerste twee jaar betrof hoofdzakelijk theoretisch werk in de standaard neoklassieke economische traditie. Het is eenvoudig om te laten zien dat de effecten van handelsliberalisatie voor zowel welvaart als natuur en milieu dubbelzinnig zijn. Met andere woorden, de samenleving als geheel kan beter af zijn als we de wereldhandel vrijer maken, maar dit hoeft zeker niet altijd het geval te zijn. We kunnen er in welvaart ook op achteruit gaan.

Dit lijkt misschien tegenstrijdig met het standaardpleidooi van economen voor vrijere handel, maar dat is niet het geval. Sinds de jaren vijftig van de vorige eeuw bestaat het inzicht dat internationale handel eventueel binnenlands ‘markt- of beleidsfalen’ kan ‘uitvergrooten’. De extra kosten die dit met zich meebrengt, kunnen de baten van handel overtreffen.

Voorbeelden van marktonvolkomenheden in het kader van milieu-economisch onderzoek zijn het ontbreken van eigendomsrechten voor natuurlijke hulpbronnen (dit is met name in veel ontwikkelingslanden een groot probleem) of het ontbreken van een milieubeleid dat de externe kosten van vervuiling in rekening brengt bij degene die deze kosten veroorzaakt.

Een algemene conclusie van deze eerste fase is dat vrijere handel zowel goed als slecht kan uitpakken en dat er dus goede gronden kunnen bestaan om in te grijpen in handelsstromen. Dat kan door tarieven of quota’s of door het verbinden van bepaalde voorwaarden aan handelsliberalisatie. Het identificeren van de verschillende omstandigheden waarin verschillende typen beleid gevoerd moet worden, liep als een rode

draad door mijn voorgaande deelonderzoeken heen.

Overkill-hypothese

In deze bijdrage aan het KNAW-jaarboek wil ik hier echter niet te veel op terugkijken. In plaats daarvan ga ik dieper in op een onderwerp waar economen zich tot op heden veel minder mee bezig hebben gehouden, maar waar ik samen met twee Amerikaanse collega's (Jason Shogren en Rick Horan) steeds dieper in verstrikt ben geraakt. Via onderzoek naar ivoorstroperij in Afrika, voor de illegale handel, raakte ik in het tweede jaar van mijn KNAW-onderzoek in de ban van de zogenaamde *overkill hypothesis*.

Die term betreft de stelling dat de eerste mensen die voet op Noord Amerikaanse bodem zetten, volgens sommige bronnen zo'n 12.000 jaar geleden, door overbejaging verantwoordelijk waren voor het uitsterven van grote diersoorten als de mammoet en mastodont.

De stap van olifanten naar mammoeten lijkt een kleine, en de volgende vraag lag daarom voor de hand: hoe zat dat eigenlijk op het Europese vasteland, waar niet alleen mammoeten rondbanjerden ten tijde van de aankomst van de 'eerste mensen', maar ook ons verre familielid de Neanderthaler?

Uitstervende Neanderthalers

Toen de eerste mensen vanuit Afrika naar Eurasia vertrokken, zo'n 35.000 jaar geleden, werd dit continent al minimaal 200.000 jaar bewoond door Neanderthalers. Deze lieden waren goed aangepast aan de barre omstandigheden, veroorzaakt door de ijstijd die het continent destijds in zijn greep hield.

Maar binnen betrekkelijk korte tijd na de intocht van mensen stierven Neanderthalers uit. De oorzaak van dit uitsterven is tot op heden een raadsel. Er bestaan een aantal mogelijke verklaringen voor dit vraagstuk, en lezers die met enige regelmaat kijken naar zenders als *Discovery Channel* of *National Geographic* kunnen ze allemaal op gezette tijden voorbij zien komen.

Er bestaan bijvoorbeeld wetenschappers die denken dat *Homo sapiens* de Neanderthalers in een directe confrontatie om zeep heeft geholpen – een grote paleolithische oorlog tussen de soorten. Deze brute hypothese wordt niet ondersteund door archeologisch materiaal – tot op heden zijn er geen sporen gevonden die wijzen op het afslachten van de ene soort door de andere.

Andere wetenschappers speculeren dat de soorten vermengd zijn door onderlinge seksuele relaties. Maar huidige mensen hebben geen enkel spoor van de genen van de Neanderthaler in zich, dus deze hypothese lijkt ook wankel.

Het ligt het meest voor de hand dat mensen en Neanderthalers concurreerden om voedsel en dezelfde diersoorten bejaagden. Als mensen superieure jagers waren, dan hebben ze de Neanderthaler kunnen wegconcurreren zonder ooit 'oog in oog' met ze te hebben gestaan.

Maar deze veronderstelling kent ook een aantal problemen. Neanderthalers waren goed gewend en aangepast aan het leven in Eurasia. Ze waren sterker en groter dan mensen, en hadden ook een grotere herseninhoud. Hoewel het laatste niet garan-

deert dat ze ook daadwerkelijk slimmer waren dan mensen, is er natuurlijk ook geen enkele reden om van het tegenovergestelde uit te gaan. Als mensen superieure jagers waren, waar bleek dat dan uit?

Handelsgedrag

Als econoom die begint te lezen over de ontstaansgeschiedenis van de menselijke soort heeft het me verbaasd hoe weinig nadruk er binnen dit wetenschapsgebied gelegd wordt op het keuzegedrag van mensen. Toch meenden mijn twee collega's en ik dat de sleutel voor het raadsel wel eens gevonden kon worden door een veronderstelling te maken over het gedrag van mensen en Neanderthalers, en niet over fysiologie.

Gebaseerd op de verzamelde sporen uit die tijd is het namelijk zeer aannemelijk dat mensen *wel* onderling met elkaar handelden, en Neanderthalers *niet*. Wij betogen dat dit kleine verschil in gedrag grote gevolgen heeft gehad. Inderdaad; zelfs als de Neanderthalers aanvankelijk in het voordeel waren door biologische of fysieke omstandigheden, dan kan het verschil in gedrag er uiteindelijk toe geleid hebben dat de balans in het voordeel van mensen is uitgeslagen.

Welk bewijsmateriaal bestaat er voor de stelling dat mensen wel handelden en Neanderthalers niet? Opgravingen van Neanderthaler gemeenschappen wijzen erop dat Neanderthalers in kleine geïsoleerde en 'simpele' groepen samenleefden (tot maximaal 25 individuen) met weinig of geen sociale structuur. Er is geen aanleiding te veronderstellen dat er sprake was van arbeidsdeling en specialisatie. De technologie die gebruikt werd lijkt bijzonder statisch, want over perioden van meer dan 100.000 jaar was er nauwelijks sprake van 'innovaties'. De materialen die op en rond zulke opgravingen werden gevonden, waren zonder uitzondering lokaal te vinden. Er zijn geen aanwijzingen dat Neanderthalers over grote afstanden reisden.

Het archeologische bewijsmateriaal voor de eerste mensen is heel anders; deze leidden een dynamisch leven in grote complexe groepen. Er is duidelijk sprake van arbeidsdeling (binnen gemeenschappen waren verschillende secties te onderscheiden met verschillende 'functies') en materialen op *sites* vonden hun herkomst soms wel duizenden kilometers verderop.

Daarnaast ontwikkelden de eerste mensen ook in een snel tempo nieuwe technologieën die vervolgens over de verschillende groepen verspreid werden. Handel verschaft de mogelijkheid om eventuele overschotten te ruilen, en biedt dus een prikkel om bestaande methoden, technieken en instrumenten te verbeteren.

Handelsconcurrenten

Samen met mijn Amerikaanse collega's heb ik aan een model gewerkt gebaseerd op de volgende basisveronderstellingen.

- Mensen en Neanderthalers ontlenen 'nut' aan de consumptie van vlees en andere goederen (onderdak, kleding, versiering, etc.), en verdelen de hun beschikbare arbeid over de verschillende activiteiten (jagen en 'andere dingen' maken) zodat het verwachte nut gemaximaliseerd wordt.
- De groei van de menselijke en Neanderthaler samenleving hangt positief af van de consumptie van vlees.
- Mensen en Neanderthalers jagen op dezelfde prooi-soorten (mammoeten enzo-

voorts), en zijn dus directe concurrenten van elkaar. De mammoetpopulatie kent natuurlijke groei, maar als de gecombineerde jachtdruk van mens en Neanderthaler hoog genoeg is dan wordt de ‘prooibasis’ steeds smaller.

- Individuen binnen elke gemeenschap zijn niet allemaal hetzelfde, maar verschillen in de vaardigheid waarmee ze kunnen jagen en ‘andere dingen’ maken.
- Deze vaardigheden zijn tot op zekere hoogte erfelijk bepaald – als twee goede jagers samen kinderen krijgen is de kans dat kinderen ook goede jagers zullen zijn hoger dan puur op basis van het toeval verwacht mag worden.

Vervolgens hebben we de diverse functies gespecificeerd en het model gecalibreerd op basis van de beschikbare informatie. Dit bracht af en toe een beetje natte vingerwerk met zich mee; in zulke gevallen hebben we uitvoerige gevoeligheidsanalyses gedaan om te controleren of de resultaten ‘robuust’ zijn met betrekking tot deze parameters.

Robuuste resultaten

En de resultaten zijn inderdaad robuust – zelfs als we veronderstellen dat Neanderthalers gemiddeld gesproken sterker of slimmer waren dan de eerste mensen (bijvoorbeeld als we de schedelvolumes als grove benadering voor *skills* nemen). We hebben veel verschillende simulaties met het basismodel gedaan, en voor een uitgebreide series van plausibele modellen vinden we dat de Neanderthalers het loodje leggen. Het gesimuleerde tijdpad van hun ondergang komt redelijk overeen met hetgeen op basis van archeologisch materiaal bekend is.

Het mechanisme is uiteraard simpel. Mensen kennen handel en arbeidsdeling, dus de beste jagers leggen zich *full-time* toe op de jacht – voor de economen onder ons; een ‘Ricardiaans’ handelsmodel. Neanderthalers, aan de andere kant, kennen geen vergelijkbaar systeem van handel dus daar moet iedereen een beetje van alles doen. De menselijke soort is succesvol in de jacht, met als gevolg dat het aantal mensen toeneemt en het aantal mammoeten afneemt.

Uiteindelijk is er onvoldoende prooi voor de Neanderthalers om zichzelf te blijven voeden. De populatie stort in en sterft uit. De verklaring moet in dat geval gezocht worden in het verschillende gedrag van mens en Neanderthaler – in jargon; de mensen weten hun comparatieve voordelen wel te benutten en Neanderthalers niet.

Efficiëntie-effecten

Dit is uiteraard niet de plaats om op technische details in te gaan, maar het is vermeldenswaardig dat het bovenstaande resultaat ook gevonden wordt als Neanderthalers een beetje handelen (zeg; binnen een kleine groep) en mensen op grotere schaal (bijvoorbeeld tussen groepen).

Daarnaast is het misschien aardig te vermelden dat in het bovengenoemde model zowel economische als biologische krachten werkzaam zijn – krachten die bovendien in verschillende richtingen werken.

Zoals we zagen, werken de economische efficiëntie-effecten van handel in het voordeel van mensen. Maar daarnaast is er een evolutionair proces van ‘natuurlijke’ selectie aan de gang, en deze kracht werkt juist ten bate van de overblijvende Nean-

derthalers.

De minder vaardige Neanderthalers leggen het eerst het loodje, hetgeen er toe leidt dat de bovengemiddeld vaardigen zich voortplanten. Het gemiddelde vaardigheidsniveau van de Neanderthaler populatie gaat dus omhoog. Met andere woorden, het ontbreken van handel leidt tot een bepaald efficiëntie voordeel – de economische tekstboeken op hun kop, want in standaardteksten wordt altijd aangenomen dat handel de efficiëntie bevordert.

In theorie kan dit tweede effect voldoende sterk zijn om uitsterven te voorkomen, maar het blijkt dat deze uitkomst zich alleen bij extreme parameters voordoet. We concluderen dat het economische effect belangrijker is dan het evolutionair-biologische effect.

De oorsprong van instituties

Het bovengenoemde model is uiteraard nogal speculatief van aard. Maar het uitwerken van de verschillende modelvarianten heeft zoveel nieuwe vragen opgeroepen (en ons zoveel arbeidsvreugde verschaft), dat we besloten hebben op het ingeslagen pad voort te gaan.

De eerste vraag dringt zich op: *waarom kenden mensen wel handel en Neanderthalers niet?* Deze vraag past in een iets breder project naar de oorsprong van bepaalde menselijke instituties. Wij willen proberen met behulp van economische modellen licht te werpen op uiteenlopende kwesties als de basis van monogame relaties tussen man en vrouw, de herkomst van taal- en spraakvermogen, en de eerste landbouwrevolutie.

En via deze omweg komen we dan ook weer terug bij het vertrekpunt, zo'n drie jaar geleden toen ik begon te werken aan het verband tussen handel en natuurlijke hulpbronnen. Een van de belangrijkste factoren die bepaalt of handel de welvaart verhoogt of juist verlaagt, is de institutionele context. Met andere woorden; is er sprake van een *tragedy of the commons*, of niet; wordt rekening gehouden met de belangen van verschillende betrokkenen, of niet?

Door middel van veldwerk wordt hier veel onderzoek naar gedaan, maar ook experimenteel economen proberen in hun laboratoria de determinanten van coöperatie en andere instituties vast te stellen. Het theoretisch werk naar de eerste mensen zal uiteindelijk via een omweg hopelijk ook aan deze literatuur kunnen bijdragen.

Project: *Internationale handel en beheer van natuurlijke hulpbronnen.*

Dr. ir. E.H. Bulte is verbonden aan de Faculteit der Economische Wetenschappen, Departement Algemene Economie van de Katholieke Universiteit Brabant.

E-mail: e.h.bulte@kub.nl

Kennisproductie en kennisoverdracht in de vroegmoderne tijd: de academische theologie als casus

Een voorliefde voor onderzoek, onderwijsvaardigheden, een goed netwerk, een dosis geluk en bovenal inachtneming van de ooit uit Amerika overgewaaide richtlijn *publish or perish*: dat zijn zo'n beetje de voorwaarden waaraan gegadigden voor een academische positie in Nederland dienen te voldoen. Bij universitaire benoemingen wordt doorgaans gezocht naar communicatief vaardige uitvoerders van hoogwaardig wetenschappelijk onderzoek. Nu zal niemand beweren dat dit de enige maatstaf is waaraan academici in spe worden gemeten. Andere factoren – onderwijsvaardigheden, geslacht, een goed netwerk – kunnen evengoed de doorslag geven bij het aanstellen van een geschikte kandidaat. Maar als stelregel geldt toch wel, dat wie een academische positie ambieert, op zijn minst zekere faam als *researcher* moet hebben opgebouwd, bij voorkeur blijkend uit een indrukwekkende publicatielijst.

Sebald Fulco Johannes Rau

De tegenwoordige nadruk op de onderzoekskwaliteiten en publicatielijsten van academische carrièrejagers is niet altijd vanzelfsprekend geweest. Neem nu het *track record* van Sebald Fulco Johannes Rau (1765-1807). Rau bracht het al in 1787 – hij was toen 22 jaar oud – tot professor. In een terugblik op het leven van deze Leidse oriëntalist somde een van zijn leerlingen negen factoren op die aan zijn succes ten grondslag lagen.

Zo stamde Rau uit een vooraanstaande familie. Dat lijkt een triviaal gegeven, maar in de achttiende eeuw golden professorale eigenschappen zoals geleerdheid, deugdzaamheid en vroomheid als bijkans erfelijk overdraagbare hoedanigheden. Het zal tijdgenoten ook niet verbaasd hebben dat vader, grootvader en overgrootvader Rau eveneens hoogleraar waren geweest.

Niet minder belangrijk was, in de tweede plaats, het feit dat Rau een begaafd en ontwikkeld man was. Dat hij over verbeeldingskracht beschikte, poëzie schreef en vaardig het penseel hanteerde, strekte zeer tot aanbeveling. Bovendien bezat hij de nodige 'zielshoedanigheden', in het bijzonder een uitgesproken gevoel voor religie en schoonheid.

Ten vierde beschikte Rau over de nodige sociale vaardigheden. Hij knoopte met gemak een gesprek aan, niet alleen met beschaafde lieden, maar zelfs (aldus zijn biografie) met vrouwen en met armen. Ook met buitenlanders ging hij moeiteloos om. Hij sprak zijn talen goed en had enkele aangename reizen door Duitsland en Engeland gemaakt. In Parijs, zo wordt verteld, had hij in aanwezigheid van niemand

minder dan kardinaal Maury aangezeten aan een diner! Over gesprekstof beschikte Rau in ruime mate. Hij kon vlot uitweiden over onderwerpen als geschiedenis, Latijn, Grieks, wiskunde, sterrenkunde, logica, metafysica en ‘proefondervindelijke’ natuurkunde.

In de vijfde plaats had Rau in 1784 als student een *thesis* getiteld *Specimen Arabicum continens descriptionem et excerpta libri Achmedis Teifaschii de gemmis et lapidibus pretiosis* geschreven, waarmee hij aantoonde reeds op jonge leeftijd over een indrukwekkende hoeveelheid kennis te beschikken. Overigens zou hij nauwelijks iets publiceren. Hij schijnt wel veel te hebben geschreven, maar helaas ging zijn handschriftverzameling verloren toen in Leiden in 1807 een kruitschip in de buurt van zijn woonhuis tot ontploffing kwam.

De kwaliteiten van Rau als hoogleraar blijken – ten zesde – ook uit de maatschappelijke eerbewijzen die hem ten deel vielen. Hij was bijvoorbeeld lid van diverse wetenschappelijke academies en dichtgenootschappen. Verder was hij verwant aan en bevriend met vooraanstaande personen, en zelfs gehuwd met een gravin. Tenslotte was hij ter zake kundig als spreker in het openbaar en als onderwijzer, en maakte hij vlot carrière. Hij werd door zijn gelijken én zijn meerderen algemeen erkend als loyaal en bekwaam; hij genoot dus een zekere *peer group status*.

Rond 1800 werd een academicus als Rau beoordeeld op grond van afkomst, vorming, geestelijke eigenschappen, sociale vaardigheden, geleerdheid, maatschappelijke status, sociale netwerken, carrière en de beoordeling door zijn gelijken. Ondanks de korte duur (Rau stierf immers jong), kan zijn loopbaan toch als redelijk geslaagd worden aangemerkt.

We mogen dus wel concluderen dat een gebrekkige belangstelling voor onderzoek en een zeer korte publicatielijst nauwelijks pleitte tegen een relatief succesvol hoogleraarschap: op Rau’s lijst stond welgeteld één titel van zuiver wetenschappelijke aard, als we een vijftal professorale oraties niet meerekenen.

Kennelijk waren rond 1800 andere overwegingen van groter belang dan nu. Om het wat kort door de bocht te formuleren: niet wát er aan de universiteit geproduceerd werd, achtte men toen van doorslaggevend belang, maar wíe het produceerde.

Dat gold des te meer voor Sebald Fulco Johannes Rau, die tot een heel bepaalde categorie van academici behoorde. Als hoogleraar in de oosterse talen beoefende hij buiten de faculteit der godgeleerdheid een gevoelige, want nauw aan de theologie verwante tak van wetenschap. Hij onttrok zich dus aan directe facultaire controle. Juist de theologie – indertijd nog altijd de koningin der wetenschappen – was meer gebaat bij betrouwbare en communicatief onderlegde hoeders van de traditie dan bij creatieve vernieuwers.

De productie van theologische kennis

De criteria op grond waarvan in het verleden geleerden als academici werden geselecteerd, geven inzicht in de manier waarop kennis geproduceerd en gecommuniceerd werd. De aard van kennisproductie en kennisoverdracht verschaft duidelijkheid over de sociale betekenis van bepaalde soorten van kennis, en over de wijze waarop betrouwbare kennis van onbetrouwbare werd onderscheiden. Mijn

belangstelling gaat daarbij uit naar theologen tussen 1575 en 1840 als een statistisch bewerkbare ‘populatie’ van kennisproducenten.

Ik benader deze groep vanuit een tweeledig gezichtspunt. Ten eerste vanuit ‘communicatie-historisch’ oogpunt. Kennis is macht. Maar kennis is pas werkelijk macht wanneer de kennisbezitter ook over de middelen beschikt om zijn kennis mondeling of schriftelijk over te dragen op anderen. Welke communicatiemiddelen behoorden specifiek aan vroegmoderne theologen toe? Wie had aan de diverse theologische faculteiten toegang tot welke communicatiemiddelen, en hoe werden die benut in de productie en verspreiding van religieuze kennis? Deze component van het onderzoek richt zich vooral op de functie van academische teksten als instrumenten van een dominante religieuze ‘ideologie’.

De ‘kennis-sociologische’ component van het onderzoek hangt hiermee nauw samen. Hoe komt (theologische) kennis tot stand? In hoeverre is datgene wat als kennis of zelfs als ‘waarheid’ wordt beschouwd het resultaat van een bepaalde sociale context? Welke specifieke vormen van theologische kennis worden ontwikkeld of in stand gehouden door de aan academies werkzame personen en groepen? Waarom zouden juist theologen betrouwbare kennisproducenten zijn? Wat maakte hun kennis in ogen van tijdgenoten geloofwaardig?

Deze communicatie-historische en kennis-sociologische vragen laten zich uiteraard ook toepassen op andere groepen, binnen en buiten de universiteit. Waarom dan de toespitsing op academische kennis en op theologie? Hoogleraren aan academische instellingen vormen een duidelijke en significante groep, die zich vanwege een overvloed aan bronnenmateriaal goed laat analyseren. Theologen in het bijzonder waren de producenten en beheerders van politiek en maatschappelijk ‘gevoelige’ kennis, en daardoor bij uitstek interessant. Een analyse van de intellectuele cultuur binnen en rondom de juridische en medische faculteiten zou uiteraard een logisch vervolgtraject kunnen zijn.

Een meute academici

Het is overigens allerminst eenvoudig om tot een definitie van ‘de academische theologieproducent’ te komen. Uiteraard werd theologie geproduceerd door de formeel als *professores theologiae* benoemde academici, zowel de *extraordinarii* als de *ordinarii*. Aan de faculteiten waren bij tijd en wijle ook mensen werkzaam die zich moeilijker laten omschrijven. Het betreft hier de *lectores* en de privaatsdocenten (die overigens wat de theologische faculteiten betreft op de vingers van één hand te tellen zijn). Als theologieproducenten moeten ook meegerekend worden de regenten van het Statencollege te Leiden – een instelling voor bursalen die geleid werd door godgeleerden.

Een rondgang door de artesfaculteiten levert nóg een meute academici op, die zich, evenals Rau, bemoeide met een aantal nauw aan de theologie verwante zaken. Men denke aan de beoefenaars van oosterse talen (*linguae orientales*) of oosterse taal- en letterkunde, Hebreeuws, Arabisch, Chaldeeus of Syrisch, Hebreeuwse of joodse oudheden (*antiquitates sacrae* of *judaeae*), de exegese van het Nieuwe dan wel het Oude Testament, gewijde poëzie (*poesis sacra*), gewijde redeneerkunde

(*oratoria sacra*), hermeneutiek (*hermeneutica sacra*), christelijke oudheden (*antiquitates christianae*), kerkgeschiedenis (*historia ecclesiastica* of *sacra*), dogmageschiedenis (*historia dogmatum*), moraalfilosofie en -theologie (*philosophia moralis, ethica christiana*), en de op het jodendom gerichte polemiek en apologetiek die aan een enkeling was opgedragen (*controversaria contra Judaeos*). De hoogleraren Grieks komen in deze lijst nog niet eens voor – een aantal van hen hield zich bij tijd en wijle onledig met het nieuwtestamentisch Grieks.

Dan zijn er uiteraard nog de studenten, die (onder meer) ettelijke duizenden disputaties en thesen vervaardigden en daarmee een forse bijdrage leverden aan de Nederlandse theologieproductie. De inhoud van die disputaties werd dikwijls bepaald door de professor als gezaghebbende *praeses*, maar dat doet aan de deelname van studenten aan het productieproces weinig af. Tenslotte leverde nog enkele groepen en personen ondersteunende, bestuurlijke of politieke bijdragen aan de academische kennisproductie. Men denke in dit verband aan bijvoorbeeld curatoren, stadhouders, uitgevers en bibliothecarissen.

De theologieproductie tussen 1575 en 1840 kan grotendeels op het conto worden geschreven van de vijf ‘echte’ universiteiten. Die waren er te Leiden, Franeker, Groningen, Utrecht en Harderwijk. Theologen waren evenwel ook werkzaam aan athenea, zoals dat te Amsterdam. Voorts bestonden er diverse Illustere Scholen en vergelijkbare instellingen voor hoger onderwijs, onder meer te Breda, Den Bosch, Deventer, Dordrecht, Maastricht, Middelburg en Nijmegen. *Professores honorarii*, hooggeleerde predikanten voorzien van onbezoldigde eretitels, waren werkzaam in bijvoorbeeld Kampen en (vooral) Rotterdam. Dan zijn er nog de ‘dissenters’, de niet-calvinisten, die hun eigen remonstrantse, doopsgezinde en lutherse seminaries in Amsterdam bezaten (er bestond – helaas – geen formele instelling voor rooms-katholiek theologisch onderwijs). Veel academische theologen waren bovendien afkomstig uit het buitenland, en hadden reeds een carrière achter de rug. De kennisproductie van deze godgeleerden, in Gent, Bremen, Duisburg, Heidelberg, Herborn, Marburg, Genève, Oxford of Saumur, wordt eveneens in het onderzoek verdisconteerd.

Historische gegevens in een database

Communicatie-historische en kennis-sociologische gegevens laten zich op verschillende manieren verzamelen. Kern van mijn onderzoek is een database van gegevens over de populatie van gevestigde godgeleerden. Een eerste component van de database bevat de persoonlijke gegevens van theologen, waaronder hun naam, hun geboorte- en sterfedata en hun studieverloop, alsmede de naam van hun vader, hun moeder en hun vrouw(en).

Een tweede component bevat diverse, aan de academische functie gerelateerde gegevens. Het gaat hier om informatie over de academie waaraan de persoon in kwestie werkzaam was, zijn status (hoogleraar, lector, enzovoorts) en de faculteit waartoe hij behoorde (*artes* of godgeleerdheid). Daarnaast zijn er gegevens over het mandaat van de hoogleraar (het specifieke terrein waarop hij geacht werd zich te bewegen), zijn vervulling van het rectoraat, zijn salaris, zijn carrièreverloop buiten de academie, en het thema en de datum van zijn inaugurele en rectorale oraties.

Een omvangrijk deel van de database behelst bibliografische gegevens: de pu-

blicatielijsten, die soms (de korte lijst van Rau ten spijt) erg lang kunnen zijn. Bij elkaar produceerden deze vroegmoderne academici ruim 10.000 titels.... De database bevat allerlei publicatiegegevens, zoals titel, uitgever en plaats en jaar van uitgave. Daarnaast zijn er gegevens over het aantal delen, de editie, heruitgaven van een titel binnen een andere titel (een inaugurele oratie werd bijvoorbeeld vaak in een postuum verschenen *opera omnia* opgenomen), het formaat (decimo-sexto, duodecimo, octavo, quarto, folio), het aantal bladzijden en het vóórkomen van gedichten en opdrachten. Vertalingen van of uit het Latijn, Nederlands, Duits, Frans of Engels worden apart gerubriceerd. Tenslotte worden de geschriften geclassificeerd naar vorm en inhoud.

Een groot aantal vragen laat zich op grond van dergelijke gegevens beantwoorden. Welk type publicatie (oratie, disputatie, preek, *opera omnia*, pamflet, tijdschriftartikel) werd wanneer en door wie als communicatiemedium gebruikt? Met welke soort van theologische kennis (dogmatiek, praktische theologie, exegese, kerkgeschiedenis) hield men zich in welke periode het liefst bezig? In combinatie met biografische en andere gegevens levert dit onderzoek een aardig beeld op van het karakter van (theologische) kennis in de vroegmoderne tijd, en inzicht in de voorwaarden waaronder die kennis werd geproduceerd en gecommuniceerd.

Preek en persvrijheid en kerkhistorie

In de komende twee jaar hoop ik dieper in te gaan op drie aspecten van de vroegmoderne kennisproductie en religieuze communicatie. De thema's 'preek' en 'persvrijheid' hebben vooral betrekking op het communicatie-historische aspect. De preek geldt in de vroegmoderne tijd als het medium van orale communicatie bij uitstek. Hoe werd religieuze kennis via de preek verspreid? De verspreiding van religieuze kennis werd dikwijls door censuur belemmerd. Hoe ging dat in zijn werk? Het thema 'kerkgeschiedenis' (vooral gerelateerd aan het kennis-sociologische aspect) is toegespitst op de vroegmoderne 'historisering' van kennis. Historisering betekent immers relativering, en dat laatste had grote consequenties voor de aard en productie van (theologische) kennis.

Project: *Klerikale identiteit, openbaarheid en theologische communicatie in de noordelijke Nederlanden, 1580-1840.*

Dr. J. van Eijnatten is verbonden aan de Faculteit der Letteren van de Vrije Universiteit Amsterdam.

E-mail: j.van.eijnatten@let.vu.nl

Vogelpest en griep

Pandemische dreiging

Toen in 1997 in Hongkong vogelpestvirussen werden overgedragen van vogels naar mensen en zes van de achttien mensen deze infectie niet overleefden, werd wereldwijd gevreesd voor een nieuwe griep пандеміе. De uitbraak van vogelpest in 2003 in Nederland is nauwelijks minder zorgwekkend te noemen.

Verschillende griepvirussen

Influenza A virussen zijn de belangrijkste veroorzakers van griep bij de mens. Naast mensen kunnen deze virussen ook vogels, varkens, paarden, zeehonden, walvissen en andere zoogdieren infecteren. Wilde watervogels, met name eenden, ganzen en meeuwen zijn de natuurlijke gastheren voor influenza A virussen.

In deze wilde vogels komen veel virusvarianten voor, die sterk verschillen in antigenen en genetische eigenschappen. Op de buitenkant van virusdeeltjes bevinden zich de eiwitten haemagglutinine (HA) en neuraminidase (NA) waarvan in wilde vogels respectievelijk 15 (H1-H15) en 9 (N1-N9) verschillende varianten beschreven zijn.

Deze zogenaamde subtypen zijn zo verschillend dat antistoffen gericht tegen virussen van het ene subtype niet zullen reageren met virussen van een ander subtype. Als gevolg van deze antigenen variatie zal een individu na infectie met een influenza A virus van bijvoorbeeld subtype H1N1 dus ook geen antistoffen aanmaken die vervolgens bescherming bieden tegen virussen van subtype H2N2.

In virussen die behoren tot het subtype H5 en H7 kunnen tijdens de overdracht in pluimvee in het HA gen mutaties ontstaan waardoor deze virussen zeer pathogeen worden. Virussen van het subtype H5 en H7 die pathogeen zijn voor pluimvee worden dan ook vogelpestvirussen genoemd, terwijl we bij alle andere subtypen eenvoudig spreken van aviaire influenza virussen.

Griepvirussen en pandemieën

Wanneer een griepvirus van het vogelreservoir overspringt naar mensen en zich vervolgens wereldwijd verspreidt, spreken we van een pandemie. In de vorige eeuw hebben we te maken gehad met drie griep пандеміе; de Spaanse griep (H1N1) van 1918, de Aziatische griep van 1957 (H2N2) en de Hongkong griep (H3N2) van 1968. De eerste jaren van zo'n pandemie gaan gepaard met veel ziekte en sterfte. Aan de gevolgen van de Spaanse griep zijn in de eerste twee jaar van de pandemie naar schatting wereldwijd 40 miljoen mensen overleden.

In de jaren die volgen (tot aan de volgende pandemie) blijven de griepvirussen onder mensen circuleren, maar de morbiditeit en mortaliteit nemen af. Dat komt mede

doordat de meeste mensen inmiddels antistoffen hebben aangemaakt waardoor de infectie wordt voorkomen of minder ernstig verloopt. In deze ‘inter-pandemische’ periode spreken we van epidemieën in plaats van pandemieën.

Hongkong kippengriep

In 1997 werd door onderzoekers van de Erasmus universiteit vastgesteld dat een vogelpestvirus (H5N1) de oorzaak was van de dood van een jongetje in Hongkong. Enkele maanden later werden nog 17 mensen in het ziekenhuis in Hongkong opgenomen met eenzelfde virus infectie, waarvan er 5 aan de gevolgen van die infectie overleden.

Op aanbeveling van de wereldgezondheidsorganisatie werd besloten alle pluimvee in en rond Hongkong te ruimen om zo verdere verspreiding van het virus en de kans op een nieuwe pandemie te verkleinen. Begin 2003 werden weer enkele gevallen van H5N1 infectie bij de mens vastgesteld. Minstens één persoon is aan de gevolgen van deze infectie overleden. De dreiging van een pandemie veroorzaakt door virussen behorend tot het subtype H5N1 duurt daarmee nog steeds voort.

Deze serie gebeurtenissen in Hongkong veranderden veel in ons denken over griepvirussen. Tot 1997 werd aangenomen dat griepvirussen eigenlijk niet direct konden overspringen van vogels naar mensen, maar dat hiervoor een tussengastheer, het varken, nodig was.

Van varkens was bekend dat ze gevoelig zijn voor humane en aviaire griepvirussen en dat door genetische recombinatie en/of mutatie een vogelvirus zo kan veranderen dat het zich beter in zoogdieren kan vermenigvuldigen. Het Hongkong H5N1 kippengriepvirus kon echter zonder tussenkomst van het varken ziekte veroorzaken in de mens.

Een tweede bijzonderheid was dat dit kippengriepvirus zeer pathogeen was voor de mens. Er werd al snel gespeculeerd dat het virus, in tegenstelling tot normale griepvirussen die zich alleen in de luchtwegen vermenigvuldigen, een infectie van vele organen en weefsels zou kunnen veroorzaken.

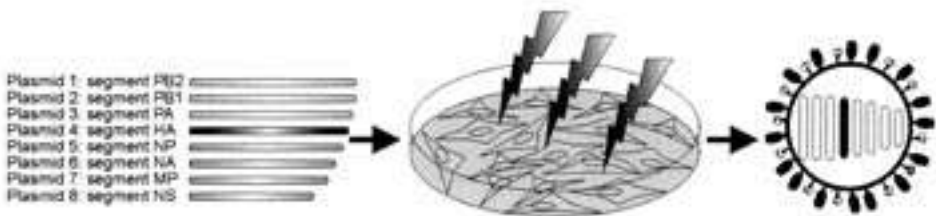
Onze studies in apen spreken dit echter tegen; de kippengriepvirussen waren alleen in de luchtwegen aantoonbaar, maar vermenigvuldigden zich daar veel beter dan andere griepvirussen. Dit leidde dan ook tot de conclusie dat het *acute respiratory distress syndrome* en de *multiple organ dysfunction* veroorzaakt door het H5N1 virus het gevolg zijn van een zeer ernstige interstitiële longontsteking door heftige virusreplificatie.

Een derde bijzonderheid van deze uitbraak was dat contactonderzoek heeft uitgewezen dat alle geïnfecteerde mensen door direct contact met geïnfecteerde vogels zijn besmet, en dus niet door overdracht van mens op mens. Een belangrijke vraag die nog altijd niet beantwoord is, waarom dit virus zich niet tussen mensen onderling heeft kunnen verspreiden.

Het antwoord vinden op deze vraag is een van de grootste uitdagingen voor de nabije toekomst, omdat de efficiëntie van de verspreiding van nieuwe virussen tussen mensen onderling bepalend lijkt voor het ontstaan van een pandemie.

De wereldwijde respons op pandemische dreigingen

Naar aanleiding van de uitbraak in Hongkong zijn internationaal stappen ondernomen om bij de dreiging van een nieuwe pandemie snel en effectief te kunnen handelen. Hiertoe werd allereerst in vele landen surveillance in mens en dier verbeterd. Daarnaast werd veel werk gedaan aan de ontwikkeling van effectieve vaccins. Ook is het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek aan griepvirussen naar een hoger niveau getild, mede door een recente doorbraak die het mogelijk maakt om in het laboratorium griepvirussen na te maken en te veranderen (figuur 1). Aangezien de laatste decennia in Europa nauwelijks studies zijn gedaan naar griep-



virussen in wilde vogels hebben wij een grootschalig surveillancenetwerk in Noordwest Europa opgezet.

Om grote aantallen vogels te kunnen testen hebben we gevoelige en snelle methodes ontwikkeld, en een groot aantal ornithologen benaderd om aan ons onderzoek mee te werken. In de laatste vier jaar hebben we bijna 20.000 vogels getest en een enorme diversiteit aan influenza A virussen gevonden in Europese eenden, ganzen en meeuwen.

Afhankelijk van de tijd van het jaar, locatie, en vogelsoort kan de prevalentie van griepvirussen oplopen van nul tot 30 procent. Nagenoeg alle influenza A subtypen die in het verleden zijn beschreven, werden ook gevonden in vogels in Nederland. Onder deze virussen bevonden zich nauwe verwanten van de vogelpestuitbraken in Italië (veroorzaakt door H5N2, H7N1, H7N3) en in Nederland (veroorzaakt door H7N7; zie onder).

Bovendien vonden we nieuwe varianten van het griepvirus in kokmeeuwen die waarschijnlijk een nieuw subtype vertegenwoordigen: H16. De Europese Unie heeft vanaf 2003 de lidstaten aanbevolen om wilde vogels te testen op influenza A virussen om zo te weten te komen of er een dreiging bestaat voor nieuwe vogelpestuitbraken.

De virussen die uit deze surveillancestudies komen, worden gebruikt voor zowel

fundamenteel als toegepast onderzoek.

Aan de ene kant kunnen de virussen fungeren als basis voor een kandidaat-vaccin bij toekomstige uitbraken; we kunnen deze virussen maar beter vast in de kast hebben liggen. Daarnaast wordt uitgezocht welke virussen mogelijk een grotere kans hebben om naar zoogdieren over te springen en welke virussen ziekteverwekkende eigenschappen hebben.

Hiervoor maken we gebruik van de nieuwe technologie om virussen in een laboratorium na te maken en genetisch te veranderen (figuur 1). Voor deze studies maken we naast de virussen die voortkomen uit de surveillance studies natuurlijk ook gebruik van de H5N1 virussen uit Hongkong en de vogelpestvirussen betrokken bij de uitbraak in Nederland in 2003.

Vogelpest in Nederland

In februari 2003 werden uitbraken van vogelpest vastgesteld in pluimveebedrijven in de Gelderse Vallei. De eerste vraag die bij deze uitbraak opkwam, was natuurlijk met welk virus we te maken hadden en wat de oorsprong was van dit vogelpestvirus. Kwam dit virus uit Italië, waar sinds 1999 regelmatig uitbraken van vogelpest (H7N1, H7N3) zijn gemeld? Was het virus verwant aan de H5N1 virussen waarvan in 1997 en in 2003 in Hongkong en het vasteland van China mensen het slachtoffer werden? Of was het toch iets geheel anders?

Al snel bleek het hier te gaan om een H7N7 virus dat niet gerelateerd was aan de uitbraken in Italië en Hongkong. Binnen onze studies in wilde vogels zijn we weliswaar geen pathogene H7N7 virussen tegengekomen, maar wel minder pathogene virussen van type H7N3 in een wilde eend (*Anas platyrhynchos*) en H11N7 in een slobeend (*Anas clypeata*) waarvan respectievelijk het HA gen en het NA gen vrijwel identiek waren aan de H7 en N7 genen van het kippenvirus.

We gaan er dan ook vanuit dat het vogelpestvirus afkomstig is van wilde eenden, en waarschijnlijk via scharrelkippen in uitloopstallen in de pluimveestapel terecht is gekomen. In het Nederlandse pluimvee is vervolgens uit het laag pathogene eendenvirus naar alle waarschijnlijk door mutaties het hoog pathogene kippenvirus ontstaan, zoals dat in het verleden elders vaker is gebeurd (figuur 2).

Hoewel in eerste instantie een zucht van verlichting werd geslaakt omdat we niet te maken hadden met het voor de mens gevaarlijke H5N1 virus, was voorzichtigheid geboden. Van virussen van subtype H7N7 was immers bekend dat het zoogdieren (paarden, zeehonden) kon infecteren, en dat het bij mensen tot oogontsteking kon leiden.

Binnen enkele weken na de start van de ruiming van besmet pluimvee kwamen inderdaad de eerste meldingen binnen van ruimers, dierenartsen en boeren met oogontstekingen. Meer dan tachtig gevallen van besmetting van mensen met het H7N7 virus werden vastgesteld, waarvan het merendeel uitsluitend een oogontsteking had, maar sommigen ook een milde vorm van griep ontwikkelden.

Verontrustend waren vooral de bevindingen dat het virus in drie gevallen werd overgedragen naar familieleden en dat een dierenarts aan de gevolgen van een ernstige H7N7 infectie overleed (figuur 2). Deze reeks van gebeurtenissen heeft geleid tot

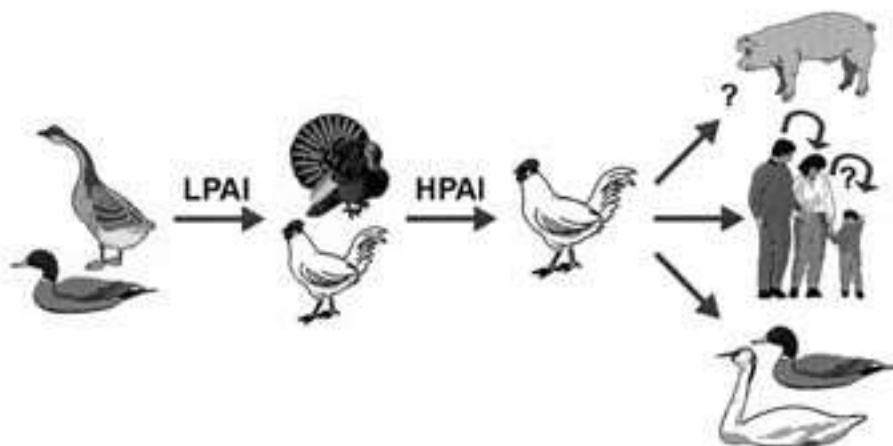


Fig. 2. Overdracht van vogelpestvirussen in Nederland. Naar alle waarschijnlijkheid is een laag pathogeen aviary influenzavirus (LPAI) van subtype H7N7 overgedragen van wilde eenden of ganzen naar pluimvee. In pluimvee is vervolgens door mutaties een hoog pathogeen vogelpestvirus ontstaan. Dit vogelpestvirus is in meer dan 80 gevallen overgedragen naar mensen, en in enkele gevallen tussen mensen onderling. Bovendien werden vogelpestvirussen aangetoond in eenden en zwanen die dichtbij besmette bedrijven werden aangetroffen. Op een aantal boerderijen in Nederland zijn in varkens antistoffen tegen H7 virussen aangetroffen, maar het virus zelf is in varkens nog niet gevonden.

een verhoogde wereldwijde staat van paraatheid, vergelijkbaar met de situatie in Hongkong in 1997.

Onder auspiciën van de wereldgezondheidsorganisatie worden er tests ontwikkeld om infecties met H7N7 virussen snel te kunnen vaststellen, worden er kandidaat-vaccins ontwikkeld om mensen effectief te kunnen beschermen en wordt de werking van bestaande antivirale therapieën geëvalueerd voor deze nieuwe virussen. Daarnaast worden de biologische en genetische eigenschappen van de virussen zeer gedetailleerd in kaart gebracht.

Dit laatste is van belang omdat influenza A virussen bekend staan om hun mogelijkheid om efficiënt genen uit te wisselen en snel te muteren, door welke aanpassingen ze vervolgens beter in staat zijn hun nieuwe gastheer te infecteren.

Genetisch identiek

De virussen die werden geïsoleerd uit kippen bleken genetisch vrijwel identiek aan de virussen die geïsoleerd werden uit het oogvocht van mensen met een door H7N7 veroorzaakte oogontsteking. Ook na overdracht van virussen tussen mensen onderling lijkt het virus zich gelukkig nauwelijks te hebben veranderd. Van aanpassing aan de nieuwe gastheer door mutatie en recombinatie lijkt op dit moment dus nauwelijks

sprake te zijn.

Het virus dat geïsoleerd werd uit de longen van de overleden veearts bleek wel enigszins af te wijken van de virussen die afkomstig waren van andere H7N7-geïnfectedeerde mensen en van kippen. Momenteel proberen we door middel van experimenten zoals afgebeeld in figuur 1 uit te zoeken of deze mutaties verband kunnen houden met pathogene eigenschappen van het virus en daarmee met het ernstig ziekteverloop van deze patiënt.

Inmiddels zijn de eerste kandidaat-vaccins gericht tegen H7N7 virussen klaar, en worden deze getest op hun effectiviteit. Hopelijk, en waarschijnlijk, worden deze vaccins nooit in mensen gebruikt. Het lijkt erop dat de maatregelen die in Nederland, België en Duitsland worden genomen om overdracht van dier naar mens en tussen mensen onderling te voorkomen zoals strikte hygiënevoorschriften, vaccinatie tegen humane griepvirussen en preventieve behandeling met antivirale middelen, goed werken en dat daarmee een ‘Nederlandse pandemie van 2003’ voorkomen kan worden.

Project: *Analysis of influenza zoonosis and pathogenesis.*

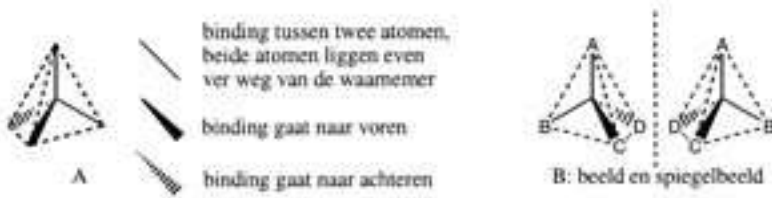
Dr. R.A.M. Fouchier is verbonden aan de afdeling Virologie en het Nationaal Influenza Centrum van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam.

E-mail: r.fouchier@erasmusmc.nl

Chemo-enzymatische synthese van biologisch actieve moleculen

De basis van alle organische moleculen is de koolstof. Ieder koolstofatoom kan ten hoogste vier enkelvoudige bindingen met andere (koolstof)atomen vormen. Met behulp van deze bindingen bouwt de natuur, en sinds eeuwen ook de mens, talloze complexe moleculen op.

Als de koolstof vier enkelvoudige bindingen vormt, zit het koolstofatoom in het centrum van een tetraëder en bevinden de met het koolstofatoom verbonden atomen zich op de punten van de tetraëder (figuur 1A). Als op iedere punt van de tetraëder een ander atoom zit of een andere groep van atomen, dan zijn twee ruimtelijke ordeningen mogelijk. Deze gedragen zich als beeld en spiegelbeeld tot elkaar, als rechter- en linkerhand (figuur 1B).



In levende organismen bouwt de natuur altijd alleen of het beeld of het spiegelbeeld van een molecuul. Dat wil zeggen dat er maar één van de twee ruimtelijke structuren (stereoisomeren) van een molecuul wordt gevormd.

De meeste receptoren en biologische katalysatoren (enzymen) in levende organismen zijn ook van onder andere koolstofatomen gemaakt en ook hier geldt dat er maar één van de twee stereoisomeren aanwezig is. Zo beschikt ons lichaam dan ook alleen over receptoren en enzymen die bijvoorbeeld het ‘rechterhandmolecuul’ kunnen verwerken, terwijl het ‘linkerhandmolecuul’ voor ons nutteloos of misschien zelfs schadelijk is. Een molecuul dat één effect op een biologisch systeem moet hebben, moet in één receptor of enzym passen als een hand in een handschoen.

Doel van dit project is om selectief één stereoisomeer van een molecuul te maken die maar in één receptor past. Bij de klassieke, chemische syntheses ontstaat altijd een één op één mengsel van de twee stereoisomeren. Terwijl de ‘rechterhand’ dan in de receptor (rechterhandschoen) past en dus biologisch actief is, doet de ‘linkerhand’ niets. Deze laatste is dus afval. Of, nog erger, hij past in een andere receptor en heeft een ongewenst effect. Het is dus van groot belang ook chemisch heel selectief maar

één van de twee stereoisomeren te synthetiseren.

Dit kan met behulp van enzymen. Deze biologische katalysatoren bestaan alleen in een ruimtelijke structuur en ze katalyseren dan ook meestal alleen de reactie voor de vorming van één stereoisomeer. Maar het kan eveneens met behulp van chemische katalysatoren die uit één van twee mogelijke stereoisomeren gemaakt zijn.

Beide typen katalysator, de chemische en de enzymen, worden voor de synthese van biologisch actieve moleculen (hier insecticiden, maar bijvoorbeeld ook geneesmiddelen) toegepast. Beide typen katalysatoren hebben voor- en nadelen. Om de voordelen van de katalysatoren maximaal te benutten, is het doel van dit onderzoek chemische katalysatoren en enzymen voor de synthese van insecticiden te combineren. Sommige chrysanthen, zoals *Chrysanthemum cinerariaefolium*, bevatten het insecticide



Fig. 2.

pyrethrin I (figuur 2). Als biologisch product is pyrethrin I ook biologisch afbreekbaar en daarmee milieuvriendelijk. Omdat pyrethrin I niet op grote schaal toegankelijk en bovendien vrij instabiel is, heeft men een reeks synthetische 'pyrethroid' insecticiden ontwikkeld, zoals Deltamethrin en Cypermethrin (figuur 3). Deze zijn eenvoudiger toepasbaar dan het natuurlijke voorbeeld en ze zijn veilig voor gewerde dieren. Net als het natuurlijke voorbeeld pyrethrin I, bevatten zij drie koolstofatomen met vier verschillende atomen (groepen van atomen) eraan (in figuur 2 en 3 gekenmerkt door een *).

Zoa

lysatoren

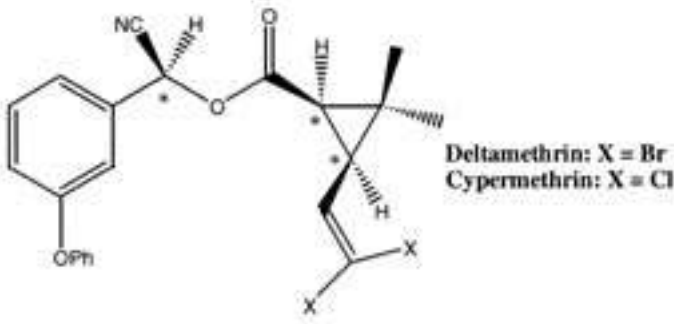


Fig. 3.

te combineren om effectief en selectief pyrethroïden te synthetiseren. In klassieke syntheses worden moleculen stap voor stap opgebouwd. Tussen iedere stap moet het verkregen intermediair gezuiverd worden.

Hiervoor zijn veel energie en een grote hoeveelheid oplosmiddel nodig. Om dit te voorkomen is het doel alle reacties in één kolf uit te voeren. Op deze manier zou het mogelijk moeten zijn een milieuvriendelijk insecticide ook milieuvriendelijk te produceren. Maar tegelijkertijd is het een grote wetenschappelijke uitdaging zoveel katalysatoren te ontwikkelen en condities te combineren waaronder ze alle werken.

In figuur 4 is de geplande katalytische cascade te zien. Twee enzymen en een metaalkatalysator moeten drie omzettingen in één kolf katalyseren. Alle katalysatoren moeten dus onder dezelfde omstandigheden werken. Dit is te vergelijken met een levende cel waar ook alle enzymen onder dezelfde omstandigheden werken. Om dit te bereiken, is het essentieel dat noch een enzym de chemische katalysator, noch de chemische katalysator één van de enzymen remt.

Hiervoor worden twee strategieën toegepast. Enzymen zijn veel groter dan de meeste oplosbare metaalkatalysatoren. Als men de metaalkatalysator in een porie vastzet, die zo groot is dat de katalysator actief blijft, maar zo klein dat de enzymen er niet in passen, dan kunnen de twee soorten katalysator elkaar niet remmen. Ten tweede worden ook de enzymen op dragers vastgezet. Dit weer om te voorkomen dat de katalysatoren elkaar remmen. Een ander voordeel van het fixeren van alle katalysatoren is dat ze aan het einde van de synthese makkelijker af te filteren en opnieuw te gebruiken zijn. Dit is vooral van belang bij de metaalkatalysatoren, omdat deze duur en vaak toxisch zijn.

MCM 41

In de eerste periode van het KNAW-project zijn methodes ontwikkeld om de metaalkatalysator in de poriën van MCM 41 (een dragermateriaal uit siliciumoxide) op te slaan. De katalysatoren in de poriën zijn nog altijd actief en ze zijn zelfs selectiever dan dezelfde katalysatoren in oplossing. Dit was op zich al een doorbraak. Het is dus mogelijk oplosbare metaalkatalysatoren selectiever te maken door ze op te slaan in kleine poriën.

Dit principe kan algemeen worden toegepast, niet alleen voor de synthese van pyrethroiden. Het enzym (hydroxynitril-lyase; HNL) dat de additie van blauwzuur (HCN) aan een aldehyde katalyseert, wordt uit de boom *Hevea brasiliensis* gewonnen. Deze boom is bekend als producent van latex. In de natuur katalyseert het enzym het vrijmaken van blauwzuur (en een aldehyde of keton). Dit is de verdediging van de boom als deze door insecten wordt aangevallen. In de hier voorgestelde synthese wordt de natuurlijke reactie dus omgedraaid. Dit is mogelijk omdat de reactie omkeerbaar is.

Inmiddels is ook de fixatie van HNL gelukt. In samenwerking met de groep van prof. dr. A. Pierre in Lyon is het gelukt het enzym in een vast 'sol-gel' op te sluiten. Terwijl het enzym in de sol-gel zit, kunnen alle substraten en producten makkelijk de sol-gel in- en uitstromen. Voor het maken van de enzymhoudende gels is een nieuwe methode ontwikkeld, die onder bijzonder milde omstandigheden werkt. Tot nu toe was het alleen mogelijk zeer stabiele enzymen in sol-gels op te sluiten. Onder de

nieuwe condities kunnen ook zeer gevoelige enzymen worden verwerkt.

Naast de directe toepassing voor dit project is dus een algemene methode voor het maken van sol-gels onder milde omstandigheden ontwikkeld. De HNL in de sol-gel kan nu in vele verschillende oplosmiddelen worden toegepast. Zonder sol-gel zou dit niet mogelijk zijn; de HNL zou door bijna alle oplosmiddelen gedeactiveerd worden.

Lipases en esterases

Nu moet uitgezocht worden welk oplosmiddel voor de reactie met de metaalkatalysator in de poriën van MCM-41 en voor HNL in de sol-gel bijzonder geschikt is, zodat beide katalysatoren optimaal werken.

Voor de katalyse van de koppeling van de twee intermediairen tot het eindproduct wordt weer een enzym gebruikt. De binding die gevormd moet worden, is een esterbinding. Voor de katalyse van de vorming van een esterbinding zijn in de natuur verschillende enzymen te vinden. Zo katalyseren esterases in de natuur deze reactie. Maar ook lipases, die in de natuur lipides (vetten en oliën) opsplitsen, zijn hiervoor geschikt. Lipides vormen een speciaal soort esters en een enzym dat een ester kan splitsen, kan onder andere omstandigheden ook weer een ester vormen.

Een uitgebreide reeks van proeven heeft meerdere enzymen, lipases en esterases opgeleverd die deze reactie kunnen katalyseren. Alle lipases en esterases zijn zo groot dat ze niet in de poriën van MCM-41 passen en dus de metaalkatalysator niet aantasten. Bovendien is een deel van hen commercieel beschikbaar, al gebonden aan een drager, zodat hiernaar geen verder onderzoek meer nodig is.

Voor alle drie de stappen van de synthese van pyrethoïde insecticiden zijn nu geschikte katalysatoren aanwezig. Voor twee van de katalysatoren zijn nieuwe of verbeterde methodes voor het opslaan in poriën óf van MCM-41 (metaalkatalysator) óf van sol-gels (enzymen) ontwikkeld. Naast de fixatie van de katalysatoren is ook nog een verbetering van de metaalkatalysator bereikt. Bovendien kunnen alle in dragers gebonden katalysatoren nu in hetzelfde type oplosmiddel worden gebruikt. Gedurende de laatste fase worden de aparte stappen van de synthese geïntegreerd.

Tot slot wil ik al diegenen voor hun inspanningen danken die in het laboratorium of op andere plekken dit werk hebben gedaan en/of gesteund. Zonder hun enthousiasme was er niet zoveel bereikt.

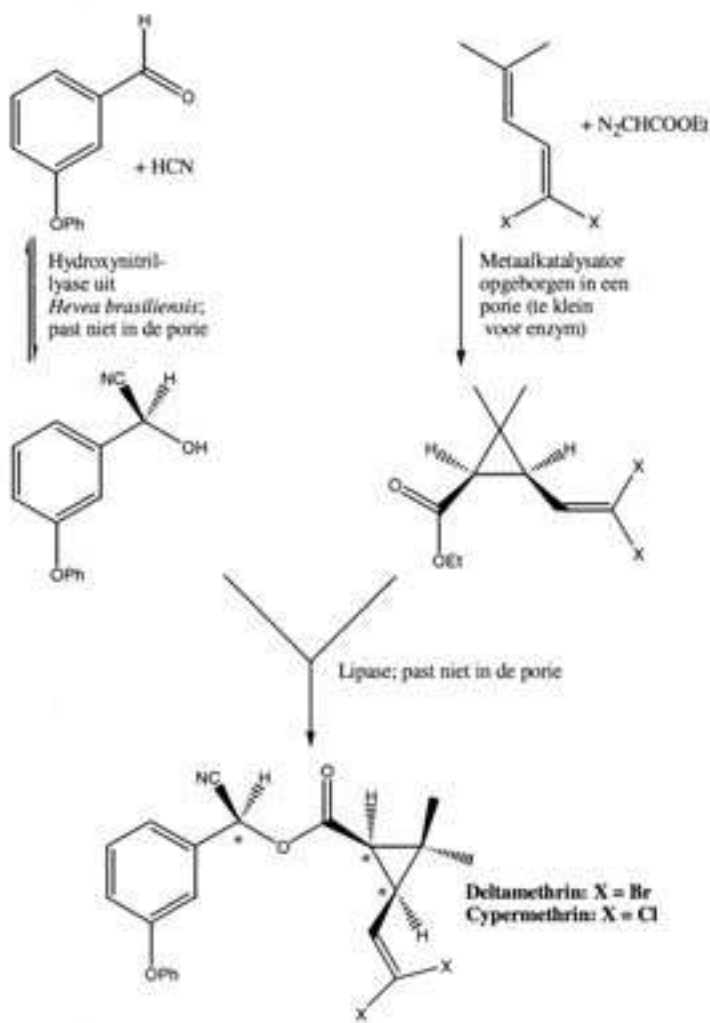


Fig. 4.

Project: *Chemo-enzymatische synthese van biologisch actieve moleculen.*

Dr. U. Hanefeld is verbonden aan de afdeling Toegepaste Organische Chemie en Katalyse van de Faculteit Technische Wetenschappen van de Technische Universiteit Delft.

E-mail: u.hanefeld@tnw.tudelft.nl

Van plaatje tot object: De eigenzinnigheid van de visuele waarneming

Van plaatje tot object: de eigenzinnigheid van de visuele waarneming

Bij onze visuele waarneming komt heel wat 'kijken'. Toch kost het ons schijnbaar geen enkele moeite om de wereld om ons heen binnen een fractie van een seconde te interpreteren. In deze korte tijd wordt het licht dat op het netvlies van ons oog terechtkomt, vertaald in een veelal begrijpelijke, betekenisvolle omgeving. Het product van het waarnemingsproces is zelfs zó overtuigend dat het gemakkelijk wordt verward met het waargenomene zelf. In feite is het niet meer dan een weerspiegeling daarvan. Wat we 'zien' is dus dat wat het brein ervan maakt en behoort feitelijk tot de output van het visuele systeem. Hoe komt het visuele systeem tot interpretaties van de omgeving en welke regels hanteert het daarbij?

Geen doorgeefluik

De interpretatie van de visuele input lijkt een noodzakelijke, maar redelijk overzichtelijke klus. Daarbij gaan we er vaak van uit dat het visuele systeem een soort doorgeefluik is van eigenschappen in de wereld om ons heen. Dat blijkt echter niet het geval. De waarneming volgt vaak haar eigen 'logica'. We zullen de eigenzinnigheid van het visuele brein allereerst illustreren aan de hand van enkele visuele illusies.

In figuur 1A-1 staan twee horizontale grijze balkjes afgebeeld die een verschillende helderheid lijken te hebben: Het bovenste balkje lijkt relatief donker en het onderste balkje lijkt relatief helder. In werkelijkheid hebben de balkjes precies dezelfde grijswaarde, maar wordt het helderheidsverschil veroorzaakt door het lokale contrast met de achtergrond, die wél in helderheid varieert. Figuur 1A-2 laat dezelfde balkjes zien op een homogene achtergrond. Ook de waargenomen vorm hoeft niet in overeenstemming te zijn met de fysieke stimulus. De donkere lijnen in figuur 1B-1 lijken bol te staan maar zijn in werkelijkheid kaarsrecht, zie figuur 1B-2. Bij een andere achtergrond lijken dezelfde lijnen weer hol te staan. Bekijk tot slot eens figuur 1C. Let eens op de gestippelde diagonalen in de figuur. Welke diagonaal lijkt langer? Een eenvoudige meting leert dat ze beide even lang zijn. Wat is er aan de hand?

Van plaatje naar interpretatie

In figuur 1C lijkt de linkerdiagonaal langer dan de rechterdiagonaal. Het parallelogram wordt gemakkelijk geïnterpreteerd als een rechthoekig vlak dat zich in de

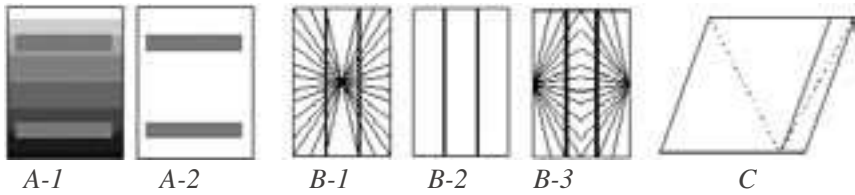


Fig. 1. Illusies verbeelden de eigenzinnigheid van de visuele waarneming.

diepte voor de waarnemer uitstrekt. Zo'n rechthoek-interpretatie kan het perceptuele verschil in lengte van de diagonalen verklaren, omdat in dat geval de diagonalen werkelijk van elkaar zouden verschillen.

Ons brein genereert voortdurend interpretaties van de visuele omgeving. Over het algemeen zijn deze interpretaties eenduidig en stabiel. Dit laat zich nog het best demonstreren aan de hand van voorbeelden waarin dat juist niet het geval is. Stimuli dus waarbij alternatieve interpretaties met elkaar rivaliseren. Het plaatje in figuur 2A is daar een bekend voorbeeld van. De toeschouwer ziet dan eens de witte vaas tegen een zwarte achtergrond en dan weer eens twee zwarte gezichten tegen een witte achtergrond. Beide interpretaties wisselen elkaar voortdurend af zonder dat de toeschouwer er een grote invloed op lijkt te hebben.

Figuur 2B-1 laat een ander voorbeeld zien. Het zeshoekig patroon kan worden opgevat als een mozaïek van van identieke driehoeken (figuur 2B-2). Een andere interpretatie is die van een kubus, waarvan twee hoekpunten precies in elkaars verlengde liggen, gezien vanuit het gezichtspunt van de waarnemer (in figuur 2B-3 is een licht geroteerde versie afgebeeld). De laatste interpretatie gaat uit van een nogal coincidente situatie, en is juist daardoor minder aantrekkelijk.

Figuur 2C-1 kan net als figuur 2B-1 worden opgevat als een mozaïek van vormen (als afgebeeld in figuur 2C-2), maar lijkt hier minder waarschijnlijk. De meer aanneemelijke kubusinterpretatie heeft nu echter weer een eigen ambiguïteit; de kubus kan gezien worden vanaf 'rechtsboven' of vanaf 'linksonder' (figuur 2C-3).

Ook hier blijkt de interpretatie spontaan te wisselen. Deze wisseling wordt treffend duidelijk bij een rotatie van de kubus in de diepte (rondom de x-as). Afhankelijk van de momentane interpretatie lijkt deze ofwel naar voren of naar achteren te draaien. Bij het aanschouwen van zo'n animatie blijkt de rotatierichting dan ook telkens te wisselen en het is slechts met moeite te geloven dat het niet de fysieke rotatierichting is die wisselt.

De neiging van het visuele systeem om 'koste-wat-kost' een interpretatie te genereren blijkt nog eens uit figuur 2D. Hier wordt veelal een gesloten 3-dimensionale driehoek waargenomen die feitelijk niet eens kan bestaan (althoewel het betreffende plaatje wel de projectie kan zijn van een ander object).

Visuele aanvulling

Bovenstaande voorbeelden tonen aan dat interpretaties van de omgeving niet in overeenstemming hoeven te zijn met de 'buitenwereld'. De rol van het visuele systeem

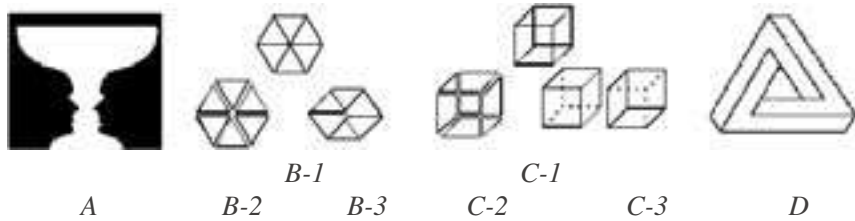


Fig. 2. Het visuele systeem zoekt naar interpretaties.

blijkt een nog actievere als we bedenken dat het netvlies van ons oog geen mooi egaal 'projectiescherm' is maar doorkruist is met bloedvaten, ongelijk verdeelde receptoren, etc. We zijn ons niet bewust van de gaten in het visuele veld en ze lijken dan ook te worden ingevuld, dan wel te worden gecamoufleerd, door de hersenen. De actieve rol van het visuele systeem kan eenvoudig worden gedemonstreerd aan de hand van een paar voorbeelden. Het plaatje in figuur 3A bestaat in feite uit vier drie-kwart schijven (elk bestaand uit enkele driekwart concentrische ringen). Toch is de interpretatie een geheel andere, namelijk die van vier complete schijven, met daar bovenop een wit vierkant dat van elke schijf een kwart aan het zicht onttrekt. Desgevraagd blijken toeschouwers van mening dat het wit binnen het vierkant helderder van kleur is dan het wit van de omgeving, zelfs met een duidelijke begrenzing. Deze zogenaamde subjectieve contour blijkt nog duidelijker in figuur 3B. Hier lijkt een grijs transparant vierkant op de vier schijven geplaatst. Het fysieke onderscheid tussen figuur 3A en figuur 3B betreft slechts de toevoeging van de ontbrekende kwart-schijven, ditmaal in grijs. De lezer kan de schijven zelf bedekken om te controleren of het wit tussen de schijven van precies dezelfde helderheid is als daarbuiten. Fraai zijn hier de voorbeelden waarbij kleur zich lijkt te spreiden (bijvoorbeeld indien in plaats van grijs de kleur blauw zou zijn toegevoegd in de kwart-schijven).

In figuur 3C is een meer alledaags voorbeeld getoond. Figuur 3C (boven) laat een driehoek zien naast een rechthoek met 'hap' eruit (als in figuur 3C, middenonder). Deze beschrijving die de fysieke stimulus volgt lijkt niet op de gangbare interpretatie. Deze laat zich eerder omschrijven als een 'driehoek voor een rechthoek' (figuur 3C, linksonder). Maar als het visuele systeem zo 'vrij' is om iets anders te zien dan wat er staat, waarom zou het plaatje als afgebeeld in figuur 3C-rechtsonder dan geen redelijke optie zijn? Kennelijk zijn er bepaalde regels waaraan het zich dient te houden. Het ontdekken van die regels is uiteraard een belangrijke taak. Alvorens daar iets over te zeggen zullen we eerst bekijken hoe we visuele interpretaties op een objectieve wijze kunnen meten.

Hoe kunnen we interpretaties meten?

De bovenstaande illustraties geven een indruk omtrent de plausibiliteit van spontane interpretaties. Er zijn diverse meetinstrumenten ontwikkeld in de psychofysica die

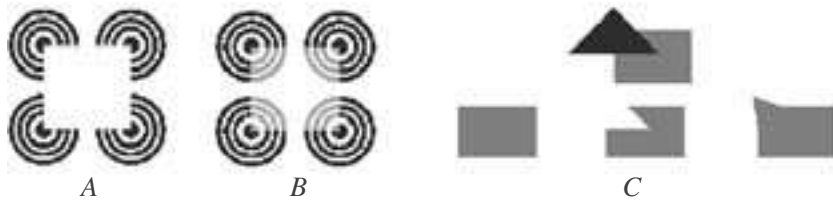


Fig. 3. Visuele aanvulling -- een wereld van verschil tussen de fysieke stimulus en de perceptuele verschijningsvorm.

het mogelijk maken om op een indirecte wijze de spontane interpretaties van een gegeven visuele stimulus te kunnen herleiden. Laten we zo'n methode eens beter bekijken, aan de hand van fictieve maar aannemelijke gegevens. De proefpersoon voert daarbij een zeer eenvoudige taak uit. Hij dient zo snel mogelijk te antwoorden (door middel van twee druktoetsen) of twee vormen die op het beeldscherm worden getoond wel of niet hetzelfde zijn. Dat gaat vrij snel. Om bijvoorbeeld de gelijkheid tussen de twee rechthoeken in figuur 4A (boven) vast te stellen en te beantwoorden is zo'n 600 milliseconden nodig. Als echter vlak voor deze taak dezelfde rechthoek kort zou worden aangeboden, of 'geflitst' (variërend van 50 ms tot 400 ms), dan zal dat de daaropvolgende vergelijkingstaak versnellen.

Het blijkt dat die vergelijkingstaak dan in ongeveer 400 ms wordt gedaan. Kennelijk profiteert het visuele systeem dan van het 'voorwerk' dat al gedaan is. De representatie van de rechthoek is nog actief en kan meteen worden aangesproken om de taak uit te voeren. Ditzelfde gaat ook op voor andere vormen. Als bijvoorbeeld de gelijkheid tussen de vormen in figuur 4B (boven) dient te worden vastgesteld dan duurt dat door de hogere complexiteit van de vormen veelal iets langer dan voor de twee rechthoeken, laten we zeggen zo'n 700 ms. Als nu vlak voor deze taak dezelfde vorm al eens kort gezien is dan blijkt dat ook deze taak te versnellen. In dit voorbeeld is de responstijd gesteld op 500 ms.

Vervolgens komt de cruciale taak, met de gedeeltelijk afgedekte rechthoek (figuur 4C). Het blijkt dat na een korte flits van deze stimulus de vergelijkingstaak met de twee rechthoeken in dezelfde mate wordt versneld als in het geval van een korte flits met een complete rechthoek. Voorts blijkt er geen versnelling te zijn voor het paar met de fysiek identieke vormen (ofwel de rechthoeken met de hap eruit). Hieruit kan worden afgeleid dat gedurende de korte aanbieding van de gedeeltelijk afgedekte rechthoek de representatie van een complete rechthoek is opgebouwd en het visuele systeem als het ware al afstand heeft genomen van de fysieke stimulus.

Kunnen we interpretaties voorspellen?

We kunnen spontane interpretaties meten, maar kunnen we ook voorspellen welke

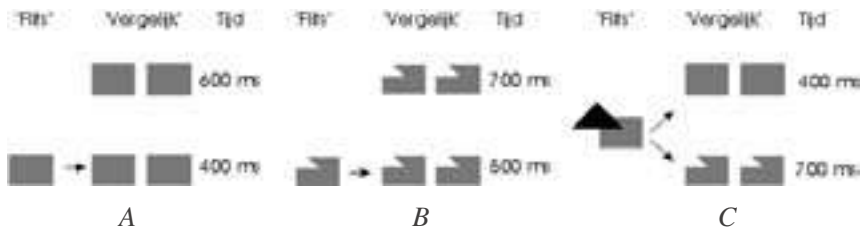


Fig. 4. Spontane interpretaties zijn sterk afhankelijk van regelmatigheden. Objectregelmaat ondersteunt een interpretatie, positionele regelmaat verzwakt deze.

interpretaties mensen van een specifieke visuele stimulus hebben? Het blijkt dat mensen veelal de voorkeur geven aan eenvoudige interpretaties. Dat gezegd hebbende dient vervolgens natuurlijk wel aangegeven te worden wat eenvoud inhoudt. Om vast te stellen hoe eenvoudig (of complex) een interpretatie van een visueel patroon is, wordt gekeken naar de hoeveelheid regelmaat. Het blijkt daarbij zinvol om onderscheid te maken tussen object-regelmaat en positionele regelmaat. Laten we eerst eens kijken naar de werking van object-regelmaat.

De voorkeur voor regelmatige objecten blijkt uit een groot aantal studies. De rechthoek-interpretatie in het hiervoor beschreven priming experiment is hier een voorbeeld van. Als ander voorbeeld beschrijven we kort een taak die uitgevoerd is met plaatjes van abstracte objecten. Proefpersonen kregen daarbij eerst een plaatje van een object te zien, als in figuur 5A-1. Om spontane interpretaties van dit object te kunnen nagaan kregen de proefpersonen vervolgens een ander aanzicht te zien dat mogelijk het object weergaf na een draaiing van 90° om de Y-as (als in de figuren 5A-2 en 5A-3). Het bleek dat proefpersonen de match met de symmetrische objecten (zoals in figuur 5A-2) sneller en beter maakten (ook na correctie voor complexiteitsverschillen). Ook dit onderzoek bevestigde de sterke tendens naar interpretaties met zoveel mogelijk regelmaat binnen objecten.



Fig. 5. Spontane interpretaties zijn sterk afhankelijk van regelmatigheden. Objectregelmaat ondersteunt een interpretatie, positionele regelmaat verzwakt deze.

De rol van positionele-regelmaat is een geheel andere. Laten we ter illustratie eens figuur 5B-1 bekijken. De meeste proefpersonen zien hier twee vlakken achter elkaar. Het zwarte vierkant dekt daarbij de grijze vorm gedeeltelijk af. Alhoewel ook hier vele completies van de grijze vorm mogelijk zijn, lijken er slechts enkele plausibel. Het octagon uit 5B-2 bevat de maximaal haalbare regelmaat. De vorm zoals afgebeeld in 5B-3 is verkregen door de contouren die achter het vierkant verdwijnen

simpelweg rechtdoor te trekken. Gegeven de situatie van figuur 5B-1 is er over het algemeen een voorkeur voor de eerste (meest regelmatige) oplossing. Bij een iets andere positionering van beide vlakken ontstaat een kentering in de relatieve preferentie. De situatie in figuur 5B-4 leidt tot een grotere voorkeur voor de minder regelmatige vorm uit figuur 5B-3. De octagon-interpretatie zou hier leiden tot het toevallig samenvallen van contourhoeken en contourdelen van de twee vormen. Een analyse van situaties zoals deze leert dat het samenvallen van contourdelen behorende bij verschillende objecten wordt vermeden. Deze toevallige conjuncties kunnen worden opgevat als regelmatigheden in het twee-dimensionale plaatje, die afhankelijk zijn van de actuele positionering van objecten — ten op zichte van elkaar en ten opzichte van de waarnemer. De reeks afbeeldingen in Figuur 6 laat zien dat ook bij een en hetzelfde object de twee-dimensionale verschijningsvorm sterk afhankelijk is van de positie. Eenvoudige afbeeldingen, ten gevolge van speciale posities, leiden daarbij eerder tot de verkeerde interpretatie.



Over het algemeen geldt dat regelmatigheden binnen objecten een interpretatie ondersteunen, terwijl positionele regelmatigheden die interpretatie verzwakken. Om interpretaties te kunnen voorspellen dient dan ook een nauwkeurige analyse van alle regelmatigheden gemaakt te worden. Op basis van een beperkte set regelmaat-gebaseerde codeerregels kan voor elke interpretatie de complexiteit, uitgedrukt in informatie-eenheden, worden vastgesteld. Daar waar objectregelmatigheden de complexiteit doen afnemen, daar doen positionele regelmatigheden de complexiteit toenemen. De algemene aanname dat ons visuele systeem een voorkeur heeft voor de interpretatie met de laagste totale complexiteit biedt daarbij een eenduidig toetsingscriterium.

Het werk is dus klaar?

Nou, nee. Alhoewel de hierboven omschreven complexiteitsmaat redelijk succesvol is gebleken, betreft de maat specifieke vorm-aspecten en laat het andere vooralsnog buiten beschouwing. Voorts heeft recent onderzoek uitgewezen dat het begrip regelmaat erg rekbaar is en dat bijvoorbeeld symmetrieën niet perfect hoeven te zijn om perceptueel relevant te zijn. De verdere exploratie en formalisatie van deze rekbaarheid vormt een uitdaging met betrekking tot het onderliggende model.

Een andere interessante vraagstelling die op dit moment verder wordt onderzocht betreft het visuele karakter van de diverse interpretaties. Hoe visueel zijn bijvoorbeeld de interpretaties van de figuren als 3B, 3C en 5A-1? *Brain-imaging* onderzoek zal daar in de nabije toekomst wellicht nieuwe antwoorden op kunnen geven. Voorts lijkt de vraag relevant of het visuele systeem voortdurend complete representaties

van de buitenwereld genereert terwijl die buitenwereld feitelijk zelf een perfect 'geheugen' vormt.

Veel van het huidig waarnemingsonderzoek laat zien dat cruciale veranderingen in het visuele veld vaak niet eens opgemerkt worden. Zou dat het geval kunnen zijn als representaties altijd compleet zijn? Het systeem zou best meer 'sloppy' kunnen werken, vooropgesteld dat het voldoende slimme mechanismes heeft om de relevante zaken er bliksemsnel uit te kunnen halen. Visuele waarneming neemt een centrale plaats in het huidige onderzoek naar de werking van de hersenen. Waarneming is daarbij voor velen intuïtief verbonden met het mentale concept dat ook wel 'bewust-zijn' wordt genoemd en vormt wellicht een belangrijke entree in de ontrafeling ervan.

Project: *Van afbeelding naar object: een integratie van globale en lokale aspecten.*

Dr. R.J. van Lier is verbonden aan het Nijmegen Institute for Cognition and Information (NICI).

E-mail: r.vanlier@nici.kun.nl

<http://www.nici.kun.nl/People/LiervanRJ/index.html>

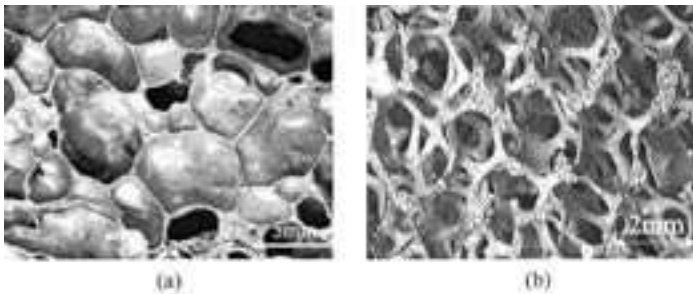
<http://www.nici.kun.nl/~Robvl>

Metaalschuim en schaaleffecten

Metaalschuim

Veel materialen om ons heen zijn een schuim, vaak zonder dat we het weten. We kennen natuurlijk kunststofschuim (piepschuim, pur-schuim) dat veel gebruikt wordt voor verpakkingsmateriaal en (warmte)isolatie. Veel van ons dagelijks eten is schuim, zoals brood, waar door middel van gisten het brood ‘opschuimt’, maar ook veel snoep (zoals ‘Bros’ chocoladerepen) en graanproducten (cornflakes) zijn geschuimd om het een aangename textuur te geven. Tevens hebben veel biologische materialen een schuimstructuur. Dit natuurlijke materiaal zelf is een zeer goede massa het meest efficiënt benut wordt voor mechanische toepassingen als het een schuimstructuur heeft. Deze goede mechanische eigenschappen per eenheid massa behoren tot de belangrijkste redenen voor de recente opkomst van metaalschuim. Door de steeds stringenter wordende milieu- en veiligheidseisen in de transportindustrie is men naarstig op zoek naar nieuwe materialen die dezelfde mechanische functie kunnen vervullen, maar lichter zijn. Dit, toegevoegd aan de recente ontwikkeling van betere en goedkopere productiemethoden, heeft metaalschuim gemaakt tot een nieuwe, veelbelovende klasse van constructiematerialen.

Fig. 1. Celstructuur van metaalschuim. (a) Gesloten-cel schuim. (b) Open-cel schuim.



De productieprocessen voor metaalschuim zijn verrassend eenvoudig. In een bekend Japans productieproces (Alporas, Shinko Wire) wordt bijvoorbeeld aan een bak gesmolten aluminium een chemisch blaasmiddel, titaniumhydride, toegevoegd. Onder deze hoge temperatuur ontbindt de titaniumhydride in titanium en waterstofgas. Het gas vormt bubbels, waarna het materiaal expandeert en uiteindelijk na stol-

len een schuim oplevert (zie figuur 1a). Andere productiemethoden volgen nagenoeg dezelfde route. Ze verschillen meestal alleen in de manier waarop gas wordt gegenereerd in het gesmolten metaal. Soms wordt poedermetallurgie gebruikt om aluminium- en titaniumhydridepoeder te mixen alvorens de temperatuur wordt verhoogd. De specifieke cellulaire structuur hangt af van het gekozen productieproces, maar alle genoemde methoden genereren schuimen met gesloten cellen zoals in figuur 1a. Er bestaan ook productieprocessen die open-cel schuimen produceren (zie figuur 1b). Deze processen kopiëren de schuimstructuur van open-cel kunststofschuimen. Hetzij door er een exacte kopie van te maken ('investment casting' technieken), hetzij door het polymeer als drager te gebruiken waarop een laagje metaal (veelal nikkel) wordt aangebracht als coating. Deze processen zijn over het algemeen bewerklijker en dus duurder dan de gesloten-cel processen.

De specifieke schuimstructuur maakt gesloten-cel schuimen zeer geschikt als kern in sandwichpanelen voor gebruik in bijvoorbeeld de automobiellndustrie. Hier maken vooral de hoge stijfheid en sterkte per eenheid massa, de goede warmte-isolatie en geluids- en energieabsorptie de panelen aantrekkelijk voor gebruik in de dragende delen van de carrosserie en in de kreukelzones. In toepassingen met open-cel schuimen wordt vooral gebruik gemaakt van de goede mechanische eigenschappen in combinatie met het grote inwendige oppervlak per eenheid volume voor bijvoorbeeld katalyse, warmtedissipatie en geluidsdemping.

Schaaleffecten

De meeste commercieel-beschikbare metaalschuimen hebben een celgrootte van 1 tot 10 millimeter. Het creëren van schuimen met kleinere cellen is vaak niet mogelijk met de huidige productiemethoden. Dit betekent dat in sommige toepassingen de

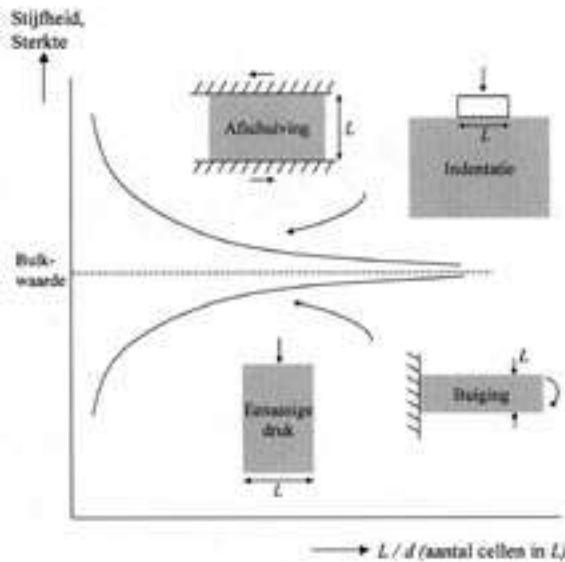


Fig. 2. Overzicht van schaafeffecten in metaalschuim voor verschillende belastingssituaties

componenten afmetingen hebben van slechts een paar celgroottes. Een belangrijk gevolg hiervan is dat de mechanische eigenschappen afhankelijk zijn van de grootte (schaal) van het proefstuk of component. Dit worden schaaleffecten genoemd. De ingenieur is hier niet blij mee, want tijdens het ontwerpen van nieuwe constructieonderdelen heeft hij betrouwbare mechanische modellen nodig om de belastbaarheid te kunnen doorrekenen.

Om deze schaaleffecten in kaart te brengen, hebben we een serie experimenten gedaan voor een aantal relevante belastingssituaties. Figuur 2 toont een schematisch weergave van de resultaten. Voor eenassige druk, bijvoorbeeld, neemt de stijfheid en sterkte af naarmate het proefstuk minder breed is. De relevante grootte is het aantal cellen dat aanwezig is in de breedte van het proefstuk, L/d , waarbij L de breedte van het proefstuk is en d de celgrootte. De kernvraag die we wilden beantwoorden was: ‘Hoe groot moet ik het proefstuk maken zodat we de bulkeigenschappen meten?’. Bulkeigenschappen zijn de eigenschappen van een voldoende groot stuk materiaal zodat stochastische fluctuaties, veroorzaakt door individuele cellen, uitmiddelen. Onze conclusie was dat je proefstukken nodig hebt van minstens zeven cellen breed om bulkeigenschappen te meten. Een zelfde trend ziet men bij buiging (zie figuur 2). Een tegenovergestelde trend vonden we echter bij afschuiving en indentatie. Hier nemen juist de stijfheid en (indentatie)sterkte toe naarmate de afmetingen afnemen!

Numerieke simulaties

Om te achterhalen wat de fysische mechanismen zijn die ten grondslag liggen aan de verschillende waargenomen schaaleffecten, is een numeriek model ontwikkeld. In dit model wordt het schuim gerepresenteerd door een collectie zeshoekige cellen met een bepaalde mate van stochastische onregelmatigheid (zie figuur 3, rechtsboven). In figuur 3 worden de resultaten van het model getoond, toegepast op het probleem van indentatie. Bij indentatie wordt een indenter (in ons geval een recht-

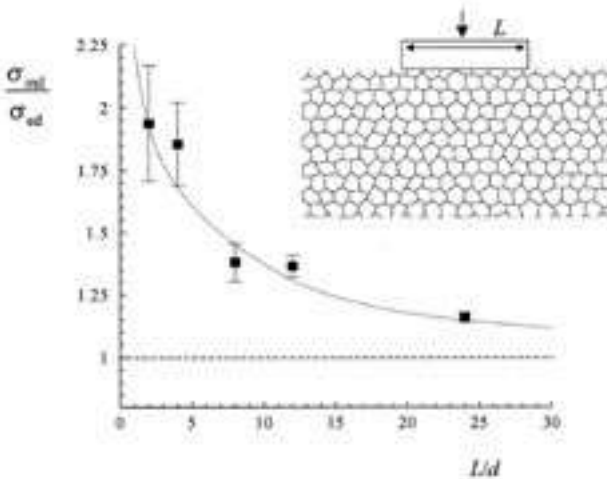


Fig. 3. Resultaten van numerieke simulaties tonen een schaaleffect bij indentatie.

hoekig blok onvervormbaar materiaal) in het metaalschuim gedrukt. Het schuim levert een bepaalde weerstand tegen deze vervorming. Een maat voor deze weerstand is de indentatiesterkte, s_{ind} . Deze indentatiesterkte kunnen we dan vergelijken met de sterkte van het materiaal bij eenassige druk, s_{ed} . We zien in figuur 3 dat de indentatiesterkte toeneemt naarmate de indenter smaller wordt. Met andere woorden, de weerstand tegen vervorming neemt toe naarmate er minder cellen door de indenter worden belast.

Om dit beter te begrijpen wordt in figuur 4 de vervorming getoond die plaatsvindt in het metaalschuim. Figuur 4a correspondeert met eenassige druk; een blok gelijkmatig belast over de gehele breedte. De meeste deformatie lokaliseert in een band die de hele breedte van het blok overspant. De band is ongeveer een celgrootte dik.

Als we nu een indenter gebruiken met een breedte van 24 cellen (figuur 4b), dan zie we dat het deformatieproces verandert en zich concentreert tussen de randen van de indenter. Voor een indenterbreedte van 12 cellen (figuur 4c) verandert het deformatie patroon nog meer, tot een zeer gelokaliseerde band in de vorm van een boog tussen de indenterranden. De verklaring voor het uiteindelijke schaaleffect is dat bij een kleinere indenter minder cellen worden belast waardoor er minder vrijheid is om de door de indenter opgelegde vervormingen te kunnen accommoderen. Hierdoor neemt de weerstand toe en is er meer spanning nodig om de indenter in het materiaal te drukken.

Vergelijkbare berekeningen zijn uitgevoerd voor de andere belastingssituaties van figuur 2. De conclusie is dat schaaleffecten kunnen worden opgedeeld in twee categorieën: (i) accommodatie-effecten (zoals bij indentatie), en (ii) grenslaageffecten. Grenslaageffecten ontstaan bij eenassige druk en afschuiving. Bij eenassige druk (zie figuren 2 en 4a) zijn de cellen aan de randen links en rechts veel vrijer om te deformeren dan de cellen in het inwendige. Hierdoor ontstaan aan de beide randen grenslagen bestaande uit cellen die veel minder weerstand bieden tegen deformatie en dus een lagere stijfheid en sterkte hebben. Als gevolg wordt de stijfheid en sterkte van het gehele blok schuim steeds lager naarmate het blok uit minder cellen bestaat en er dus relatief veel cellen aan de vrije rand zitten.

Een tegenovergesteld grenslaageffect ontstaat bij afschuiving. Hier wordt de schuifbelasting aangebracht via vastgelijmde platen aan de boven en onderkant van het blok (zie figuur 2). Hierdoor zijn de cellen aan de randen veel minder vrij om te vervormen dan in het inwendige. Dit leidt tot sterke grenslagen. Naarmate het proefstuk dunner wordt, wordt de relatieve bijdrage van de sterke grenslagen groter en neemt de gemeten sterkte van het gehele blok toe.

Hogere-orde continuumtheorie

Het is duidelijk dat een mechanisch model gebaseerd op een expliciete representatie van de celstructuur in staat is schaaleffecten op te pikken. Zo'n expliciete representatie is nogal bewerkelijk en, vergt zeker in drie dimensies een aanzienlijke hoeveelheid rekentijd en geheugen.

Een veel eenvoudiger aanpak is om gebruik te maken van continuumtheorie.

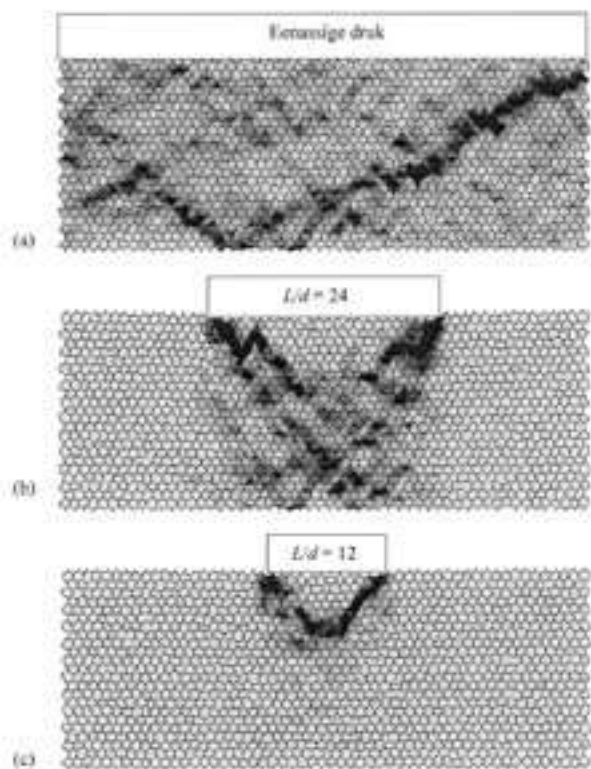


Fig. 4. Deformatiepatronen in het metaalschuim tijdens indentatie. (a) Eenassige druk. (b) Indenterbreedte = $24d$. (c) Indenterbreedte = $12d$.

Continuumtheorie is gebaseerd op een continue representatie van het materiaal (in tegenstelling tot de discrete representatie zoals in figuren 3 en 4), waarbij gebruik wordt gemaakt van bulkmateriaaleigenschappen. De klassieke continuumtheorie is echter niet in staat om schaafeffecten te voorspellen.

Daarvoor is een uitbreiding nodig van de klassieke continuumtheorie, een zogenaamde hogere-orde continuumtheorie, die nog steeds relatief eenvoudig is maar die wel gebruikt kan worden in het geval er schaafeffecten optreden. Een mogelijke kandidaat is de Cosserat-continuumtheorie, waarin naast de klassieke spanningen en rekken ook gegeneraliseerde momenten en krommingen zijn verdisconteerd. De Cosserat-theorie is in staat de schaafeffecten voor afschuiving te voorspellen.

Een fundamenteel probleem bij hogere-orde theorieën is echter dat er, vergeleken met de klassieke theorie, nieuwe materiaaleigenschappen nodig zijn. Deze moeten bij voorkeur komen van experimentele tests. Hiervoor moeten procedures ontwikkeld worden. Als alternatief zijn we met behulp van computermodellen een procedure aan het ontwikkelen die de Cosserat-materiaaleigenschappen kan bepalen voor een gegeven schuimstructuur. Hiermee hopen we uiteindelijk in staat te zijn de verschillende schaafeffecten van figuur 2 met behulp van een (hogere-orde) continuumtheorie te beschrijven.

Schaaleffecten en miniaturisatie

Het optreden van schaaleffecten is niet beperkt tot metaalschuim. Ook in andere materiaalsystemen en belastingssituaties komen ze voor. Vooral de recente trend om steeds kleinere microsystemen, zoals chips voor computers, te fabriceren, maakt schaaleffecten een steeds vaker opduikend verschijnsel. Deze schaaleffecten spelen zich echter op een veel kleinere lengteschaal af dan bij metaalschuim.

Dit heeft te maken met het feit dat schaaleffecten optreden als de afmetingen van het proefstuk of component ongeveer van dezelfde orde van grootte zijn als de microstructurele lengteschaal van het materiaal. Bij metaalschuim is deze lengteschaal de celgrootte, in de orde van millimeters, terwijl in metalen dit bijvoorbeeld de korrelgrootte is, in de orde van tientallen micrometers. Bij toepassingen met metaalschuim worden schaaleffecten dus veroorzaakt doordat de microstructurele lengteschaal zo groot is, terwijl in geval van miniaturisatie deze worden veroorzaakt doordat de componenten zo klein zijn.

De gevolgen zijn echter hetzelfde. Voor beide toepassingsgebieden geldt dat klassieke continuumtheorie niet toereikend is. Er is dus behoefte aan nieuwe, geavanceerde mechanische theorieën, in staat om schaalafhankelijk gedrag te beschrijven. Metaalschuim vervult in dit opzicht een rol als modelstelsel in de zoektocht naar nieuwe methodieken.

Project: *'Bridging length scales': schaalvergrotingsstappen in de micromechanica van materialen.*

Dr. ir. P.R. Onck is verbonden aan de Vakgroep Micromechanica van Materialen van de Rijksuniversiteit Groningen.

E-mail: p.r.onck@phys.rug.nl

Bescherming tegen Ischemie/Reperfusie schade bij de mens in-vivo: 'Farmacologie op leven en dood'

Atherosclerotisch vaatlijden ('slagadervervetting') is de belangrijkste doodsoorzaak in de Westerse maatschappij. De belangrijkste complicatie van deze ziekte is het acuut (door een stolsel in een reeds vernauwde slagader) of chronisch tekortschieten van de doorbloeding van belangrijke organen zoals hart, hersenen, nieren en spieren waardoor cellen afsterven en de betrokken organen in functie afnemen.

Hierdoor kunnen belangrijke invaliderende ziekten ontstaan zoals vermoeidheid en kortademigheid ten gevolge van een verminderde hartfunctie (hartfalen) en cognitieve stoornissen en/of immobiliteit ten gevolge van herseninfarct of door verlies van ledematen.

Interventies die ons nu ter beschikking staan bij de behandeling van patiënten met deze ziekte, kunnen verdeeld worden in preventieve maatregelen en de behandeling van de complicaties. De *preventieve maatregelen* richten zich op het wegnemen van risicofactoren voor het ontwikkelen van atherosclerose waardoor voorkomen wordt dat de aandoening ontstaat of, indien de patiënt reeds atherosclerose heeft, de progressie van de ziekte zoveel mogelijk wordt vertraagd en complicaties worden voorkomen.

De belangrijkste preventieve maatregelen zijn: stoppen met roken, gewichtsreductie, voldoende lichaamsbeweging, behandelen van hypertensie (te hoge bloeddruk), hypercholesterolemie (te hoge cholesterolconcentratie in het bloed) en diabetes mellitus (suikerziekte). Daarnaast is het ook mogelijk om bij patiënten die reeds atherosclerose hebben ontwikkeld de kans op een acute vaatafsluiting door een stolsel (trombus) te verkleinen door middelen die de stolling remmen zoals aspirine.

Bij de *behandeling van complicaties* staan de arts en patiënt diverse technieken ter beschikking die tot doel hebben de doorbloeding van bedreigde organen zoveel mogelijk veilig te stellen: naast vaatchirurgie en radiologisch ondersteunde interventies (plaatsing van een stent, oprekken van een vernauwing in de slagader met behulp van ballonnetjes ('dotteren') zijn ook geneesmiddelen effectief die arteriële stolsels (trombi) oplossen ('trombolysen').

Arteriële stolsels spelen een belangrijke rol in de acute afsluiting van een slagader waardoor een orgaan acuut in zijn functie wordt bedreigd (o.a. hartinfarct, herseninfarct). Door deze stolsels op te lossen, of de ontstane afsluiting chirurgisch te verwijderen of te omzeilen (acute 'bypass operatie') kan snelle reperfusie worden bewerkstelligd waardoor schade kan worden voorkomen of tot een minimum kan worden beperkt. Stollingsremmende middelen zoals aspirine en heparine kunnen de

aangroei van een stolsel remmen en worden daarom ook gebruikt bij de behandeling van een acute arteriële trombose.

Ondanks dit groot arsenaal aan therapeutische mogelijkheden blijft atherosclerotisch vaatlijden een belangrijke invaliderende ziekte en bestaat de behoefte aan optimalisering van bestaande behandelingsmethoden en nieuwe therapeutische strategieën.

Hoe gaan cellen dood bij een arteriële afsluiting

Hoewel onze kennis de laatste jaren sterk is toegenomen is het mechanisme waardoor cellen afsterven ten gevolge van een arteriële afsluiting ('ischemie') zeker nog niet geheel opgehelderd. Wat de laatste jaren wel duidelijk is geworden is dat cellen tijdens en na een arteriële afsluiting afsterven door zowel 'necrose' als 'apoptose'.

In het algemeen treedt *necrose* op onder invloed van *alleen* externe factoren zoals zuurstoftekort, ischemie, sterke wisseling in temperatuur, osmotische druk, mechanische invloeden of toxische stoffen. Een belangrijk kenmerk van necrose is dat de integriteit van de celmembraan verloren gaat: de cel valt uiteen en er komen toxische stoffen vrij (zoals eiwitafbrekende enzymen) waardoor ook omgevende cellen bedreigd kunnen worden.

Bij *apoptose* wordt, onder andere ook door invloed van bovengenoemde externe factoren, in de cel een energievragend proces in gang gezet waarbij in de cel eiwitten worden geactiveerd die de cel heel netjes afbreekt en 'inpakt' (zogenaamde 'apoptotic bodies'). De celmembraan blijft hierbij intact, maar er treden wel biochemische veranderingen op in de celmembraan; bepaalde vetstaarten (fosfatidylserine resten) komen aan de buitenkant van de membraan, waardoor de 'apoptotic bodies' herkend worden door omgevende cellen en kunnen worden opgegeten (gefagocyteerd) zonder vrijkomen van toxische stoffen. Hierdoor wordt schade aan omgevende cellen voorkomen.

Waarschijnlijk is het onderscheid tussen necrose en apoptose niet zo strikt als boven gesuggereerd. Dezelfde factoren die necrose induceren geven ook aanleiding tot apoptose, en het is aannemelijk dat beide processen tegelijkertijd in hetzelfde weefsel optreden waarbij de relatieve betekenis van beide processen afhankelijk is van de ernst van het insult en de conditie van de cel.

In geval van een arteriële afsluiting zou apoptose wellicht vooral optreden bij milde ischemie (korte periode van ischemie en/of cellen met een relatief lage metabole activiteit) en necrose de overhand hebben bij ernstige ischemie (lange periode van arteriële afsluiting).

Tolerantievorming tegen ischemische celdood

Hoe lang duurt het eigenlijk voordat bij een arteriële afsluiting celdood gaat optreden? Op basis van bovenstaande zou men vermoeden dat dit, bij volledige afsluiting van de bloedvoorziening, alleen afhankelijk is van de metabole activiteit van de cellen en dat hierdoor voor een bepaald weefsel, hart, hersenen of skeletspier, gesproken kan worden van een vast tijdsinterval waarna celdood plaatsvindt.

Ongeveer twintig jaar geleden werd echter voor het eerst vastgesteld dat cellen

op een of andere manier tolerant kunnen worden voor de gevolgen van ischemie, waardoor de celdood kan worden vertraagd. In een klassiek geworden experiment werd bij honden een hartinfarct geïnduceerd door afsluiting van een belangrijke kransslagader gedurende 40 minuten. Een deel van de honden werd ‘voorbehandeld’ waarbij de zelfde kransslagader gedurende korte tijd werd afgesloten waardoor wel kortdurend ischemie bestond maar geen infarct werd geïnduceerd.

Het bleek dat de voorbehandelde honden een veel kleinere infarctgrootte ontwikkelden in vergelijking met de honden die deze voorbehandeling niet hadden ondergaan. Wanneer de kransslagader gedurende 180 minuten werd afgesloten in plaats van 40 minuten, werd dit beschermend effect niet meer waargenomen.

Voorafgaande milde ischemie leidt dus tot een vertraging van celdood. De auteurs noemden dit fenomeen ‘ischemic preconditioning’. Andere onderzoekers bevestigden het ontstaan van tolerantievorming tegen ischemie bij diverse andere diersoorten zoals rat, konijn en varken en vonden een vergelijkbaar beschermend fenomeen in andere organen zoals hersenen en spier.

De laatste jaren is het mechanisme van bescherming door ‘ischemic preconditioning’ gedeeltelijk opgehelderd (zie figuur 1).

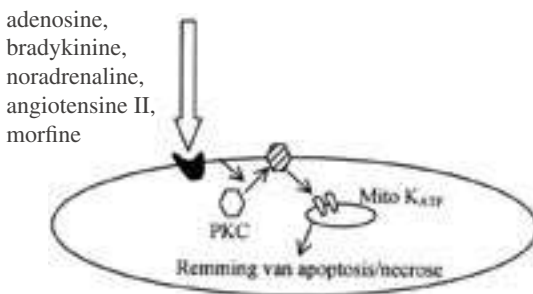


Fig. 1. Acute ischemische en farmacologische preconditioning: activatie van specifieke receptoren transloceert protein kinase C (PKC) van cytosol naar celmembraan waardoor daaropvolgende activatie van dit enzym tijdens ischemie wordt vergemakkelijkt. Hierdoor worden mitochondriële kaliumkanalen geopend waardoor uiteindelijk ischemische celdood wordt vertraagd volgens een nog niet geheel opgehelderd mechanisme.

Tijdens de korte periode van ischemie komen stoffen vrij (o.a. adenosine) die via stimulatie van specifieke receptoren op het celmembraan uiteindelijk de functie van mitochondriën beïnvloeden. Mitochondriën zijn de energiecentrales van de cel die een belangrijke rol spelen in het ontstaan van apoptose en necrose. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat ‘ischemic preconditioning’ het optreden van apoptose tegengaat. Het is echter niet bekend of de remming van apoptose volledig verantwoordelijk is voor het beschermend effect van ‘ischemic preconditioning’.

Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat vele geneesmiddelen die bij patiënten met hart- en vaatziekten worden toegepast invloed hebben op ‘ischemic preconditioning’. Glibenclamide (bloedsuikerverlagend geneesmiddel) voorkomt ‘ischemic preconditioning’ evenals mogelijkwerwijs ook coffeine, een stof die de effecten van adenosine blokkeert. Lichaamseigen stoffen waaronder adenosine, noradrenaline en angiotensine II blijken ‘ischemic preconditioning’ te kunnen nabootsen.

Naast ‘ischemic preconditioning’ zijn ook andere interventies gevonden die apop-

tose remmen en celdood vertragen tijdens ischemie en reperfusie. Zo remt insuline ook apoptose en leidt infusie van insuline tot een vermindering van het hartinfarct, via een mechanisme dat gedeeltelijk verschilt van ‘ischemic preconditioning’. Ook cholesterolverlagende medicijnen (statines) verminderen de infarctgrootte, wellicht ook door remming van apoptose.

Samenvattend is uit dierexperimenteel onderzoek gebleken dat door gebruik van bepaalde medicamenten ischemie/reperfusie schade kan worden verminderd waarbij remming van apoptose tijdens ischemie en reperfusie een belangrijk werkingsmechanisme is. Deze bevindingen hebben potentieel grote relevantie voor de patiëntenzorg.

Onderzoek naar ischemie-reperfusie schade bij de mens

Het is helaas niet mogelijk om de gegevens zoals die verkregen zijn uit dierexperimenteel onderzoek rechtstreeks te vertalen naar de patiënt met atherosclerose. Voor deze vertaalslag is onderzoek bij mensen noodzakelijk. Een groot praktisch probleem dat zich hierbij voordoet is het ontbreken van een goede methode om ischemie/reperfusie schade bij vrijwilligers te meten.

Het is uiteraard ethisch niet mogelijk om bij mensen een hartinfarct op te wekken en vervolgens te kijken of bepaalde geneesmiddelen het ontstaan van dit infarct kunnen voorkomen. Natuurlijk zou je patiënten kunnen onderzoeken die zich in ziekenhuizen melden met een hartinfarct. Dit is in het verleden wel gedaan maar dergelijk onderzoek heeft grote methodologische problemen: zo is de anatomie van de kransslagaders bij patiënten met atherosclerose zeer variabel waardoor een afsluiting in een bepaalde kransslagader bij de ene patiënt een veel ernstiger vorm van ischemie veroorzaakt dan bij de andere patiënt. Ook het tijdsinterval tussen het ontstaan van de afsluiting en het melden in het ziekenhuis verschilt van patiënt tot patiënt.

Anderen hebben weer geprobeerd om ischemie in het hart te meten tijdens dotterprocedures of tijdens forse lichamelijke inspanning. Hierbij wordt geen infarct geïnduceerd, maar treedt wel zuurstoftekort op in het hart. Daarbij worden afwijkingen in het electrocardiogram (ECG) of de productie van melkzuur in het hart gebruikt als maat voor ‘ischemische schade’.

Een belangrijke beperking van dit onderzoek is dat veranderingen in melkzuur of ECG indirecte maten zijn voor ischemie/reperfusie schade die ook sterk bepaald worden door veranderingen in de ernst van de ischemie (dus de stimulus voor schade in plaats van de schade zelf).

Een belangrijke doelstelling van dit KNAW-project is daarom een methode te ontwikkelen die gebruikt kan worden om ischemie/reperfusie schade bij de mens te meten in een model waarbij de ernst van de ischemie precies kan worden gedoseerd en dat goed toegankelijk is voor farmacologische interventies. Met deze methode zou dan vervolgens het effect van diverse geneesmiddelen en endogene stoffen op ischemie/reperfusie schade bij de mens kunnen worden onderzocht.

Annexine V scintigrafie in het ischemisch onderarmsmodel

Als uitvloeisel van een eerder KNAW-project (Dr. C.P.M. Reutelingsperger, *Isolatie,*

lokalisatie, mechanisme van werking en therapeutische toepassing van een vasculair anticoagulant, 1987) werd ontdekt dat annexine V, een lichaamseigen eiwit dat selectief bindt aan fosfatidylserines, heel goed gebruikt kan worden om apoptose te detecteren in weefselcoupes en celculturen.

Door dit eiwit te markeren met een radioactief label werd in Maastricht ontdekt dat het zelfs mogelijk is om apoptose te detecteren in de levende mens met behulp van ‘annexine V scintigrafie’. Ik vermoedde dat apoptose wellicht al bij heel milde vormen van ischemie zou kunnen optreden, en een belangrijke rol speelt in het fenomeen van ‘ischemic preconditioning’.

Na enkele mislukte pogingen met andere technieken besloot ik daarom om de annexine V scintigrafie in te zetten voor het detecteren van ischemie/reperfusie schade bij gezonde vrijwilligers. Ik koos daarbij voor ischemie in de onderarm omdat de bloedcirculatie van dit lichaamsdeel eenvoudig en totaal kan worden onderbroken door het opblazen van een bloeddrukmanchet om de bovenarm.

Daarnaast is het heel goed mogelijk om selectief in de onderarm geneesmiddelen toe te dienen via een slangetje dat kan worden ingebracht in de slagader van de onderarm. Tenslotte kun je, door handig gebruik te maken van de andere (niet ischemisch gemaakte) onderarm, heel goed onderscheid maken tussen verhoogde radioactiviteit ten gevolge van specifieke binding van annexine V in de onderarm na ischemie/reperfusie en ruis door achtergrondstraling en radioactiviteit ten gevolge van circulerend annexine V.

In een eerste experiment bij drie vrijwilligers brachten we ischemie aan in de niet-dominante onderarm gedurende 10 minuten. Direct na reperfusie werd via de andere arm een speurdosis radioactief gelabeld annexine V ingespoten. Vervolgens werd op vaste tijdstippen tot 4 uur na reperfusie een scan gemaakt van beide onderarmen en handen. Bij deze vrijwilligers bleek geen toename van annexine V binding in de onderarm.

Daarom paste ik het protocol iets aan: na een try-out bij mezelf, vroeg ik de vrijwilligers nu om aan het begin van deze periode van ischemie stevig in de hand te knijpen (50% van de maximale kracht) in een ritme van zes keer per minuut, steeds gedurende 5 seconden. Hierbij bleek in een groep van tien vrijwilligers een reproduceerbare specifieke binding van annexine V in de experimentele onderarm en hand. Overigens werd deze vorm van ischemie goed verdragen en leidde die niet tot blijvend letsel.

Vervolgens wilde ik nagaan of deze annexine V binding een relevante marker is voor de detectie van ‘ischemic preconditioning’. Daarvoor zou de binding moeten verdwijnen door voorafgaande ischemie (‘ischemic preconditioning’) en zou ook lokale adenosine infusie (een belangrijke mediator van ‘ischemic preconditioning’) in staat moeten zijn om de annexine V binding te verminderen. De resultaten van dit onderzoek zijn samengevat in figuur 2. Inderdaad bleek ‘ischemic preconditioning’ in staat om de annexine V binding fors te reduceren. Dit effect kan heel goed worden nagebootst door lokale infusie van adenosine via de onderarmslagader.

Samenvattend is het heel goed mogelijk om met behulp van annexine V scintigrafie vroege en milde ischemie/reperfusie schade in de onderarm te detecteren. Dit

model kan dus gebruikt worden om 'ischemic preconditioning' en het effect van farmaca op ischemie-reperfusie schade te bestuderen.

Toekomstplannen

De weg is nu vrij voor beantwoorden van vele interessante vragen zoals: wat is het effect van een kop koffie op ischemische schade? Verhogen statines en insuline de tolerantie voor ischemie/reperfusie, en zo ja, wat is het mechanisme? Wat is de invloed van suikerziekte of hypercholesterolemie op de gevoeligheid voor ischemie/reperfusie schade? Kan dit model voor het meten van tolerantie voor ischemie gebruikt worden om bij individuele patiënten de medicamenteuze therapie te optimaliseren om de gevolgen van eventuele ischemie voor de patiënt te minimaliseren? Bestaat bij de mens, zoals bij dieren is gevonden, ischemische preconditioning op afstand: bescherming in het hart of skeletspier door eerdere ischemie in een ander orgaan?

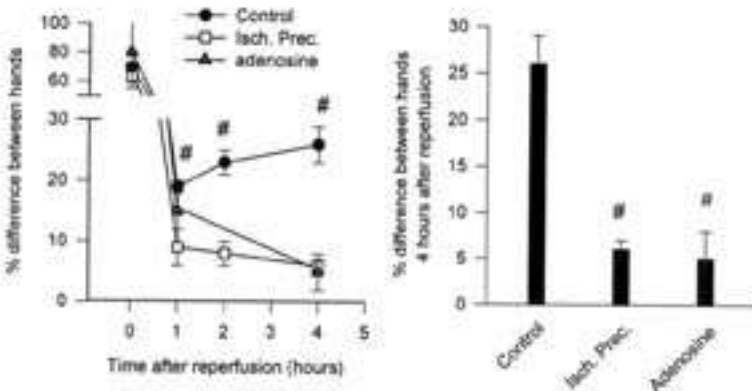


Fig. 2. Links: Verloop in de tijd van de binding van annexine V in de experimentele hand (procentueel verschil tussen controle- en experimentele hand; gemiddelde \pm SE). Rechts: Binding van annexine V 4 uur na reperfusie. #: $p < 0.05$ voor verschil met controle, respectievelijk ischemisch en adenosine gepreconditioneerd. Vergelijkbare resultaten werden verkregen in de onderarm.

Project: *Ischemische preconditioning: farmacologische karakterisering bij de mens in vivo.*

Dr. G.A.P.J.M. Rongen is verbonden aan het Universitair Medisch Centrum St. Radboud van de Katholieke Universiteit Nijmegen.

E-mail: g.rongen@pharmtox.umcn.nl

De reis van woorden door het brein

Psycholinguïstisch onderzoek houdt zich bezig met taalverwerking in zowel gezonde sprekers als ook sprekers met een taalstoornis. Mijn favoriete gebied binnen de psycholinguïstiek is de productie van taal, oftewel spreken. Spreken is een van de meest geautomatiseerde cognitieve taken voor het gezonde individu. Toch zijn er veel complexe processen vereist voordat we een woord dat we in gedachten hebben, kunnen uitspreken. Een hele serie van planning en encoderingsprocessen zijn nodig voordat onze lippen en tong in staat zijn om op de gewenste manier te bewegen. Dit maakt spreken tot een bijzondere vaardigheid.

De complexiteit van het spraakproductieproces komt tot uiting wanneer we het fenomeen ‘het ligt op het puntje van mijn tong’ ervaren – we weten wat we willen zeggen maar we kunnen het correcte woord niet vinden – of wanneer we een spreekfout maken (bijv. *queer old dean* in plaats van *dear old queen*). Sommige patiënten met hersenletsel (*afasie* patiënten) laten serieuzere beperkingen in taalverwerking zien, vooral na een infarct of bloeding in de linker hersenhelft. *Afasie* patiënten met *anomie* bijvoorbeeld hebben problemen met het benoemen van voorwerpen omdat ze de correcte woorden niet kunnen ophalen uit hun mentale woordenboek, het deel van het lange termijn geheugen waar woorden opgeslagen zijn. Veel *afasie* patiënten zullen nooit meer in staat zijn om gewoon te spreken.

What's in a name?

Laten we aan de hand van een voorbeeld de complexiteit van het spraakproductieproces onderzoeken. Stel je voor dat je gevraagd wordt een aantal voorwerpen te beschrijven die voor je op tafel liggen (een groene kop, een rood boek, een blauwe pen). Je zult waarschijnlijk zoiets zeggen als: ‘Ik zie een groene kop, een rood boek en een blauwe pen.’ Stel nu dat je een koptelefoon op hebt terwijl je de voorwerpen benoemt en dat je het betekenisgerelateerde woord ‘glas’ hoort net voordat je ‘kop’ wil zeggen. In dat geval duurt het langer voordat je het woord ‘kop’ zegt dan wanneer je het woord ‘krant’ of een ander ongerelateerd woord via de koptelefoon hoort. Het is echter belangrijk dat het woord dat je wilde zeggen (bijv. ‘kop’) en het woord dat je hoorde via de koptelefoon (bijv. ‘glas’) van dezelfde semantische categorie zijn. Wanneer je ‘kort’ in plaats van ‘glas’ hoort net nadat je ‘kop’ wilde zeggen, ben je opeens sneller dan wanneer je het ongerelateerde woord ‘krant’ hoort. Het is echter belangrijk dat de twee woorden (bijv. ‘kop’ en ‘kort’) fonologisch gerelateerd zijn, dat wil zeggen dat ze ongeveer hetzelfde moeten klinken. Ook is het tijdstip van de presentatie van het woord via de koptelefoon in verhouding tot het moment van

het benoemen van het voorwerp cruciaal. Maar wat zeggen deze resultaten over de manier waarop ons mentale woordenboek is georganiseerd en de manier waarop we woorden opzoeken wanneer we spreken?

Het juiste woord vinden

Het feit dat woorden die we via een koptelefoon horen het proces van het benoemen van voorwerpen – een schijnbaar eenvoudige taak – beïnvloeden, kan worden gezien als een indicatie dat we woorden die we horen, verwerken; zelfs wanneer we gevraagd worden om die woorden te negeren! Daarnaast is het feit dat het moment waarop de woorden worden gepresenteerd cruciaal omdat het ons iets kan vertellen over de volgorde waarin informatie verwerkt wordt in de hersenen. Modellen die spraakproductie beschrijven gaan er vanuit dat spreken wordt geïnitieerd door een idee of een intentie om ergens over te spreken. Bijvoorbeeld, als je gevraagd wordt de voorwerpen voor jou op tafel te benoemen, creëert dit de intentie deze voorwerpen te benoemen. Wanneer we een van de voorwerpen als een kop herkennen, conceptualiseren we dit voorwerp als KOP.

Vervolgens moeten we proberen dit concept te vertalen in een eenheid behorend tot ons mentale woordenboek, zoals een woord. Om dit te doen wordt een heel semantisch gebied van lexicale mogelijkheden geactiveerd door het concept KOP. Dit betekent dat niet alleen ‘kop’, maar ook ‘beker’, ‘glas’ en mogelijk andere woorden die verwijzen naar objecten die vloeistof kunnen bevatten tot op zekere hoogte worden geactiveerd. Het is de taak van ons lexicale selectie systeem om een lexicale mogelijkheid te selecteren die het beste bij het concept past dat je wilt uitdrukken, in dit geval KOP. Geactiveerde woorden strijden om voorrang en het woord met de hoogste activatie op het moment van lexicale selectie wint het selectie proces. Een semantisch gerelateerd woord dat we horen via een koptelefoon (bijv. ‘glas’) wordt door zowel het visuele voorwerp geactiveerd als door het woord ‘glas’, terwijl het woord ‘krant’ alleen geactiveerd wordt door de auditieve representatie. Omdat ‘glas’ relatief sterk geactiveerd wordt in vergelijking met de naam van het voorwerp ‘kop’, is het in verhouding moeilijker de correcte lexicale mogelijkheid ‘kop’ te kiezen dan wanneer het ongerelateerde woord ‘krant’ aangeboden wordt via de koptelefoon.

Het juiste woord uitspreken

Wanneer een woord eenmaal is geselecteerd vanuit een aantal lexicale mogelijkheden (bijv. ‘kop’), dan moet de vorminformatie van het woord gevonden worden. Oftewel, we moeten weten hoe het woord uitgesproken dient te worden. Tot dan toe hebben we alleen de betekenis en enkele grammaticale kenmerken geselecteerd. Het concept KOP wordt gerepresenteerd door het lexicale item ‘kop’, maar dit item is slechts een vormloze holistische entiteit.

Er hoort echter ook een bepaalde vorm of uitspraak bij het woord ‘kop’, namelijk de segmenten /k/, /o/, en /p/ en een bepaalde timing tussen deze segmenten. Alleen het uitspreken van /k/, /o/, and /p/ levert niet de uitspraak ‘kop’ op. Fonetische metingen laten zien dat de drie segmenten van ‘kop’ tot op zekere hoogte met elkaar overlappen; de klinker /o/ wordt bijvoorbeeld beïnvloed door zowel het eerste segment /k/,

wat relatief ver achter in de mond wordt uitgesproken (in vergelijking met /t/), en door het volgende segment /p/, wat door beide lippen wordt gevormd (in vergelijking met /t/, dat in de buurt van de tanden wordt gevormd). In feite moeten de drie segmenten van ‘kop’ voldoende samenvloeien om de correcte uitspraak van ‘kop’ te genereren. De wijze waarop de encoding van de klank van een woord werkt gedurende spraakproductie is het onderwerp geweest van mijn KNAW-project.

Gebleken is dat je sneller ‘kop’ zegt wanneer je via een koptelefoon ‘kort’ gehoord hebt, net *nadat* je ‘kop’ wilde zeggen. Dat betekent dat je het woord nog niet hebt uitgesproken maar al wel de intentie had om dit te doen. Als je het woord ‘kort’ waarneemt, wat qua klank gerelateerd is aan ‘kop’, net nadat je ‘kop’ wilde zeggen, dan is een gedeelte van de vorm al geactiveerd. Om precies te zijn, de segmenten /k/ and /o/ worden gedeeld door ‘kop’ en ‘kort’. Op het moment dat /k/, /o/, and /p/ uit het geheugen opgehaald dienen te worden om het voorwerp kop te benoemen, zijn de segmenten /k/ and /o/ al geactiveerd door het woord ‘kort’ dat je via de koptelefoon hoorde. Daardoor wordt het ophalen van deze twee segmenten versneld en kan het woord sneller benoemd worden dan wanneer het ongerelateerde woord ‘krant’ wordt aangeboden via de koptelefoon.

Dit effect wordt echter alleen gevonden als het woord op het juiste moment wordt aangeboden. Wanneer het woord ‘kort’ te vroeg wordt aangeboden, dan is de activatie van de segmenten /k/ en /o/ al weer weggeëbd wanneer de spreker het woord ‘kop’ ophaalt uit het geheugen; met als gevolg dat het geen effect meer heeft op het ophalen van de benodigde segmenten voor ‘kop’. Wanneer het te laat wordt aangeboden, zijn de segmenten /k/, /o/, and /p/ van het woord ‘kop’ al opgehaald op het moment dat ‘kort’ het systeem binnenkomt.

Vanuit deze betekenis-gebaseerde (bijv. kop – glas) en klank-gebaseerde effecten (bijv. kop – kort) kunnen we iets afleiden over het tijdsverloop van processen gedurende het lexicale ophalen. We beginnen met een concept, dan gaan we naar de betekenis en daarna kunnen we overgaan naar de klank van een woord. Wanneer we de klank weten, dan kunnen we het woord uitspreken.

Oeps...– spreekfouten

Vergelijkbaar bewijs kan verzameld worden aan de hand van spreekfouten. Binnen de spreekfoutencategorie *verwisselfouten*, bijvoorbeeld, kom je de volgende twee typen van spreekfouten tegen: ‘raining dogs and cats’ (in plaats van ‘raining cats and dogs’) en ‘caining rats and dogs’ maar niet ‘dogs raining and cats’ of ‘daining cats and rogs’. Waarom vertonen spreekfouten bepaalde patronen? Het blijkt dat *woordverwisselingen* bijna altijd woorden uit dezelfde grammaticale categorie blijken te zijn, zoals twee werkwoorden of – zoals in het voorbeeld ‘raining dogs and cats’ – twee zelfstandig naamwoorden, maar meestal niet een werkwoord én een zelfstandig naamwoord – zoals in ‘dogs raining and cats’. Merk op dat als er twee elementen van verschillende grammaticale categorieën verwisselen waarschijnlijk een ongrammaticale structuur ontstaat.

Dit wordt als bewijs gezien dat op een bepaald moment in de spraakplanning de

grammaticale informatie van woorden is opgehaald, maar nog niet hun vorm of klank. Wanneer de planning van een uiting wordt verstoord, bijvoorbeeld doordat iemand afgeleid wordt, dan kan de volgorde van woorden door elkaar raken. Maar omdat de grammaticale structuur van een uiting voorschrijft wat voor een type woord kan voorkomen op een specifieke positie binnen de uiting, worden normaal gesproken alleen woorden van hetzelfde grammaticale type verwisseld.

Wat zegt dit over de spreekfout ‘caining rats and dogs’? Hier zijn verschillende woordtypes betrokken, namelijk een werkwoord (‘raining’) en een zelfstandig naamwoord (‘cats’). Echter, de verwisselfout betreft alleen de eerste segmenten van de twee woorden, niet het hele woord. Er is gesuggereerd dat fouten zoals ‘raining dogs and cats’ en ‘caining rats and dogs’ plaatsvinden op verschillende niveaus in het verloop van spraakplanning. Zoals ik hierboven al stelde, vinden woordverwisselingen plaats op een niveau waarop grammaticale informatie over woorden zoals het grammaticale woordtype al beschikbaar is voor het spraakplanningsproces, maar nog niet de vorminformatie.

Segmentverwisselingen, vinden echter plaats in een later stadium wanneer grammaticale informatie niet meer beschikbaar is voor het planningsproces, maar wel vorminformatie, zoals segmenten. Wanneer twee segmenten verwisseld worden, kan dit in principe tussen elke twee woorden gebeuren, zolang ze ruimtelijk-temporeel relatief dicht bij elkaar staan zoals in ‘caining rats and dogs’ maar niet in ‘daining cats and rogs’. Aangenomen wordt dat de ‘r’ van raining en de ‘k’ van cats op hetzelfde moment geactiveerd zijn ook al zouden ze normaal gesproken achter elkaar geactiveerd dienen te worden (eerst ‘r’, dan ‘k’). Dit laat nogmaals zien dat verschillende niveaus bij spraakplanning betrokken zijn zoals semantische, grammaticale en fonologische encoding en dat deze verschillende niveaus een specifiek tijdsverloop volgen. Wordvorm encoding is een relatief serieel proces ondanks dat er wat overlap tussen verschillende stadia zal zijn. De mate waarin er overlap is, is onderwerp van verder onderzoek.

Het ‘Tip-of-the-tongue fenomeen’

Soms kunnen we, wanneer we iets willen zeggen, het juiste woord niet vinden. We hebben een sterk gevoel het woord te kennen, maar we kunnen het niet produceren. We kunnen wel quasi-synoniemen benoemen en we kunnen vaak gedeelten van vormgerelateerde kenmerken benoemen, zoals het eerste segment of het aantal syllaben of waar het woord beklemtoond wordt, maar de volledige vorm blijft ontoegankelijk. Deze situatie wordt ook wel de *tip-of-the-tongue state* (of ToT) genoemd. Het feit dat we woorden kunnen benoemen die in betekenis gerelateerd zijn aan het woord dat we willen noemen (semantisch encoderen) of dat we de correcte grammaticale kenmerken kunnen noemen, zoals geslacht (grammaticaal encoderen), maar niet de (volledige) klankrepresentatie (fonologisch encoderen) van het woord, wordt gezien als een ondersteuning voor het idee dat het plannen van woorden een serieel proces is. Maar zelfs het schijnbaar overduidelijke fenomeen ToT is niet helemaal onbetwist.

De route van het woord door de hersenen visualiseren

Tot slot; neuro-imaging gegevens laten zien dat de verschillende cognitieve processen, die al eerder door gedragsmatige methoden zijn geïdentificeerd (bijv. conceptuele encoding, semantische encoding, grammaticale encoding en fonologische encoding), plaatsvinden in verschillende delen van de hersenen. Moderne technieken op het gebied van *brain imaging* maken het bijvoorbeeld mogelijk de activatie te volgen van neuronen die door de hersenen ‘reizen’ wanneer voorwerpen worden benoemd. Deze onderzoeksresultaten werden geïnterpreteerd als bewijs voor de aanname dat verschillende stadia in encoding zoals hierboven beschreven, worden ondersteund door verschillende onderliggende neurale gebieden in de hersenen. Het zal onderwerp van verder onderzoek zijn om deze hersengebieden en hun functie in spraakproductie, een van de meest gewone cognitieve vaardigheden van mensen, te specificeren.

Project: *Het fonologie-fonetiek interface in taalproductie.*

Dr. N.O. Schiller is verbonden aan de Capaciteitsgroep Neurocognitie van de Faculteit der Psychologie van de Universiteit Maastricht.

E-mail: n.schiller@psychology.unimaas.nl

Viraal gecodeerde G-eiwit gekoppelde receptoren: nieuwe targets in geneesmiddelonderzoek

Een belangrijk aspect van biologische systemen in ons lichaam is hun vermogen om signalen uit de omgeving te kunnen opvangen en daar vervolgens op te reageren. De ontvangst en verwerking van het signaal vindt veelal plaats door herkenning van het signaal door een receptor, gevolgd door een vertaling of verwerking van het signaal. Dat resulteert vervolgens in een reeks van biochemische reacties (signaaltransductie cascade) binnen die cel. En die geven uiteindelijk aanleiding tot een fysiologische respons.

Receptoren bevinden zich aan de buitenzijde van de cel en functioneren als cellulaire antennes. De G eiwit gekoppelde receptoren (GPCRS) behoren tot deze familie van receptoren en zijn momenteel één van de belangrijkste 'drug targets' (figuur 1). Ongeveer 40-50% van de huidige geneesmiddelen grijpt aan op deze GPCRS.

GPCRS herkennen een verscheidenheid aan signaalmoleculen, variërend van ionen, kleine liganden, zoals histamine, tot peptiden en grote hormonen. Signaalmoleculen die de receptor kunnen activeren, noemt men agonisten. Sommige geneesmiddelen gedragen zich als agonisten, terwijl andere medicijnen voorkomen dat signaalmoleculen de receptor kunnen activeren, die worden antagonist genoemd.

Met de opheldering van het humane genoom is gebleken dat deze klasse van receptoren de op vier na grootste genfamilie is. Dat benadrukt het belang van deze receptoren in verband met hun rol in (patho)fysiologie en potentie als toekomstige drug targets.

Spontaan actieve receptoren

Opmerkelijk is dat deze klasse van receptoren ook zonder signaalmoleculen intracellulaire signaaltransductie routes kan induceren (figuur 1). Onderzoek binnen de afdeling Farmacochemie richt zich op GPCRS en ondermeer op dit interessante fenomeen van *constitutieve receptor activiteit*. Introductie van dit fenomeen heeft ondermeer geleid tot de herclassificatie van stofklassen. Agonisten activeren de receptor, stoffen die slechts de receptoren binden, classificeert men als neutrale antagonist, stoffen die in staat zijn de spontane receptor activiteit te remmen noemt men inverse agonisten. De mate van constitutieve receptor activiteit hangt af van het niveau van expressie van de receptor, G-eiwit of effectoren (intracellulaire signaalmoleculen).

Al bij fysiologisch relevante receptor concentraties is het fenomeen van constitutieve receptor activiteit waar te nemen, hetgeen het belang van dit fenomeen benadrukt.

Verschillende ziektes kunnen worden toegeschreven aan veranderingen in een GPCR

die resulteren in een constitutief actieve receptor. In dergelijke gevallen biedt de ontwikkeling van inverse agonisten een uitkomst.

Virale chemokine receptoren

Intrigerend is dat virussen, behorend tot de familie van herpesvirussen, DNA bevatten dat codeert voor één of meer GPCRS. Na infectie van een humane cel zorgt het virus voor het verschijnen van een nieuwe, lichaamsvreemde receptor op de buitenkant van de cel. Veel van deze virale GPCRS lijken op chemokine receptoren, die ook behoren tot de familie van GPCRS.

Chemokines en hun receptoren zijn essentieel voor een goed functionerend immuunsysteem. Ze vormen interessante aangrijpingspunten voor ziekten als bijvoorbeeld atherosclerose, rheuma en bepaalde vormen van kanker. De belangrijke rol van chemokines wordt onderstreept door het feit dat verschillende herpesvirussen misbruik maken van dit systeem om het immuunsysteem te omzeilen.

Het herpesvirus 8, ook wel Kaposi sarcoma geassocieerd virus genoemd, bevat DNA dat codeert voor een GPCR, ORF74, die spontaan actief is. Via deze spontane receptor activiteit, maar ook via binding van chemokines aan deze receptor is deze virale receptor in staat om cellen te stimuleren tot verhoogde celdeling en productie van een belangrijke groeifactor, VEGF (vascular endothelial growth factor), essentieel voor vorming van nieuwe bloedvaten. Recent is gebleken dat transgene muizen die ORF74 tot expressie brengen, na enkele weken tumoren ontwikkelen die erg op Kaposi sarcoma lijken.

De virale GPCR ORF74 blijkt dus als een oncogen te functioneren en is waarschijnlijk betrokken bij het ontstaan van het Kaposi sarcoom. Onderzoek binnen de nieuwe onderzoekslijn heeft laten zien dat ORF74 zowel proliferatie (MAP kinase) als ook anti-apoptose (AKT, NF-kB) routes op een constitutief actieve wijze kan activeren, die mogelijk een rol kunnen spelen in de ORF74 geïnduceerde pathologie geassocieerd met Kaposi sarcoom. Op dit moment probeert de groep inverse agonisten voor ORF74 te vinden, die potentiële geneesmiddelen zijn voor de behandeling van Kaposi sarcoma.

Rol CMV gecodeerde GPCRS in ontstaan atherosclerose?

De spontane activiteit van GPCRS is mogelijk ook van belang bij infectie met het huumaan cytomegalovirus (HCMV). Het virus, dat mogelijk betrokken is bij het ontstaan van ondermeer vaatziekten, bevat tenminste vier GPCRS; US28, US27, UL33 en UL78.

Onderzoek binnen de onlangs gestarte onderzoekslijn richt zich met name op de US28-receptor. HCMV infectie van gladde spiercellen induceert migratie, een proces dat geheel toegeschreven kan worden aan de expressie van US28. Cellen geïnfecteerd met het virus waarin een US28-gen verwijderd is, laten dit effect niet zien. Deze observatie zou de moleculaire basis kunnen zijn voor de rol van HCMV in atherosclerose, waarbij migratie van gladde spiercellen een rol speelt in het optreden van bloedvatvernauwing.

US28 kan ook als co-receptor van het HIV virus functioneren. Dat zou een rol kunnen spelen in het bevorderen van HIV infectie in CMV geïnfecteerde individuen. 50 tot

80% van de bevolking is HCMV geïnfecteerd, maar HCMV infectie heeft in gezonde individuen geen directe consequenties.

In individuen waar het immuunsysteem echter is verlaagd, bijvoorbeeld in het geval van HIV geïnfecteerden of personen die een orgaantransplantatie ondergaan, kan HCMV infectie schadelijke en soms dodelijke gevolgen hebben.

Onderzoek binnen de nieuwe onderzoekslijn heeft laten zien dat us28 ook spontaan actief is. Cellen geïnfecteerd met het CMV virus laten een verhoogde activiteit van signalering zien; die treedt niet op in cellen die geïnfecteerd zijn met het virus waarin het us28 gen verwijderd is. De chemokine receptor die het meeste homologie vertoont met us28, CCR1, laat echter niet deze spontane activiteit zien.

Een belangrijke doorbraak binnen het onderzoek aan CMV gecodeerde receptoren is de identificatie van een non-peptiderg ligand dat in staat is de constitutieve receptor activiteit van us28 te blokkeren en dus functioneert als een inverse agonist (figuur 1). Deze nieuw geïdentificeerde inverse agonist is in staat om HCMV gemedieerde signalering in virus geïnfecteerde cellen als ook HIV infectie te remmen. Deze inverse agonist kan beschouwd worden als een potentiële 'lead' in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen in de behandeling van CMV gerelateerde ziekten, waaronder mogelijk behandeling van vaatziekten en mogelijk HIV infectie.

Behalve onderzoek aan us28 richt het onderzoek zich ook op de andere humaan en rat CMV gecodeerde receptoren. Ook deze receptoren blijken in zekere mate con-

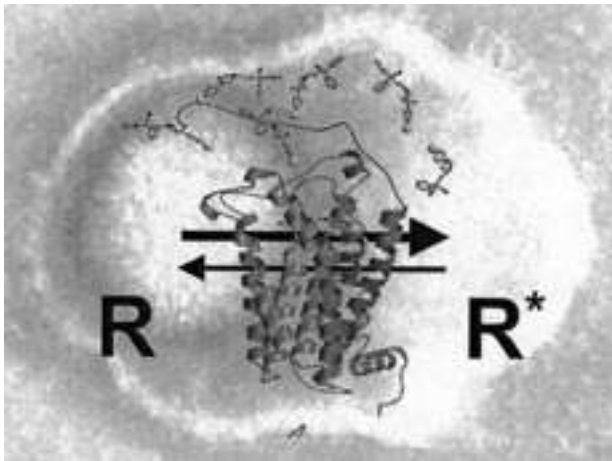


Fig. 1. Model van een G-eiwit gekoppelde receptor op grond van de X-ray structuur van rhodopsine. Een GPCR is opgebouwd uit 7 transmembraan domeinen die zich in het celmembraan bevinden. De inactieve receptor conformatie wordt weergegeven door R en actieve receptor conformatie door R. De constitutief actieve receptor zorgt dat het evenwicht naar de actieve R* conformatie verschuift. Het non-peptiderge ligand gedraagt zich als een inverse agonist aangezien het in staat is de constitutieve receptor activiteit van us 28 te blokkeren. Achtergrond: weergave van het CMV virus. Illustratie met dank aan dr. T. Mertens en dr. A. Jongejan.*

stitutief actief te zijn. Het lijkt er op dat het virus via expressie van deze receptoren na infectie, de homeostasis van de cel zodanig kan beïnvloeden dat die zich optimaal vermenigvuldigt, om vervolgens andere cellen te infecteren.

Het vormt een belangrijke uitdaging om verder te onderzoeken wat de rol van deze interessante klasse van virale GPCRS is. De constitutieve activiteit van deze viraal gecodeerde receptoren lijkt zeer belangrijk te zijn voor de modulatie van de geïnfecteerde cel en zal mogelijk bijdragen aan het ontstaan van een verscheidenheid aan virus-gerelateerde ziekten. Deze klasse van receptoren kan daarom gezien worden als een nieuwe en mogelijk interessante 'target' binnen het geneesmiddelenonderzoek.

Project: *Viraal gecodeerde G-eiwit gekoppelde receptoren: nieuw targets in geneesmiddelenonderzoek?*

Dr. M. J. Smit is verbonden aan het Leiden Amsterdam Center for Drug Research, dat ressorteert onder de Faculteit Exacte Wetenschappen, Divisie Scheikunde, Afdeling Farmacochemie van de Vrije Universiteit Amsterdam.

E-mail: smit@few.vu.nl

Het ontstaan van baarmoederhalskanker: een virus-geïnduceerd multistapproces

Al in de 19^e eeuw werd verondersteld dat het ontstaan van baarmoederhalskanker te wijten is aan een seksueel overdraagbare agens. Deze vorm van kanker werd namelijk nooit aangetroffen bij nonnen en des te vaker bij prostituees. Het heeft echter nog bijna een eeuw geduurd voordat de boosdoener ontmaskerd werd.

In 1983 werd door Gissmann en Zur Hausen voor het eerst een zogenaamd hu-
maan papillomavirus (HPV) type geïsoleerd uit een baarmoederhalscarcinoom. Later volgde de isolatie van andere HPV typen uit baarmoederhalscarcinomen, die alle afweken van de HPV typen die in goedaardige wratten werden gevonden.

HPV's zijn DNA virussen die behoren tot de familie van Papovaviridae. Ze bevatten dubbelstrengs circulair DNA ter grootte van 7800 base paren dat omgeven wordt door een eiwitmantel van 45-55 nm in doorsnede. Vandaag de dag zijn er meer dan honderd verschillende typen HPV beschreven.

Uitstrijkje

De verschillende HPV typen kunnen onderverdeeld worden in typen die de huid infecteren en onder andere huidwratten veroorzaken en in typen die de slijmvliezen kunnen infecteren. Binnen deze laatste groep van zogenoemde mucosotrope typen kan een onderverdeling gemaakt worden tussen goedaardige of laag-risico typen en kwaadaardige of hoog-risico typen.

De laag-risico typen worden vooral in genitale wratten aangetroffen, terwijl in baarmoederhalscarcinomen en de voorstadia daarvan hoog-risico HPV typen gevonden worden. Met behulp van grote wereldwijde epidemiologische studies zijn nu 18 verschillende HPV typen beschreven die als hoog-risico of mogelijk hoog-risico kunnen worden aangemerkt. De meest bekende zijn de HPV typen 16 en 18 en deze typen worden in meer dan de helft van de baarmoederhalscarcinomen teruggevonden.

Jaarlijks zijn er wereldwijd 500.000 vrouwen bij wie baarmoederhalskanker wordt ontdekt en overlijdt de helft van de vrouwen hieraan. Baarmoederhalskanker is hiermee, na borstkanker, de belangrijkste kanker-gerelateerde doodsoorzaak bij vrouwen. In ontwikkelingslanden is baarmoederhalskanker zelfs de belangrijkste oorzaak van kanker-gerelateerde sterfte bij vrouwen. In deze landen wordt baarmoederhalskanker vaak in een (te) laat stadium ontdekt, waardoor de vrouwen niet meer genezen kunnen worden. De lagere sterfte in de ontwikkelde landen is mede het gevolg van screeningsprogramma's voor baarmoederhalskanker die hier zijn opgezet.

In Nederland wordt elke vrouw tussen de dertig en zestig jaar één keer in de vijf jaar opgeroepen om een uitstrijkje te laten maken. Met een borsteltje worden cellen

weggehaald uit de baarmoedermond. Deze uitstrijkjes worden vervolgens cytologisch onderzocht op de aanwezigheid van afwijkende cellen. Ondanks ons goed georganiseerde bevolkingsonderzoek krijgen in Nederland jaarlijks 770 vrouwen baarmoederhalskanker. Ongeveer de helft van deze gevallen betreft vrouwen die nooit deel hebben genomen aan het bevolkingsonderzoek. Uiteindelijk overlijden jaarlijks 250 vrouwen aan deze ziekte.

Aangezien in (bijna) alle baarmoederhalscarcinomen (d.w.z. in 99.7% van de gevallen) hoog-risico HPV DNA kan worden aangetoond, zou het bevolkingsonderzoek verbeterd kunnen worden door de uitstrijkjes ook te testen op de aanwezigheid van hoog-risico HPV. Immers, zonder een hoog-risico HPV infectie is de kans op baarmoederhalskanker nagenoeg nihil. Onder andere binnen ons laboratorium is hiervoor een methode ontwikkeld waarmee alle 18 verschillende hoog-risico HPV typen door middel van één enkele test aangetoond kunnen worden.

CIN laesie

Ondanks het feit dat een infectie met hoog-risico HPV aan de basis staat van de ontwikkeling van baarmoederhalskanker, zal maar een heel klein deel van de vrouwen die met hoog-risico HPV geïnfecteerd zijn baarmoederhalskanker ontwikkelen. Baarmoederhalskanker wordt daarom ook wel beschreven als een zeldzame complicatie van een HPV-infectie. Dit kan ten dele verklaard worden door ingrijpen van het immuunsysteem waardoor het virus bij veel vrouwen weer wordt opgeruimd.

Daar komt bij dat het ontstaan van baarmoederhalskanker een proces in verschillende fasen is, waarvoor naast een persistente HPV infectie ook andere factoren noodzakelijk zijn (figuur 1). Geïnfecteerde vrouwen die het virus niet kunnen opruimen (zo'n 20%) ontwikkelen een voorstadium van baarmoederhalskanker, een zogenaamde CIN (cervical intraepitheliale neoplasieën) laesie, die afhankelijk van de ernst van de afwijking geclassificeerd wordt van CIN I tot CIN III. Zo'n CIN laesie kan in de praktijk spontaan in regressie gaan, een proces dat gepaard gaat met het verdwijnen van het virus.

In een klein aantal gevallen zal zo'n CIN laesie progressie doormaken naar een ernstiger voorstadium en uiteindelijk baarmoederhalskanker. Er zijn op dit moment geen 'merkers' voorhanden die per individu kunnen voorspellen welke CIN laesies progressie zullen doormaken. Het duurt ongeveer 15 jaar voordat een HPV-geïnfecteerde cel zich via de opeenvolgende CIN laesies ontwikkelt tot een kwaadaardige tumor cel. Dit relatief langzame proces van kankerontwikkeling wordt gekenmerkt door een opeenstapeling van veranderingen in het genetisch materiaal van de gastvrouw.

Om goed te kunnen voorspellen of een vrouw die geïnfecteerd is met hoog-risico HPV een verhoogde kans heeft om baarmoederhalskanker te ontwikkelen, is het van groot belang om inzicht te krijgen in de verschillende additionele genetische veranderingen die hierbij een rol spelen.

Genetische veranderingen

Mijn KNAW-onderzoek richt zich dan ook op de ontrafeling van de genetische veran-

deringen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van baarmoederhalskanker. Aangezien dit onderzoek wordt uitgevoerd binnen de afdeling Pathologie, waar alle weefsels die worden uitgenomen bij operaties worden onderzocht en bewaard, kunnen we gebruik maken van een grote collectie weefsels, zoals de verschillende voorstadia, carcinomen, maar ook uitstrijkjes.

Om het ontwikkelingsproces van baarmoederhalskanker stap voor stap functioneel te kunnen onderzoeken, is een *in vitro* model systeem ontwikkeld waarmee het ontstaan van baarmoederhalskanker wordt nagebootst. Hiertoe zijn oppervlakte cellen geïsoleerd uit de voorhuid en is er vervolgens respectievelijk HPV 16 en HPV 18 DNA ingebracht, waarna de cellen kunnen transformeren tot een tumor cel. Door de resultaten die verkregen worden in het modelsysteem te toetsen aan het materiaal van patiënten kan een goed en betrouwbaar inzicht worden verkregen in de belangrijkste stappen die bij het ontstaan van baarmoederhalskanker een rol spelen.

De transformatie van een HPV-geïnfecteerde cel tot een tumor cel wordt gekenmerkt door verschillende zogenaamde fenotypische veranderingen, ofwel gedragsveranderingen (zie figuur 1). Ten eerste verkrijgt een cel een verlengde levensduur en wordt genetisch instabiel wanneer het hoog-risico HPV bevat. Dit is het gevolg van expressie van de HPV eiwitten E6 en E7, de zogenaamde virale oncogenen. Een aantal van deze HPV-geïnfecteerde cellen kunnen vervolgens onsterfelijk worden, dat wil zeggen een onbeperkte delingscapaciteit verkrijgen. Deze eigenschap, ook wel immortalisatie genoemd, is een van de belangrijke kenmerken van een kankercel.

Immortalisatie wordt onder andere gekenmerkt door een activatie van het enzym telomerase. Dit enzym kan de uiteinden van chromosomen verlengen, waardoor de cellen eeuwig kunnen delen. Een hoge telomerase activiteit wordt gevonden in een deel van de CIN III laesies en bijna alle baarmoederhalskankers.

Met behulp van ons *in vitro* model is aangetoond dat verlies van een of meerdere genen op chromosoom 6 hier een belangrijke rol bij speelt. In baarmoederhalscarcinomen en CIN III laesies werd een relatie gevonden tussen het verlies van genen op de lange arm van chromosoom 6 en telomerase activiteit. Eén van de onderzoekslijnen is nu gericht op het identificeren van het gen op chromosoom 6 dat betrokken is bij immortalisatie van HPV bevattende cellen.

Een volgende stap in het transformatieproces is het groeien van cellen zonder verankering. Normale cellen hebben een onderliggende structuur nodig om te kunnen delen. In het geval van celkweek, zoals wij dat gebruiken voor ons *in vitro* model, betreft dat een plastic ondergrond waar de cellen op gegroeid worden. Kankercellen kunnen daarentegen ook delen zonder dat ze verankerd zijn. Deze eigenschap kan getest worden door cellen te groeien in een zachte agarose substantie.

Tumorigene groei

De laatste stap betreft het vermogen om tumoren te geven in proefdieren, wat ook

wel 'tumorigene groei' genoemd wordt. Deze eigenschap is sterk gerelateerd aan invasieve groei, dat wil zeggen groei buiten de normale grenzen van het slijmvlies, waarmee kankercellen zich onderscheiden van die van de voorstadië. Het bezitten van tumorigene eigenschappen wordt veelal bepaald door cellen in te spuiten in een thymus-vrije, zogenaamde 'naakte' muis. Dat is een muis met een defect immuunsysteem.

Met behulp van het modelsysteem en verschillende cellijnen van baarmoederhalscarcinomen hebben we aangetoond dat verlies van een gen op chromosoom 11 een belangrijke rol speelt bij het verkrijgen van tumorigene eigenschappen. Dit gen is het zogenaamde TSLC1 gen. TSLC1 staat voor 'tumor suppressor in lung cancer 1', verwijzend naar de oorspronkelijke ontdekking in longtumoren.

Wij vonden dat dit gen uitgeschakeld is in bijna alle baarmoederhalskanker cellijnen (91%), maar gewoon actief is in normale huidcellen en HPV-geïmmortaliseerde cellen die niet tumorigeen zijn. Dit duidt er dus op dat de uitschakeling van het TSLC1 gen een rol speelt bij groei zonder verankering of tumorvorming en niet bij immortalisatie. Door het TSLC1 gen te kloneren en in te brengen in een baarmoederhalskanker cellijn konden we aantonen dat dit gen inderdaad de groei zonder verankering en tumorvorming kan remmen.

Hoe wordt het TSLC1 gen nu uitgeschakeld in de kankercellijnen? Om dit te onderzoeken is in eerste instantie het gen zelf onderzocht. In een deel van de cellijnen bleek een kopie van het gen verloren te zijn. Ten tweede hebben we gevonden dat het zogenaamde 'promotorgebied', dat mede bepaalt of een gen actief is of niet, veranderd was in het merendeel van de tumorcellijnen. Het promotorgebied bleek vaak gemethyleerd te zijn. Dat wil zeggen dat aan dit DNA extra methylgroepen zitten waardoor de overschrijving van een gen naar mRNA en derhalve een eiwit geremd wordt. Wanneer de cellen werden behandeld met 5-azacytidine, een stof die methylering van DNA tenietdoet, resulteerde dit in het terugkomen van genactiviteit.

In het merendeel van de baarmoederhalskankers die zijn onderzocht, bleek het promotorgebied van het TSLC1 gen ook gemethyleerd te zijn. De vervolgvraag was wanneer dit in het 'multistapproces' plaatsvindt. Om dit te onderzoeken hebben we het TSLC1 gen onderzocht in gezond weefsel van de baarmoederhals en in de verschillende CIN laesies. Het TSLC1 gen was niet veranderd in het normale weefsel en in laag-gradige CIN laesies.

Maar in een klein deel van de hoog-gradige CIN laesies werd wel methylering van de TSLC1 promotor gevonden, hetgeen duidt op een uitschakeling van het TSLC1 gen. Deze bevindingen zijn zeer interessant en bevestigen ons beeld over het ontstaan van baarmoederhalskanker. Het blijkt immers dat maar een klein deel van de hoog-gradige CIN laesies zich ontwikkelt tot een invasief carcinoom.

Samen met het feit dat TSLC1 de tumorgroei van baarmoederhalskankercellijnen remt, duiden deze bevindingen erop dat uitschakeling van het TSLC1 gen betrokken is bij de overgang van een CIN laesie naar een invasief carcinoom.

Verbeterde opsporing

Het verkregen inzicht in deze cruciale stap in de genese van baarmoederhalskanker

opent perspectieven voor een verbeterde opsporing van voorstadia met een invasieve potentie en eventueel ook voor nieuwe therapeutische mogelijkheden.

Met betrekking tot het eerste aspect is onderzocht of de uitschakeling van het TSLC1 gen ook aangetoond kan worden in baarmoederhalsuitstrijkjes, zoals die gemaakt worden bij het bevolkingsonderzoek. Hiertoe zijn uitstrijkjes onderzocht van vrouwen met baarmoederhalskanker. Inderdaad bleek de methylering van het TSLC1 gen ook in deze uitstrijkjes aantoonbaar. Dit geeft aan dat uitschakeling van TSLC1 gebruikt zou kunnen worden voor het opsporen van baarmoederhalskanker. Daarnaast hebben we eerste aanwijzingen verkregen die erop duiden dat methylering van de TSLC1 promotor ook gebruikt zou kunnen worden om te voorspellen welke vrouwen met een afwijkend uitstrijkje een onderliggende CIN laesie hebben met invasieve potentie.

Het vervolgonderzoek richt zich er dan onder andere ook op om dit verder te testen. Dit kan leiden tot een verbetering van het bevolkingsonderzoek, door vrouwen

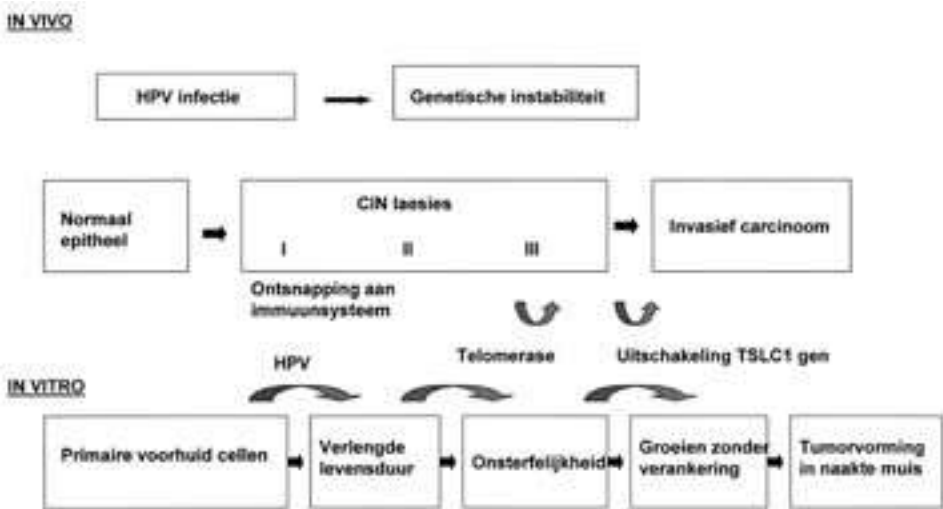


Fig. 1. Meerstapproces van de ontwikkeling van baarmoederhalskanker in vivo (boven) en HPV-gemedieerde transformatie in vitro (onder). Drie belangrijke stappen in beide processen zijn infectie met hoog-risico HPV (HR-HPV), telomerase activatie en uitschakeling van het TSLC1 gen.

IN VIVO: Een infectie met HR-HPV, die niet wordt opgeruimd door het immuunsysteem, leidt in eerste instantie tot baarmoederhalskankervorstadia (CIN, graad I-III). De progressie van deze voorstadia naar een baarmoederhalscarcinoom gaat onder andere gepaard met activatie van het enzym telomerase en uitschakeling van het TSLC1 gen.

IN VITRO: Infectie van normale epitheelcellen met HR-HPV leidt tot genetische instabiliteit en een verlengde levensduur. Dit kan resulteren in de activatie van telomerase en onsterfelijkheid. Het verkrijgen van de volgende karakteristieke eigenschappen van kankercellen, zoals groeien zonder verankering en tumor vorming in een naakte muis gaan gepaard met een uitschakeling van het TSLC1 gen.

met HPV bevattende uitstrijkjes die TSLC1 veranderingen tonen direct door te verwijzen naar een gynaecoloog.

Afwijkingen in het TSLC1 gen worden, al is dat minder frequent dan in baarmoederhalstumoren, ook gevonden in andere tumoren, zoals de originele naam 'tumor suppressor in lung cancer' al aangeeft.

De bevindingen uit dit onderzoek zouden dus breder toepasbaar kunnen zijn, zoals bij longkanker, borstkanker en kanker van het maag-darm kanaal.

Project: *Identificatie van een tumorsuppressorgen betrokken bij het ontstaan van baarmoederhalskanker.*

Dr. R.D.M. Steenbergen is verbonden aan de Vrije Universiteit Amsterdam en werkzaam bij de afdeling Pathologie van het VU Medisch Centrum.

Email: r.steenbergen@vumc.nl

De rol van celspecifieke kerneiwitten in de opbouw en activering van een afweerreactie

Het immuunsysteem en de rol van transplantatie antigenen

In onze omgeving bevinden zich tal van microscopisch kleine organismen die een bedreiging vormen voor onze gezondheid. Gelukkig is ons afweersysteem of immuunsysteem in staat deze infectieuze micro-organismen (pathogenen) te herkennen als vreemd en beschermt het ons tegen externe pathogenen, zoals bacteriën en virussen, maar ook tegen interne schadelijke veranderingen in cellen die leiden tot tumorvorming. Deze immuunsurveillance vindt plaats door de herkenning van nieuw gevormde structuren of vreemde eiwitten, ook wel antigenen genoemd, die afkomstig zijn van het pathogeen of aangeschakeld zijn door de tumor-transformatie van cellen. Verschillende witte bloedcellen (immuuncellen) spelen hierbij een rol. Deze zijn onder te verdelen in cellen die algemene structuren herkennen op celmembranen of vreemde organismen, zoals polysacharidemoleculen op bacteriën, en in cellen die heel specifiek één antigeen herkennen. Tot deze laatste groep antigeen-specifieke cellen behoren de lymfocyten, namelijk de B-lymfocyten en de cytotoxische en helper T-lymfocyten. T-lymfocyten hebben specifieke receptoreiwitten, zogeheten T-Cell Receptoren (TCRn), op de membraan, die kleine stukjes antigeen (peptiden) herkennen in de context van zogeheten HLA-moleculen (transplantatie antigenen).

HLA-moleculen spelen een cruciale rol bij de herkenning van afwijkende cellen door het immuunsysteem. De HLA-moleculen doen dit door stukjes eiwit (peptiden) van bijvoorbeeld een virus te tonen op het oppervlak van de cel (dit wordt antigeen presentatie genoemd). Iedere T-cel bezit een eigen TCR, die alleen eigen HLA-moleculen kan herkennen. In niet geïnfecteerde gezonde cellen presenteren de HLA-moleculen peptiden van zichzelf (eigen peptiden), waarop de T-cellen normaliter niet reageren. Wanneer cellen echter geïnfecteerd zijn zullen de HLA-moleculen de nieuwe en lichaamsvreemde peptiden presenteren. Dat leidt tot activering van de T-cellen en tot het verwijderen van de geïnfecteerde of getransformeerde cel door die T-cellen.

HLA eiwitmoleculen

Er zijn twee hoofdklassen van HLA-eiwitmoleculen – klasse I en klasse II – die weer onderverdeeld zijn in verscheidende moleculen die per individu variëren. Klasse I moleculen komen op bijna alle cellen in het lichaam voor en worden herkend door cytotoxische T-cellen. Daarentegen komen klasse II moleculen alleen op specifieke immuuncellen voor, namelijk antigeen presenterende cellen (APCn). Klasse II moleculen worden herkend door de helper T-cellen en zijn van groot belang voor de start en activering van een antigeen specifieke afweerreactie. Het is namelijk essentieel

voor de opbouw van een effectieve afweerreactie tegen een nieuw antigeen dat deze T-cellen eerst door APCn geactiveerd worden. Dit proces wordt ook wel priming genoemd. Kortom: bij de start van een immunoreactie spelen HLA klasse II moleculen en helper T-cellen een centrale en cruciale rol.

Het is duidelijk dat een goede afweerreactie van groot belang is. Maar in sommige situaties kunnen afweerreacties ook schadelijk zijn, zoals te zien is bij auto-immun ziekten of na een allogene (HLA moleculen van een ander individu) weefseltransplantatie. Daarentegen komt het ook voor dat immunoreacties juist niet adequaat op gang komen en schadelijke cellen als tumoren niet worden opgeruimd. Om deze ongunstige afweerreacties te kunnen corrigeren, zouden we graag in dergelijke situaties de aan- of juist afwezigheid (of verlaagde aanwezigheid) van HLA klasse II moleculen willen moduleren. Het is daarom van belang om meer te weten te komen over de factoren die een rol spelen bij het aan- en afzetten (expressie) van HLA klasse II genen. Dit onderzoekproject richt zich daarom op het ontrafelen van de activeringsmechanismen en de betrokken factoren die HLA klasse II genen aanschakelen in de verschillende immuuncellen.

HLA klasse II eiwitten komen alleen voor op speciale immuuncellen

Zoals al eerder vermeld zijn HLA klasse II eiwitten alleen te vinden op speciale immuuncellen, namelijk APCn zoals dendrieten, B-cellen en macrofagen. Echter, onder bepaalde omstandigheden kunnen andere celtypes ook tijdelijk klasse II moleculen tot expressie brengen. Dit gaat dan onder invloed van signaaleiwitten (cytokinen) als interferon-g (IFN-g) en tumor necrosis factor-a (TNF-a).

Deze worden vaak geproduceerd tijdens een immunoreactie. Zelfs T-cellen kunnen na immuun activering HLA klasse II moleculen op de membraan zetten.

Het gegeven dat klasse II moleculen in verschillende celsoorten op de membraan tot expressie komen, geeft aan dat ofwel al deze cellen dezelfde factoren bezitten die dit proces activeren, ofwel dat ieder celtype een eigen groep factoren heeft die klasse II genen aanzet.

Transcriptie regulatie van genen en HLA klasse II.

Het tot expressie brengen van bepaalde eiwitten zoals de HLA moleculen in een cel, komt tot stand door activering van de genen die coderen voor deze eiwitten. De genen bevinden zich in het chromosomale DNA in de kern van een cel. Een gen wordt aangezet (geactiveerd) door speciale kerneiwitten die behoren tot de eiwitgroep transcriptiefactoren. Bij de activering van een gen zijn celspecifieke en algemene transcriptiefactoren betrokken, die gezamenlijk door binding aan het DNA ervoor zorgen dat het gen (bijvoorbeeld van klasse II eiwitten) wordt afgelezen en als matrix dient voor de synthese (transcriptie) van het coderende RNA-transcript. Dit RNA-transcript wordt uit de kern getransporteerd waarna het in het cytoplasma van de cel wordt gebruikt als matrix voor de synthese van het coderende eiwit. Het aanschakelen van gen-transcriptie is celtype-afhankelijk, vandaar dat iedere cel hetzelfde DNA bevat maar niet hetzelfde RNA en afgeleide eiwitten. De opmaak van eiwitten in ieder celtype ziet er daardoor anders uit. Ook de pool van transcriptiefactoren varieert per

celtype.

Transcriptiefactoren binden aan een niet eiwitcoderend DNA-gebied dat zich voor ieder gen bevindt. Dit regulerende DNA-gebied wordt ook wel de promotor van een gen genoemd. De binding van verschillende transcriptiefactoren bepaalt of een gen wordt aangezet en tot RNA- en eiwitsynthese overgaat. Opvallend is dat de promotoren van HLA klasse II genen dezelfde factoren binden in alle celtypen waarin deze genen tot expressie komen, terwijl deze immuuncellen onderling veel verschillen vertonen. Bovendien komt het grootste gedeelte van die transcriptiefactoren ook voor in vele andere cellen van het lichaam en zijn ze niet specifiek voor die immuuncellen. Eén transcriptiefactor komt echter alleen voor in de cellen die klasse II moleculen op de membraan hebben, en dat is de klasse II transcriptie activator (CIITA). Deze factor is cruciaal voor de activering van klasse II transcriptie en de expressie van dit eiwit valt daarom altijd samen met de expressie van de HLA klasse II eiwitten. Omdat CIITA de beperkende factor is voor klasse II expressie zijn wij ons verder gaan verdiepen in de transcriptieregulatie van dit gen in de verschillende immuuncellen.

De regulatie van het CIITA-gen wordt bepaald door een complex van vier verschillende promotoren

Opvallend is dat het CIITA gen niet één, maar vier promotor-gebieden heeft. Deze promotoren coderen ook weer voor vier verschillende CIITA transcripten door aan elk CIITA-transcript een uniek stukje RNA toe te voegen. Iedere promotor bindt zijn eigen groep transcriptie factoren en wordt geactiveerd onder verschillende omstandigheden. Zo bepaalt de cel zelf met zijn specifieke set transcriptiefactoren welke promotor(en) aangezet kan worden.

Promotor I (PI) is alleen actief in dendrieten, promotor III (PIII) daarentegen is actief in B-cellen, monocytten, geactiveerde T-cellen, dendrieten en cellen die met IFN-g behandeld zijn. Promotor IV (PIV) wordt alleen geactiveerd na behandeling van cellen met IFN-g. De functie van Promotor II (PII) is nog onbekend, maar onlangs hebben wij deze promotor actief gevonden in bepaalde tumoren.

Ons onderzoek heeft zich in eerste instantie gericht op de factoren die betrokken zijn bij de activering van promotor III in de verschillende immuuncellen. Opvallend is dat, ondanks de aanwezigheid van meerdere promotoren voor het CIITA-gen, PIII alleen al actief is in diverse celtypen. Dit zou weer kunnen betekenen dat deze cellen ofwel onderling overeenkomen in de expressie van transcriptiefactoren die van belang zijn voor activering van PIII of ieder een eigen celspecifieke groep factoren bezitten die PIII kunnen activeren. Het laatste scenario zou het mogelijk maken om CIITA en dus het aanschakelen van HLA klasse II genen per celtype te moduleren door de expressie van de celspecifieke transcriptiefactoren te beïnvloeden.

Transcriptieregulatie van CIITA is celspecifiek

Allereerst hebben we gekeken waar zich de belangrijke regulerende DNA-fragmenten (elementen) in PIII van het CIITA-gen bevinden. Voorbereidend onderzoek wees

uit welke gedeelten (elementen) van PIII essentiële transcriptiefactoren binden die noodzakelijk zijn voor de activering van PIII binnen de diverse immuuncellen. Mutatie (verandering van het DNA) van deze gebieden resulteerde in een sterke afname van promotor activiteit, omdat de transcriptiefactoren het motief niet meer zagen en daardoor niet meer konden binden aan de promotor. Uit deze mutatie-studies bleek al snel dat deze elementen onder te verdelen zijn in algemene regulatieve elementen en cel specifieke regulatieve elementen (zie figuur).

Vervolgens zijn we gaan kijken welke transcriptiefactoren aan deze elementen kunnen binden en vooral welke ook daadwerkelijk betrokken zijn bij de activering van PIII aangestuurde CIITA-expressie in de diverse immuuncellen. Analyse van de

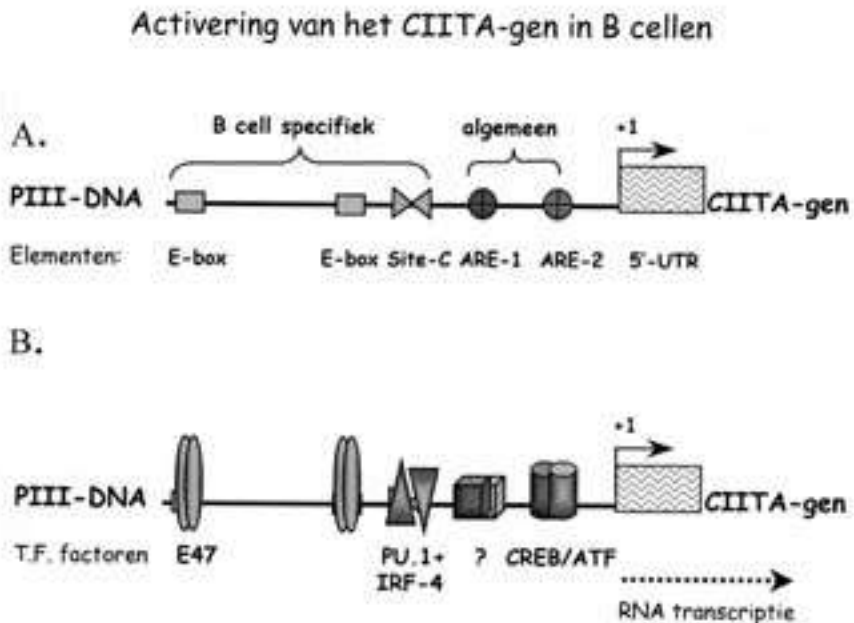


Fig. 1. Activering van het CIITA-gen in B cellen. A. Belangrijke regulatieve DNA elementen die aanwezig zijn in de code van CIITA promotor PIII. De B cel specifieke en algemene motieven zijn aangegeven. De locatie waar RNA transcriptie start is met +1 weergegeven. B. Transcriptiefactoren die binden aan PIII in B cellen en belangrijk zijn voor het activeren van de RNA transcriptie van CIITA. Aangegeven is waar de B cel specifieke transcriptie factoren E47, PU.1 en IRF-4 binden.

DNA-code geeft vaak al een goede indicatie welke factoren van belang kunnen zijn. Transcriptiefactoren herkennen specifiek een gegeven DNA-motief; alleen factoren die sterk op elkaar lijken en uit eenzelfde zogeheten familie komen, binden dezelfde motieven. Na bestudering van de code van de belangrijke DNA-elementen in PIII bleek dat er elementen aanwezig waren, die erom bekend staan dat zij een combina-

tie van B-cel specifieke transcriptiefactoren kunnen binden, namelijk E47, PU.1 en IRF-4 (zie figuur).

Daarbij bleek ook dat deze promotorelementen alleen van belang waren voor de activering van PIII in B-cellen. Al deze factoren behoren ieder weer tot een familie van eiwitten die in meerdere celtypen voorkomen, inclusief de B-cellen. Het was daarom van belang te verifiëren of de genoemde B-cel specifieke combinatie ook daadwerkelijk betrokken is bij de activering van PIII en het aanschakelen van CIITA en klasse II genen. Hiervoor is gebruik gemaakt van eiwitten die de genoemde factoren kunnen remmen. Eén zo'n eiwit is FKBP-52, een immunofilin dat de activiteit van de transcriptiefactor IRF-4 remt. Introductie van dit eiwit in B-cellen resulteerde inderdaad in het uitschakelen van zowel CIITA- als HLA klasse II genen.

Momenteel bekijken we ook de DNA-motieven en transcriptiefactoren die betrokken zijn bij de transcriptieregulatie van PIII in de andere celtypen en die van PI in dendrieten.

De opgedane kennis is tevens behulpzaam bij het ontrafelen van de factoren die een rol spelen bij de transcriptie van CIITA en klasse II genen in bepaalde tumoren, zoals melanoomcellen die soms na tumortransformatie CIITA- en klasse II genen aanschakelen. Opvallend is dat deze tumoren i.p.v. een sterkere immuunreactie te stimuleren juist een slechte prognose van hun ziekteverloop hebben. Het kan daarom mogelijk van belang zijn de activatie van HLA klasse II genen te onderdrukken in deze tumoren. Nader onderzoek zal dit moeten aantonen.

Inzicht in het aan en uitschakelen van afweerreacties

In het algemeen willen we met al deze studies meer inzicht krijgen in de eiwitten die betrokken zijn bij het aan of uitzetten van het CIITA-gen en congruente HLA klasse II genen in verschillende celtypen. Op deze wijze kunnen we meer grip krijgen op de start en activering van een immuun reactie. Meer kennis over de algemene en celspecifieke factoren die betrokken zijn bij klasse II expressie zal bijdragen aan het zoeken naar geschikte therapieën en behandelingen van tumoren, auto-immuunziekten of na transplantatie van een nieuw orgaan.

Project: *Transcriptie regulatie van de MHC klasse II transactivator (CIITA): de centrale regulator van MHC klasse II gemedieerde antigeen presentatie.*

Dr. N. van der Stoep is verbonden aan het Leids Universitair Medisch Centrum van de Universiteit Leiden.

Email: nvdstoep@lumc.nl

Stimuleren van fecale vetuitscheiding als therapie?!

Inleiding

Een groot aantal moleculen in het lichaam kenmerkt zich door een sterk hydrofoob karakter. Dit betekent dat deze moleculen een grotere oplosbaarheid in vetten en membranen hebben dan in een waterig milieu. Voorbeelden van dergelijke moleculen zijn door het lichaam gemaakte verbindingen, zoals bilirubine and protoporfyrine, en verbindingen die van buitenaf in het lichaam kunnen komen, zoals geneesmiddelen en organohalogenen.

De uitscheiding van hydrofobe moleculen uit het menselijk lichaam verloopt vrijwel uitsluitend via het maagdarmkanaal, in het algemeen nadat de water-oplosbaarheid eerst verhoogd is door afbraak of door koppeling aan andere, meer wateroplosbare stoffen. De hydrofobe verbindingen kunnen op twee manieren het maagdarmkanaal bereiken, namelijk via uitscheiding door de lever in de gal of via 'trans-epitheliale' uitscheiding, dat wil zeggen door het slijmvlies van het maagdarmkanaal. Veel hydrofobe verbindingen worden gedeeltelijk heropgenomen uit de darm. De heropname vermindert de efficiëntie van hun excretie vanuit het lichaam.

Hydrofobe moleculen stapelen

Onder bepaalde omstandigheden kunnen hydrofobe moleculen stapelen in het lichaam. Dit kan leiden tot toxische, vaak onomkeerbare schade in organen, zoals de hersenen en de lever. Een welbekend voorbeeld op de kinderleeftijd is de stapeling van bilirubine bij pasgeborenen (neonatale icterus), dat tot kernicterus kan leiden, een vorm van hersenbeschadiging.

Bilirubine is een afbraakproduct van heem, een belangrijk onderdeel van hemoglobine in rode bloedcellen dat betrokken is bij zuurstoftransport. Onder fysiologische omstandigheden ondergaat bilirubine twee conjugatiereacties met glucuronzuur, afkomstig van UDP-glucuronide, resulterend in bilirubinedigluconide. Bilirubinedigluconide is aanzienlijk beter wateroplosbaar dan ongeconjugeerd bilirubine. Bilirubinedigluconide kan dan ook efficiënt via gal en vervolgens via de feces worden uitgescheiden. De twee conjugatiereacties worden gekatalyseerd door het hepatisch enzym uridinediphosphoglucuronosyltransferase (UDPGTbil).

Bij patiënten met de ziekte van Crigler Najjar is de activiteit van het enzym volledig afwezig (type I) of sterk verminderd (type II). Patiënten met de ziekte van Crigler Najjar hebben dan ook een permanente, ongeconjugeerde hyperbilirubinemie, m.a.w. een stapeling van ongeconjugeerd bilirubine in het bloed (en in de rest van

het lichaam). Neonatale icterus is het gevolg van een verhoogd bilirubineaanbod ten gevolge van afbraak van foetaal hemoglobine in relatie tot een nog onderontwikkeld conjugatie- en uitscheidingsmechanisme in de lever. Ook na de neonatale leeftijd kan ongeconjugeerde hyperbilirubinemie nog optreden bij een disbalans tussen bilirubineaanbod en bilirubineconjugatie/uitscheiding.

De standaardbehandeling van ongeconjugeerde hyperbilirubinemie is fotherapie. Fototherapie behelst de bestraling van de huid met licht van een specifieke golflengte. Fototherapie leidt tot de vorming van zogenaamde foto-isomeren van bilirubine in de huid. Bilirubine foto-isomeren zijn aanzienlijk oplosbaarder in water en zij worden dan ook efficiënt uit de huid via lever en gal in de darm uitgescheiden, waarna zij het lichaam kunnen verlaten via de feces.

In het darmlumen valt echter een aanzienlijke fractie van de uitgescheiden foto-isomeren weer terug naar ongeconjugeerde bilirubine. Ongeconjugeerde bilirubine kan weer worden opgenomen uit de darm. Dit fenomeen vermindert uiteraard de effectiviteit van fotherapie. Bij patiënten met een ernstige disbalans tussen bilirubineaanbod en de conjugatie/uitscheidingscapaciteit is fotherapie dan ook vaak onvoldoende effectief in het verlagen van de bilirubine accumulatie in het lichaam. In deze situatie kan het nodig zijn om het bloedplasma te wisselen (wisseltransfusie), een behandeling met een aanzienlijke kans op bijwerkingen en zelfs overlijden.

Affiniteit voor vet

Verskillende behandelingsstrategieën zijn gericht geweest op het *remmen van de intestinale bilirubine-reabsorptie*. Met behulp van intestinale ‘binders’ zoals agar, actieve kool, of calciumfosfaat werd de heropname van ongeconjugeerde bilirubine onderbroken. Op deze manier bleek het inderdaad mogelijk om de plasmaconcentratie ongeconjugeerde bilirubine te verlagen. Studies bij pasgeboren zuigelingen en Crigler Najjar patiënten gaven echter minder goede resultaten dan bij proefdieren waren gezien, en soms zelfs onaanvaardbare bijwerkingen.

Het concept van onderbreking van de enterohepatische bilirubinecirculatie op het niveau van de darm is echter wel aantrekkelijk. Ten eerste is dit concept in theorie toepasbaar met behulp van een *orale* therapie. Ten tweede heeft een kringloop onderbrekende behandeling in theorie een *additieve waarde* ten opzichte van fotherapie. Tenslotte, in tegenstelling tot fotherapie en wisseltransfusie is dit concept mogelijk *preventief* toepasbaar. In geval van een te verwachten hoog bilirubineaanbod kan het instilleren van een ‘bilirubinebinder’ in het darmlumen de hyperbilirubinemie voorkomen of in elk geval mitigeren.

Ongeconjugeerde bilirubine heeft een hoge affiniteit voor vet en vetachtige stoffen. Op grond van deze fysisch-chemische eigenschap is het goed voorstelbaar dat niet-geabsorbeerd voedingsvet de enterohepatische circulatie van ongeconjugeerde bilirubine kan onderbreken. Onder fysiologische omstandigheden wordt echter meer dan 95% van het voedingsvet door de darm geabsorbeerd. Een eventuele associatie met bilirubine met niet-geabsorbeerd voedingsvet zal dan ook na het niveau van de dunne darm vrijwel volledig verdwijnen. Het ongeconjugeerde bilirubine komt dan opnieuw beschikbaar voor reabsorptie.

Recent ontwikkelde intestinale lipaseremmers remmen echter de intestinale splitsing

van voedingsvet, die noodzakelijk is voor de opname van deze vetten. Het gevolg is dan ook een stimulering van de fecale vetuitscheiding. Een lichte daling van de vetabsorptie efficiëntie van bijvoorbeeld 95% naar 85%, impliceert een verdrievoudiging van de fecale vetuitscheiding, namelijk van 5 naar 15%.

Als niet-geabsorbeerd vet inderdaad zou kunnen functioneren als een ‘bilirubinebinder’ zou een behandeling met een dergelijke lipaseremmer moeten leiden tot een vermindering van accumulatie van ongeconjugerd bilirubine. Het concept zou tegelijkertijd tamelijk specifiek zijn. Slechts een zeer beperkt aantal stoffen in het lichaam is namelijk dermate hydrofoob dat het zich zal associëren met niet-geabsorbeerd vet.

Op grond van deze overwegingen is dan ook de hypothese getoetst of accumulatie van ongeconjugerd bilirubine in het lichaam kan worden behandeld met het induceren van een verhoogde fecale vetuitscheiding (figuur 1).

Resultaten

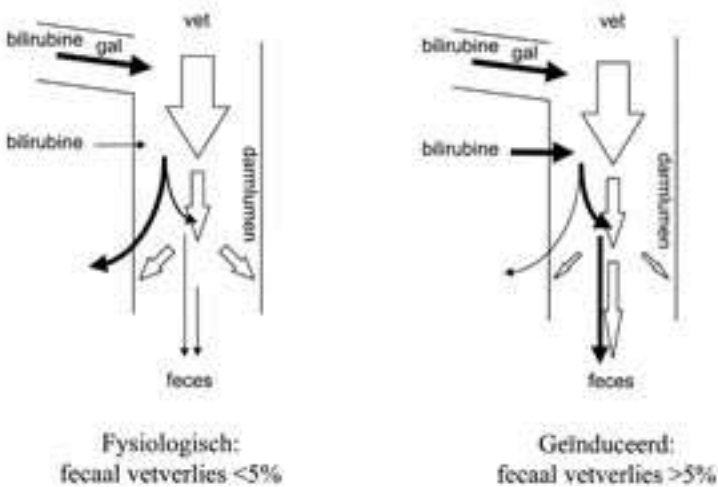
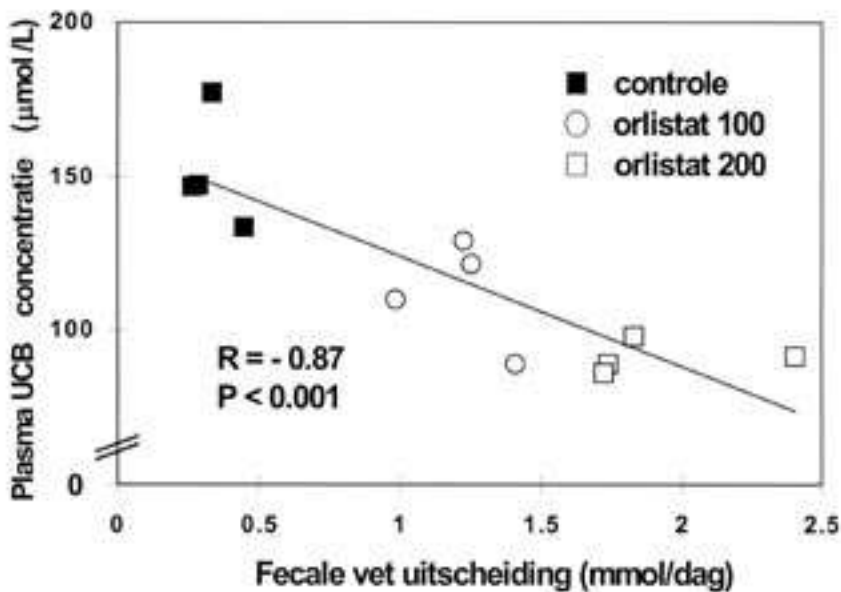


Fig. 1. Schematische voorstelling van de hypothese. Tijdens accumulatie van ongeconjugerd bilirubine in het lichaam vindt transport plaats naar het darmlumen via uitscheiding in de gal en via uitscheiding over de darmwand. In het darmlumen associeert het ongeconjugeerde bilirubine zich met het daarin aanwezige (nog) niet-geabsorbeerde vet. De hypothese behelst dat onder fysiologische omstandigheden een aanzienlijke fractie van het ongeconjugeerde bilirubine weer heropgenomen wordt uit het darmlumen, omdat meer dan 95% van het voedingsvet wordt geabsorbeerd en dus niet langer bilirubine kan 'binden'. Inductie van milde steatorrhoe (vetmalabsorptie) zou, conform de hypothese, echter leiden tot een blijvende binding van ongeconjugerd bilirubine in het darmlumen en een verhoogde uitscheiding in de feces.

De hypothese is getoetst in Gunn ratten, een geaccepteerd proefdiermodel voor de ziekte van Crigler Najjar type 1. Gunn ratten hebben geen enzymactiviteit van UDPGT, op basis van een spontane genetische mutatie. Gedurende hun hele leven hebben Gunn ratten een ongeconjugeerde hyperbilirubinemie. De aandoening is geassocieerd met afwijkingen in structuur en functie van het centraal zenuwstelsel passend bij bilirubine toxiciteit. De fecale vetuitscheiding van Gunn ratten werd verhoogd door enterale toediening van orlistat, een niet-absorbeerbare lipaseremmer, in twee verschillende doses. Allereerst werd aangetoond dat orlistatbehandeling gedurende drie weken dosisafhankelijk geassocieerd was met stijging van de vetuitscheiding in de ontlasting en met een daling van de plasmabilirubineconcentratie. Voor de validering van het concept was echter het volgende resultaat doorslaggevend: de mate van de daling van de plasmabilirubineconcentratie bleek sterk te correleren met de hoeveelheid vet die een individuele rat in de feces uitscheidde (figuur 2). Mede op basis van aanvullende controle experimenten werden deze resultaten geïnterpreteerd als sterke ondersteuning voor de getoetste hypothese ('proof of principle').

Fig. 2. De relatie tussen fecale vetuitscheiding en de plasma ongeconjugerd bilirubine (UCB) concentratie in individuele Gunn ratten nadat zij gedurende drie weken gevoerd waren met hoog-vet voer (controle) of met hetzelfde voer gesuppleerd met de lipaseremmer orlistat in

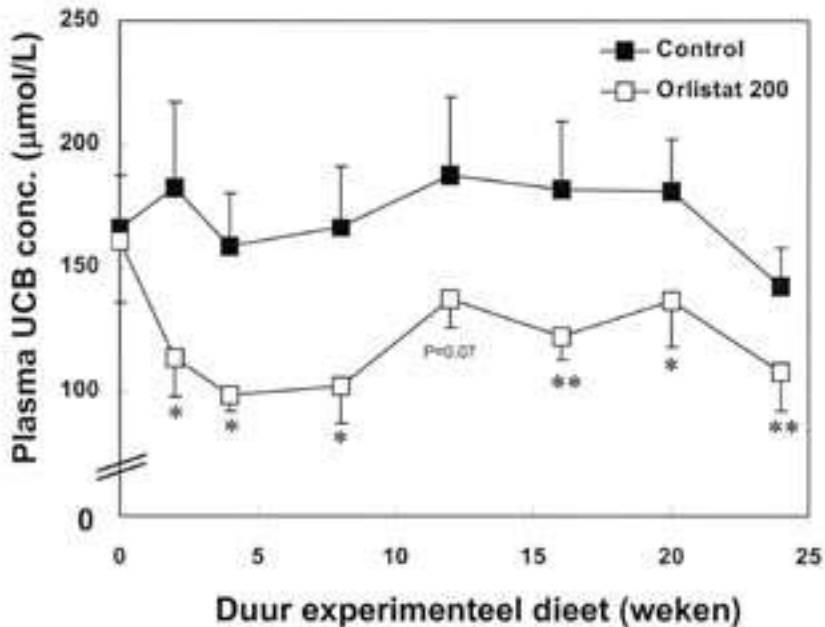


dosering 100 mg/kg voer of 200 mg/kg voer. De fecale vetuitscheiding werd bepaald met gaschromatografie op basis van een 72-uurs vetbalans. De plasma ongeconjugerd bilirubineconcentratie werd bepaald door middel van high pressure liquid chromatography.

Eventuele toepassing van het concept in Crigler Najjar patiënten vereist een chronische behandeling. In Gunn ratten werden de effectiviteit en eventuele bijwerkingen

van langetermijnbehandeling met orlistat bestudeerd. Figuur 3 toont de plasmabilirubineconcentraties in Gunn ratten die gedurende 24 weken gevoerd werden met controle (hoog-vet) voer of met hetzelfde voer waaraan orlistat was toegevoegd. Er bleek sprake van een permanente verlaging van de plasma bilirubineconcentratie tijdens langdurige orlistatbehandeling, opnieuw geassocieerd met een permanente verhoging van de fecale vetuitscheiding. De groeisnelheid, het lichaamsgewicht na 24 weken, en de plasmaconcentraties van cholesterol en vetoplosbare vitamines waren niet significant verschillend tussen de met orlistat behandelde en de controle ratten. Deze waarnemingen ondersteunen het verrichten van klinische studies op basis van dit concept in Crigler Najjar patiënten. Volgens de planning zullen dergelijke studies worden uitgevoerd eind 2003 en in 2004.

Fig. 3. De relatie tussen duur van het voeren van experimenteel dieet (hoog-vet voer; controlegroep; hetzelfde voer gesuppleerd met de lipaseremmer orlistat in dosering 200 mg/kg voer; orlistatgroep) en de plasma ongeconjugerd bilirubine (UCB) concentratie in Gunn ratten. De



plasma ongeconjugerd bilirubineconcentratie werd bepaald door middel van high pressure liquid chromatography. De waarden betreffen het gemiddelde \pm standaard deviatie, 4 ratten per groep. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Bruikbaarheid van het concept voor behandeling van neonatale icterus vergt dat de fecale vetuitscheiding in korte tijd gestimuleerd kan worden. Hiertoe werd de kinetiek van orlistat-geïnduceerde vetmalabsorptie vastgesteld. In Gunn ratten werd

aangetoond dat dieetsuppletie met orlistat de plasmabilirubineconcentratie al binnen 24 uur deed dalen en binnen 48 uur leidde tot een verdubbeling van de fecale bilirubine uitscheiding. Deze snelle werking ondersteunt de preventieve en curatieve toepasbaarheid van het concept op neonatale leeftijd.

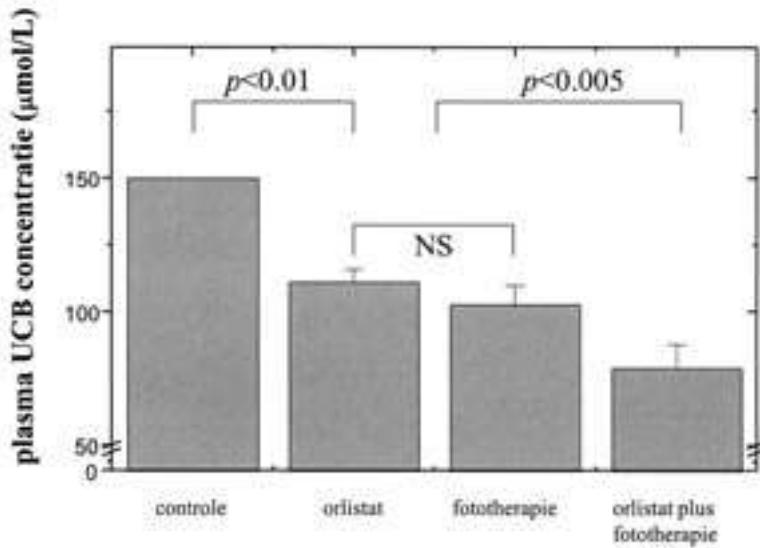
Eveneens met oog op neonatale toepasbaarheid werd berekend welke mate van fecale vetuitscheiding in theorie nodig is voor klinische effectiviteit. Op grond van proefdierstudies, bilirubinekinetiek en fecale vetuitscheiding bij humane neonaten lijkt een fecale vetuitscheiding van 0.8 – 1 g per kg lichaamsgewicht een klinisch relevante daling van de ongeconjugerd bilirubineconcentratie te kunnen bewerkstelligen. Deze hoeveelheid vetuitscheiding lijkt vanuit het oogpunt van energie-inname en groei geen bezwaar op te leveren voor toepassing bij pasgeborenen.

De effectiviteit, toepasbaarheid en bijwerkingen van orlistatbehandeling dienen uiteraard te worden afgewogen tegen die van de huidige behandelingen. In het geval van ongeconjugerde hyperbilirubinemie betreft dit dus in eerste instantie een vergelijking met fotherapie. Een fotherapieopstelling voor langdurige toepassing bij ratten werd ontworpen en gevalideerd. Aansluitend werd effectiviteit van fotherapie vergeleken met voedingssuppletie met orlistat en met de combinatietherapie van fotherapie en orlistat (figuur 4). De effectiviteit van orlistat bleek vergelijkbaar met die van fotherapie in dosering zoals momenteel bij neonaten toegepast. Een tweede belangrijke bevinding van dit experiment betrof het additionele effect van beide behandelingen. Elk van de therapieën afzonderlijk bewerkstelligde een daling in de plasma bilirubineconcentratie van ca. 30%. De combinatiebehandeling resulteerde in een significant grotere daling van het plasmabilirubinegehalte (-51%).

Deze waarneming ondersteunt de aanname dat beide therapieën verschillen in werkingsmechanisme en de eventuele klinische toepasbaarheid van de combinatiebehandeling. Combinatiebehandeling zou wellicht intensievere en risicovollere therapieën, zoals wisseltransfusie, kunnen voorkomen. Daarnaast is de additionele effectiviteit van belang voor het ontwerp van een klinische studie bij neonaten. De additionele effectiviteit van het nieuwe concept staat namelijk toe om in eerste instantie de experimentele therapie als ‘add on’ (extra) toe te passen. Geen enkele neonaat hoeft dan dus de bewezen effectieve standaardbehandeling, dat wil zeggen fotherapie, onthouden te worden. De ethische toelaatbaarheid en experimentele implementatie van het onderzoek worden hierdoor aanzienlijk vereenvoudigd.

Betekenis van de huidige resultaten

De resultaten die tot dusverre zijn verkregen, ondersteunen de getoetste hypothese: accumulatie van ongeconjugerd bilirubine in het lichaam onder fysiologische en pathofysiologische omstandigheden kan worden behandeld door het induceren van een verhoogde fecale vetuitscheiding. De experimenten in Gunn ratten hebben geen ongewenste effecten van de behandeling aangetoond, met name groei en vetoplosbare vitaminstatus bleken onveranderd na langdurige behandeling. Ook bleven de *Fig. 4. De plasma ongeconjugerd bilirubine (UCB) concentratie in Gunn ratten na behandeling gedurende drie weken met voeren van hoog-vet voer (controle), hetzelfde voer gesuppleerd met de lipaseremmer orlistat in dosering 200 mg/kg voer (orlistat), het controle voer gecombineerd met fotherapie (fotherapie; 2x*



TL20W/03T, Philips), of het orlistatvoer gecombineerd met fototherapie. De plasma ongeconjugeerd bilirubineconcentratie werd bepaald door middel van high pressure liquid chromatography. De waarden betreffen het gemiddelde \pm standaard deviatie, 4-5 ratten per groep. NS, niet significant verschillend.

ratten normaal ‘gevormde’ keutels produceren en met name geen diarree. Er waren geen objectieveerbare bijwerkingen. Overigens is het toegepaste medicijn inmiddels al in langetermijnstudies bij de mens toegepast zonder ernstige bijwerkingen.

Opgemerkt dient te worden dat de huidige resultaten nog ‘slechts’ zijn verkregen in een proefdiermodel. De bruikbaarheid van het concept in de mens dient nog te worden aangetoond. Optimisme is echter wel degelijk gerechtvaardigd. Gunn ratten zijn een geëigend en geaccepteerd proefdiermodel voor ongeconjugeerde hyperbilirubinemie. Bovendien zijn effectieve behandelingen in de Gunn rat, zoals fototherapie, fenobarbital en calciumfosfaat, alle extrapoleerbaar gebleken naar de mens. Tenslotte bestaan er sterke indirecte aanwijzingen dat het bestudeerde concept ook een fysiologisch equivalent heeft en dat de ernst van neonatale icterus in omgekeerde relatie staat met de fecale vetuitscheiding.

Pasgeborenen, en vooral prematuren, hebben een verlaagde vetabsorptie-efficiëntie en dus een verhoogde fecale vetuitscheiding gedurende de eerste levensweken. De verlaagde vetabsorptie werd klassiek beschouwd als een nadelig fenomeen. In dit verband kan worden gewezen op de hoge energiedichtheid van vetten en de belangrijke rol van vetten voor energiehuishouding, groei en ontwikkeling van al dan niet premature pasgeborenen. Het huidige concept staat een alternatieve, fysiologisch gunstigere interpretatie toe van verhoogde fecale vetuitscheiding op de neonatale leeftijd.

Pasgeborenen die borstvoeding krijgen hebben een meer uitgesproken neonatale hyperbilirubinemie dan flesgevoede zuigelingen. Huidige verklaringen relateren dit

verschijnsel aan een verhoogde bilirubine reabsorptie en/of een verlaagde bilirubineconjugatie in de lever. Het exacte pathofysiologische mechanisme is echter nog altijd het onderwerp van speculatie en wetenschappelijke discussies. Het huidige concept van omgekeerd verband tussen fecale vetuitscheiding en bilirubineconcentratie zou het verschijnsel van versterkte hyperbilirubinemie kunnen verklaren (figuur 5).

Borstgevoede kinderen hebben een significant hogere vetabsorptie dan flesgevoede kinderen. Dit berust in belangrijke mate op de aanwezigheid in humane melk van het vetsplitsende enzym galzoutafhankelijke lipase. De lagere fecale vetuitscheiding bij borstgevoede kinderen gaat samen met een versterkte neonatale hyperbilirubinemie. Er bestaan geen literatuurgegevens over de relatie tussen de fecale vetuitscheiding bij pasgeborenen enerzijds en de neonatale plasmabilirubineconcentraties anderzijds. Indirecte gegevens ondersteunen echter de gesuggereerde associatie wel. De Carvalho et al. toonden aan dat borstgevoede pasgeborenen een significant lagere fecesproductie hadden dan flesgevoede zuigelingen. Parallel aan de lagere fecesproductie hadden borstgevoede pasgeborenen een lagere fecale bilirubineuitscheiding. In deze studie werd niet de fecale vetuitscheiding bepaald. Andere literatuurgegevens geven echter duidelijk aan dat niet-geabsorbeerde vetten de belangrijkste gewichtscomponent zijn van de drogestofsubstantie van neonatale feces. Niet-geabsorbeerd vet maakt draagt voor 40-79% bij aan de massa droge stof van de feces van neonaten. De door De Carvalho gerapporteerde verminderde fecale bilirubineuitscheiding in borstgevoede zuigelingen zou dus zeer goed kunnen berusten op een verlaagde fecale vetuitscheiding ten opzichte van flesgevoede kinderen.

Het is dus aannemelijk dat het concept niet alleen preventief en therapeutisch bruikbaar zou kunnen worden, maar tegelijkertijd tot een beter begrip leidt van de fysiologie van neonatale icterus.

Naast de behandeling van ongeconjugeerde hyperbilirubinemie zijn inmiddels ook positieve resultaten verkregen bij andere stapelingsaandoeningen, zoals protoporfyrie bij de ziekte erythropoëtische protoporfyrie, en toxische ingestie van organohalogenen (BDE-47). Door middel van gereguleerde verhoging van fecale vetuitscheiding lijkt het dus mogelijk om accumulatie van hydrofobe verbindingen in het menselijk lichaam te voorkomen en te behandelen. Indien het concept inderdaad preventief en therapeutisch effectief blijkt in de mens, is ruime klinische toepassing te verwachten binnen de kindergeneeskunde, interne geneeskunde, dermatologie en tropengeneeskunde.

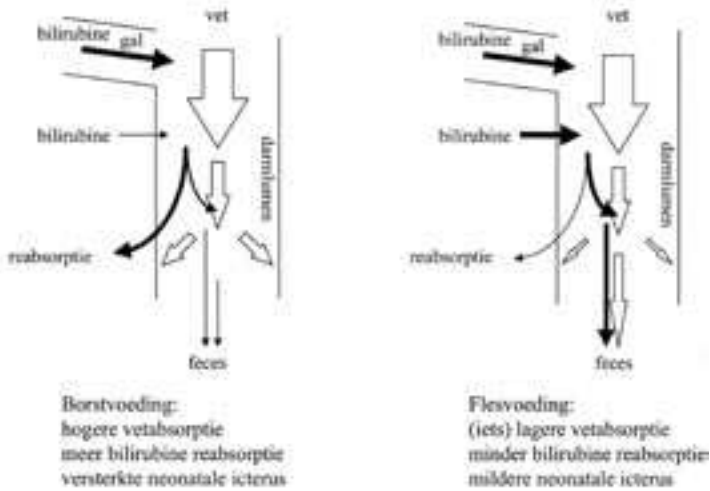


Fig. 5: Gepostuleerd mechanisme van de versterkte neonatale icterus in borstgevoede ten opzichte van flesgevoede pasgeborenen. Borstgevoede pasgeborenen absorberen meer vet uit de hun aangeboden voeding dan flesgevoede pasgeborenen. De efficiëntere vetabsorptie tijdens borstvoeding berust voornamelijk op melkclipease, dat wel voorkomt in humane melk, maar niet in koemelk of in daarvan afgeleide zuigelingenvoedingen. Hogere vetabsorptie resulteert in een lagere fecale vetuitscheiding, zodat er minder mogelijkheid is om ongeconjugerd bilirubine in de darm te kunnen binden en een groot deel gereabsorbeerd wordt. Een versterkte reabsorptie van bilirubine in borstgevoede zuigelingen impliceert een minder efficiënte uitscheiding dan in flesgevoede kinderen die minder efficiënt het hun aangeboden voedingsvet absorberen.

Project: *Preventie en behandeling van orgaanschade veroorzaakt door accumulatie van hydrofobe verbindingen.*

Dr. H.J. Verkade is verbonden aan de Afdeling Kindergeneeskunde van de Beatrix Kinderkliniek/Academisch Ziekenhuis Groningen en van de Rijks Universiteit Groningen.

E-mail: h.j.verkade@med.rug.nl

Spierverlies bij veroudering

Inleiding

Bij veroudering verandert de samenstelling van ons lichaam. De hoeveelheid vetweefsel neemt toe, relatief meer vetweefsel wordt opgeslagen in de buikholte in plaats van onder de huid, en de hoeveelheid botmineralen neemt af. Ook treden er veranderingen op in het spierweefsel. De hoeveelheid spierweefsel wordt kleiner, de samenstelling van het spierweefsel verandert, en de spierkracht neemt af.

Deze veranderingen in het spierweefsel hebben consequenties voor de mobiliteit van ouderen. Dit is allereerst merkbaar bij activiteiten zoals wandelen en traplopen. Uiteindelijk kunnen deze spierveranderingen leiden tot het verlies van de zelfstandigheid van ouderen. Naast de gevolgen voor het lichamelijk functioneren van ouderen, beïnvloeden de spierveranderingen mogelijk ook de gezondheid. Spierverlies heeft nadelige effecten op het glucosemetabolisme, het energiemetabolisme en het botweefsel. Vanwege de beschreven nadelige consequenties van spierverlies is het van belang om de veranderingen in de spieren bij veroudering te kwantificeren en mogelijke oorzaken op te sporen. Het voorkómen of vertragen van de spierveranderingen bij veroudering kan bijdragen aan het behoud van de zelfstandigheid en de gezondheid van ouderen.

Afname spierweefsel

Tijdens veroudering neemt de hoeveelheid spierweefsel in ons lichaam af. Dit proces vindt al langzaam plaats vanaf het dertigste levensjaar maar wordt aanzienlijk versneld na het zestigste levensjaar. De afname van spierweefsel bij veroudering wordt sarcopenie genoemd. Uit onder andere ons eigen onderzoek blijkt dat in gezonde ouderen het spierweefsel zo'n 4-12% per decennium afneemt, afhankelijk van de leeftijd en de gebruikte methode om de hoeveelheid spieren te meten. Het spierverlies bij mannen lijkt veelal groter te zijn dan bij vrouwen. Het lijkt aannemelijk dat chronische ziekten en een verminderde mobiliteit van ouderen dit spierverlies kan verklaren. Maar zelfs wanneer we een gezonde groep ouderen geselecteerden met een stabiel lichaamsgewicht over een periode van vijf jaar, bleek de spiermassa met 3% af te nemen. Met behulp van radiologische methoden zoals computed tomografie (CT) of magnetische resonantie imaging (MRI, figuur 1) werd vastgesteld dat spierweefsel gedeeltelijk werd vervangen door vetweefsel.

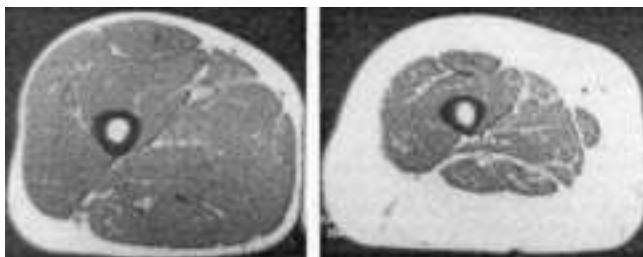


Fig. 1. MRI scan van de dwarsdoorsnede van het dijbeen van een 48-jarige man (links) en een 70-jarige man (rechts). De afname van het spierweefsel (in grijs) en de toename van het vetweefsel (in wit) onder de huid en tussen de spieren is duidelijk zichtbaar.

Van biefstuk tot doorregen runderlap

In figuur 1 is te zien dat bij veroudering niet alleen de hoeveelheid spierweefsel afneemt, maar dat tevens een infiltratie van vetweefsel in en rond de spierbundels plaatsvindt. In ons onderzoek hebben we onder andere gegevens gebruikt van 3075 ouderen van 70-79 jaar die deelnemen aan de Health, Aging and Body Composition Study in de Verenigde Staten. Bij alle ouderen werd een axiale ct scan gemaakt van het midden van het dijbeen. Op basis van de attenuatie kunnen de diverse weefsels in de scan worden onderscheiden. Uit eerder onderzoek is gebleken dat de attenuatie van spierweefsel verschilt tussen personen en tussen spiergroepen binnen een persoon. De attenuatie van spierweefsel bleek een goede indicator te zijn voor de mate van vetinfiltratie. Dit is gebleken uit validatie studies waarbij naast een CT scan tevens met behulp van histologische en biochemische analysemethoden de hoeveelheid vet in spierbiopten werd bepaald. CT scans van de spieren geven dus informatie over de mate van vetinfiltratie in de spier en maken het nemen van een pijnlijk spierbiopt overbodig.

Uit ons onderzoek bleek dat oudere mannen en vrouwen met een hoge mate van vetinfiltratie in de spier minder spierkracht hadden, zelfs wanneer er rekening gehouden werd met de totale grootte van de spier, de totale hoeveelheid lichaamsvet, de gezondheid van de persoon en de mate van lichamelijke activiteit. Ook bleek een hoge mate van vetinfiltratie in de spier gerelateerd te zijn een verminderde mobiliteit van ouderen, gemeten met behulp van gestandaardiseerde, objectieve functietesten. Daarnaast bleek dat een hoge mate van vetinfiltratie in de spier zelfs kon voorspellen of iemand in de toekomst mobiliteitsbeperkingen kreeg, zoals problemen met wandelen en traplopen. In figuur 2 is te zien dat ouderen met veel vet in de spieren (lichtgrijze curve) meer mobiliteitsbeperkingen ontwikkelden tijdens de studie dan ouderen met weinig vet in de spieren (zwarte curve). Deze associatie kon niet worden verklaard door verschillen in spiergrootte, spierkracht, of de totale hoeveelheid lichaamsvet.

De toegenomen vetinfiltratie in de spier bij veroudering is mogelijk een belangrijke component van sarcopenie dat tot nu toe weinig aandacht heeft gekregen. Gezien de associaties tussen de mate van vetinfiltratie in de spier enerzijds en spierkracht en mobiliteit anderzijds lijkt onderzoek naar de mogelijke oorzaken en consequenties van de vetinfiltratie in de spier in de toekomst van belang.

Oorzaken van sarcopenie

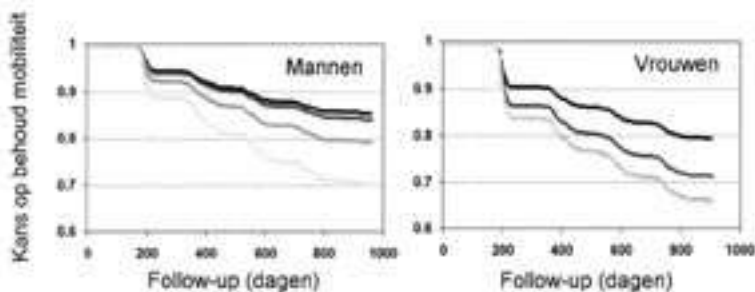


Fig. 2. Incidentie van mobiliteitsbeperkingen over 2,5 jaar bij 3075 Amerikaanse mannen en vrouwen van 70-79 jaar in relatie tot de mate van vetinfiltratie in de dijbeenspieren (licht grijs is meeste vetinfiltratie, zwart is minste vetinfiltratie).

Er zijn vele hypothesen over de oorzaken van sarcopenie (figuur 3). In ons onderzoek hebben we ons specifiek gericht op de volgende factoren: gewichtsverlies, lichamelijke activiteit, katabole cytokines en enkele hormonen. Deze factoren zijn gekozen omdat ze aanknopingspunten bieden voor mogelijke interventies in de toekomst, zoals voedingsadviezen, trainingsprogramma's, of het gebruik van ontstekingsremmers of hormoonsupplementen.

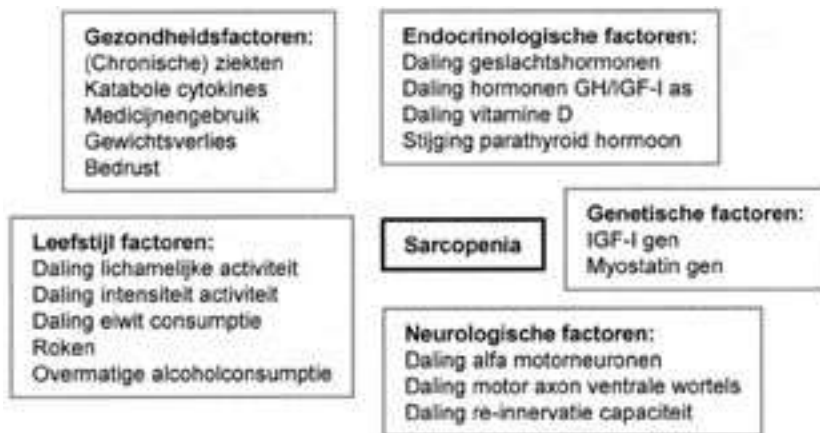


Fig. 3. Mogelijke determinanten van sarcopenie.
 Gewichtsverlies

Gewichtsverlies is een veel voorkomend probleem op oudere leeftijd. Over een relatief korte periode van twee jaar verloor meer dan dertig procent van de oudere deelnemers aan de eerder genoemde Health, Aging and Body Composition Study meer dan 5% van hun lichaamsgewicht. In oudere deelnemers (55-85 jaar) aan de Longitudinal Aging Study Amsterdam was dit percentage 20% over een periode van drie jaar. Deze percentages bleven nagenoeg gelijk wanneer de analyse werd beperkt tot alleen gezonde ouderen.

Bij zowel gewenst gewichtsverlies (bijvoorbeeld door een afslankdieet) en ongewenst gewichtsverlies (bijvoorbeeld door ziekte) raakt men niet alleen vetweefsel

kwijt. Ongeveer een kwart van het gewichtsverlies bestaat uit niet-vet weefsel, waarvan spierweefsel de voornaamste component is. Gewichtsverlies op oudere leeftijd kan dus sarcopenie versnellen. Uit ons onderzoek bleek dat 50-60% van de ouderen met gewichtsverlies meer dan 5% van hun spiermassa verloren, terwijl dit percentage slechts 9-10% was bij ouderen met een stabiel gewicht en 0-4% bij ouderen met een gewichtstoename (figuur 4). Gewichtsverlies en spierverslechting zijn dus sterk gecorreleerd en het voorkomen van ongewenst gewichtsverlies kan sarcopenie vertragen. Gewenst gewichtsverlies bij ouderen met overgewicht zou mogelijk gepaard moeten gaan met maatregelen die het spierverslechting kunnen verminderen, zoals een verhoogde lichamelijke activiteit en spiertraining tijdens het afslanken.

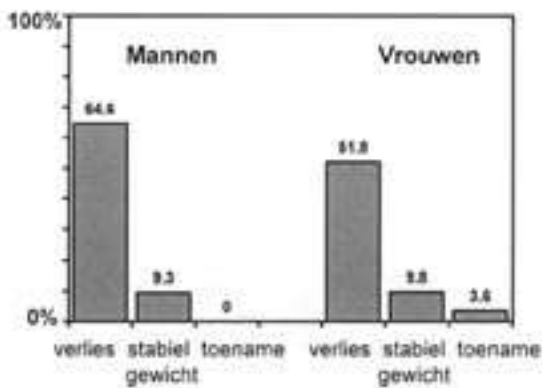


Fig. 4. Spierverslechting (meer dan 5%) in 2040 Amerikaanse mannen en vrouwen van 70-79 jaar in relatie tot de gewichtsverandering over twee jaar. Stabiel gewicht = verandering kleiner dan 5%. *Afname lichamelijke activiteit*

Bij veroudering neemt de lichamelijke activiteit af. Over een relatief korte periode van drie jaar laten de gegevens van de Longitudinal Aging Study Amsterdam een daling zien in het activiteitenpatroon van Nederlandse ouderen van 55-85 jaar. De gemiddelde, dagelijkse energiebesteding aan wandelen, fietsen, huishoudelijke activiteiten en sport daalde van 600 kcal per dag naar 547 kcal/dag. Van de groep sporters was na drie jaar 47% gestopt met sporten.

Het bekende 'use it or lose it' principe gaat zeker op voor de skeletspieren. Spierverslechting na een ruimtereis in gewichtsloze toestand of na langdurige bedrust is welbekend. De geleidelijke afname van de activiteit bij veroudering zal dus bijdragen aan sarcopenie. Opvallend is echter dat sarcopenie niet geheel voorkomen kan worden door een actieve leefstijl. Zo wordt bijvoorbeeld in oudere topatleten of bodybuilders toch een daling van de spiermassa geconstateerd. Met een actieve leefstijl kan sarcopenie mogelijk wel vertraagd worden.

Hormonale factoren

Naast leefstijlfactoren zijn er diverse biologische factoren die mogelijk een rol

spelen bij sarcopenie. In ons onderzoek hebben we onder andere de rol van katabole cytokines, 25-hydroxyvitamine D en parathyroid hormoon bestudeerd. Van deze factoren is reeds bekend dat hun concentraties in het bloed veranderen bij veroudering en dat deze veranderingen ook optreden bij gezonde ouderen.

Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat toediening van katabole cytokines zoals tumor necrosis factor- α of interleukine-6 leidt tot de afbraak van skeletspier eiwitten, een verminderde eiwitsynthese, en een lagere aminozuur concentratie in de spier. Daarnaast bleek uit onderzoek bij patiënten met specifieke longaandoeningen, HIV, hartfalen en reuma, ziekten die allen gepaard gaan met ontstekingsprocessen en dus leiden tot een verhoogde concentratie van katabole cytokines in het bloed, dat hogere concentraties van deze cytokines geassocieerd zijn met een lagere spiermassa en een groter verlies van spiermassa. Uit ons onderzoek bleek dat ook gezonde ouderen met een licht verhoogde plasma concentraties van enkele katabole cytokines, 4-7% minder spierweefsel, 8-11% minder handknijpkracht en 6-9% minder kracht in de beenspieren hadden, vergeleken met ouderen met lage concentraties. Het was al eerder bekend dat ouderen met licht verhoogde katabole cytokine concentraties in het bloed meer kans hadden op mobiliteitsbeperkingen. Mogelijk kan deze relatie nu voor een deel verklaard worden door hun lagere spierkracht en kleinere spiermassa. Of sarcopenie vertraagd is bij ouderen die ontstekingsremmers gebruiken, zoals een dagelijkse aspirientje, is nog onbekend.

De hormonen 25-hydroxyvitamine D en parathyroid hormoon zijn nauw betrokken bij de afbraak van botweefsel. Over hun mogelijke rol bij sarcopenie is veel minder bekend hoewel receptoren voor deze hormonen in spierweefsel zijn aangetroffen. Vitamine D deficiëntie komt veel voor bij ouderen, in Nederland heeft 15-40% van de ouderen een vitamine D tekort. Uit ons onderzoek bleek dat ouderen met een vitamine D deficiëntie (serum concentratie < 25 nmol/l) een verhoogd risico hadden op verlies van spierweefsel en spierkracht na drie jaar vergeleken met ouderen met een normale vitamine D concentratie. Ouderen met verhoogde parathyroid hormoon concentraties hadden ook een verhoogd risico op spier(kracht)verlies. Deze associaties konden niet verklaard worden door verschillen in gezondheid of leefstijl. Vervolgonderzoek zal moeten uitwijzen of verhoging van de vitamine D concentratie in het bloed, door bijvoorbeeld blootstelling aan zonlicht of het nemen van een vitamine D supplement, sarcopenie kan vertragen.

Project: *Determinanten en consequenties van sarcopenia: rol van hormonale factoren en lichamelijke activiteit.*

Dr. ir. M. Visser is verbonden aan het EMGO Instituut van het VU medisch centrum.

E-mail: m.visser.emgo@med.vu.nl

Akademie-onderzoekers 1987-2002

Naam & Werkadres

Abbenhuis, dr. H.C.L.
Technische Universiteit Eindhoven
Vakgroep Anorganische Chemie en
Katalyse

Abbink, dr. G.J.
Katholieke Universiteit Nijmegen
Instituut voor Culturele en Sociale
Antropologie

Abbring, dr. J.H.
Vrije Universiteit Amsterdam
Faculteit der Economische Weten-
schappen en Econometrie

Abelmann, dr. ir.
Universiteit Twente
Vakgroep Transductietechniek en
Materiaalkunde

Ackerveken, dr. A.F.J.M. van den
Universiteit Utrecht
Faculteit Biologie

Aerts, dr. J.M.F.G.
Universiteit van Amsterdam
Vakgroep Biochemie

Aite, dr. K.
Universiteit Twente
Vakgroep IC-Technologie en Elektro-
nica

Jaar Titel Onderzoeksproject

N 1994 Organometaalchemie gecombi-
neerd met goed gedefinieerde zeoli-
tische silica's: nieuwe katalytische
systemen voor fijnchemicaliën en
speciale materialen

GM
1987 Culturele dominantie en etnische
identiteit: een vergelijkende antro-
pologische studie van economie
sociale organisatie en etnische
relaties onder tribale volken in het
Ethiopisch-Soedanese grensgebied

GM
2000 Beleidsevaluatie in arbeidsmarkten
met imperfecte informatie

T
1998 Magnetische dataopslag in arrays
van submicron één domein magne-
tische deeltjes

N 1999 Haustorium ontwikkeling in de
Peronospora parasitica-Arabidopsis
thaliana interactie

N 1989 Biosynthese, processing en intra-
cellulaire translocatie van lysoso-
male eiwitten en andere glyco-pro-
teïnen in exponentieel groeiende
cellen

T
1987 IC-procestechnologie

G 2000 Grondslagen voor harmonisatie en
unificatie van het familierecht in
Oost en West Europa

De empirische fundering voor een

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Antokolskaia, mw. dr. M.V. Universiteit Utrecht Faculteit Rechtsgeleerdheid	G 1991	creoliseringstheorie
Arends, dr. J.T.G. Universiteit van Amsterdam Instituut Algemene Taalwetenschap	T 1996	Katalytische oxidaties in biomimetische systemen
Arends, mw. dr. I.W.C.E. Technische Universiteit Delft Vakgroep Organische Chemie en Katalyse	GM 1991	Irrationele angst en opvoedingsstijlen: assessment vanuit cross-cultureel perspectief
Arrindell, dr. W.A. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Psychologie	G 1994	Romeinse kolonisatie ten zuiden van Rome, een vergelijkende archeologische survey van drie vroeg geromaniseerde landschappen
Attema, dr. P.A.J. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Archeologie	N 1989	Topologie als leidraad voor niet-perturbatieve veldentheorie
Baal, dr. P.J. van Universiteit Utrecht Instituut voor Theoretische Fysica	N 1998	Evolutie van defensie bij planten in een dynamisch, tritrofisch systeem
Baalen, dr. J.N. van Universiteit van Amsterdam Instituut voor Systematiek en Populatiebiologie	G 2000	
Backus, dr. A.M. Katholieke Universiteit Brabant Faculteit Letteren	G 1989	Idiomatische structuur en taalverandering in Turks-Nederlands en Limburgs-Nederlands taalcontact
Bakker, dr. E.J. Universiteit Leiden Vakgroep Griekse en Latijnse Talen en Culturen	G 1993	Een discourse benadering van participia en adverbiale bijzinnen in het Oudgrieks
	GM 2002	Taalverstreming: vergelijkende perspectieven
	G 2001	Executieve controle bij dubbeltaakverrichting

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Bakker, dr. P. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Algemene Taalwetenschap	N 1988	De Arabische zeeën van 1700 tot 1760: de economische en maatschappelijke ontwikkeling van de westelijke Indische Oceaan direct voor de opkomst van het kolonialisme en de rol van Europese.
Band, dr. G.P.H. Universiteit Leiden Faculteit der Sociale Wetenschappen	N 1993	Structuur en kosmologische evolutie van quasars
Barendse, dr. R.J. Universiteit Leiden Faculteit der Letteren	G 1993	De rol van conformatie fluctuaties van eiwitten in biologische processen
Barthel, dr. P.D. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Sterrenkunde	BM 1987	Archaïsche, non-nominatieve grammaticale structuren in Indo-Europese talen en hun ontwikkeling naar transitiviteit, in het bijzonder in de overgang van het Latijn naar het Frans
Bastiaens, dr. ir. Ph.I.H. Landbouwniversiteit Wageningen Afdeling Biomoleculaire Wetenschappen	G 1995	Localisatie van retroviraal geïntroduceerde genen en detectie van hun expressie op individueel celniveau en in weefselcoupes door niet-radioactieve in situ hybridisatie
Bauer, mw. dr. B.L.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Frans	G 1987	Platteland tussen middeleeuwen en nieuwe tijd. Ontwikkeling van de plattelands-economie in het westelijk gedeelte van het Gelderse rivierengebied (ca. 1300-1570)
Bauman, dr. J.G.J. Erasmus Universiteit Rotterdam Instituut Radiobiologie	N 1995	Religie en realpolitik in het Sjerifijnse rijk: de Idriïsidische shurafâ' in Marokko ten tijde van de Sa'adie-

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Bavel, dr. B.J.P. van Universiteit van Amsterdam Vakgroep Middeleeuwse Geschiedenis	GM 1988	den (1547-1659) en de °Alawieden (vanaf 1637) tot aan het begin van het Franse protectoraat
Beck, dr. H.L. Universiteit Leiden Vakgroep Godsdienstgeschiedenis	GM 1999	Precisievoorspellingen voor hoge-precisie versnellerexperimenten
Beenakker, dr. W.J.P. Universiteit Leiden Vakgroep Theoretische Natuurkunde	GM 1991	Coherente sturing van chemische reacties in de gasfase
Beer, mw. dr. E. de Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Chemische Fysica	BM 1997	Identificatie en existentie in structurele modellen
Bekker, dr. P.A. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Econometrie	N 1999	Locale integratie en technologievoordracht door multinationale ondernemingen in het buitenland: een toepassing op Japan
Belderbos, dr. R.A. Universiteit Maastricht Faculteit Economische Wetenschappen en Bedrijfskunde	BM 1997	Structurele econometrische analyse van dynamische arbeidsmarkt-modellen, met nadruk op modellen voor beslissingen onder onzekerheid
Berg, dr. G.J. van den Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Econometrie	N 1991	Onderzoek naar de moleculaire basis van de kruisreagerende afweerreactie tegen <i>Campylobacter jejuni</i> en perifeer zenuwweefsel bij patiënten met het syndroom van Guillain-Barré met behulp van phage antibody display technologie
Berg, dr. L.H. van den Universiteit Utrecht Vakgroep Neurologie	BM 1987	Beïnvloedt biodiversiteit de resiliëntie van bodemlevensgemeenschappen?
	G 1988	De rol van induceerbaar stikstof oxide synthase in glomerulaire ziekte: een experimentele benadering via ex vivo gen transfer
	N 1997	

Mathematische eigenschappen van

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Berg, dr. M.P. Vrije Universiteit Amsterdam Faculteit Biologie	N 1997	superstring theorie
Bergijk, mw. dr. E.C. Universiteit Leiden Vakgroep Pathologie	BM 2001	De rol van het endocriene systeem bij de effecten van stress op het immuunsysteem
Bergshoeff, dr. E.A. Rijksuniversiteit Groningen Instituut Theoretische Natuurkunde	G 1991	<i>De Lancelot en prose</i> en de Middel-nederlandse Arturroman
Berkenbosch, dr. F. (†) Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Farmacologie	N 1990	Adsorptie en bevochtiging in complexe systemen: theorie en experiment
Besamusca, dr. A.A.M. Universiteit Utrecht Vakgroep Nederlandse Taal- en Letterkunde	BM 1988	Evolutionaire genetica van sex determinatiemechanismen bij hymenopteren insecten
Besseling, dr. ir. N.A.M. Landbouwniversiteit Wageningen Vakgroep Fysische en Kolloïdchemie	BM 1993	Tumorspecifieke adenovirussen voor kanker-getherapie
Beukeboom, dr. L.W. Universiteit Leiden Vakgroep Biologie	GM 1997	Spraak- en sprekerevaluatie als functie van sekse, stijl, regio en taal
Beusechem, dr. V.W. van Vrije Universiteit Amsterdam Faculteit Geneeskunde	T 1994	Fenomenologie van ijkvelden
Bezooijen, mw. dr. R.A.M.G. van Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Algemene Taalwetenschap en Dialectologie	N 1987	Regulering van het chloride-transport bij Cystic Fibrosis
Bij, dr. J.J. van der Universiteit van Amsterdam Vakgroep Theoretische Fysica	N 1994	De effecten van metabole substraten op de cardiale gen expressie: lipiden versus koolhydraten
Bijman, dr. J.	GM 1996	Methodologische aspecten van kosten-utiliteitsanalyse

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Erasmus Universiteit Rotterdam Vakgroep Celbiologie en Genetica	GM 1993	Magnetische en transporteigenschappen van magnetische oxidische multilagen
Bilsen, dr. M. van Universiteit Maastricht Afdeling Fysiologie	GM 1999	Studies van het hoge energiedeel van het interstellaire medium
Bleichrodt, M.Sc., dr. H. Erasmus Universiteit Rotterdam Instituut Beleid en Management Gezondheidszorg	T 1989	Statistische mechanica van bevochtigingsverschijnselen
Bloemen, dr. ir. P.J.H. Technische Universiteit Eindhoven Vakgroep Vaste Stof	G 2000	De acute en lange-termijneffecten van risicofactoren op het cognitief functioneren in de rat
Bloemen, dr. J.B.G.M. Universiteit Leiden Vakgroep Sterrenkunde	G 1989	Mixed-scanning en burgerschap: een toepassing op Nederlandse cultuurpolitiek
Blokhuis, dr. E.M. Universiteit Leiden Vakgroep Fysische en Macromoleculaire Chemie	N 1989	Het belang van de stedelijke middenklasse: een vergelijkende studie naar de sociale gevolgen van gentrification in het dagelijks leven van binnenstandsbewoners in Nederland en de Verenigde Staten
Blokland, dr. A. Universiteit Maastricht Vakgroep Psychologie	G 1999	
Blokland, dr. H.Th. Erasmus Universiteit Rotterdam Vakgroep Sociologie	N 2001	Transport en fase-overgangen in supergeleidende netwerken
Blokland-Potters, dr. T.V. Universiteit van Amsterdam Faculteit der Politieke en Sociaal-culturele Wetenschappen	N 1999 T 1999	De integratie van linguïstische en statistische informatie voor gesproken taalverwerking
Bobbert, dr. P.A.	BM	Terracotta's uit het noordwesten van het Romeinse Rijk. Een overzicht van de produktie in samenhang met het centrum van het Romeinse Rijk

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Technische Universiteit Delft Vakgroep Theoretische Natuurkunde	1988	Elektronenmicroscopie van membraaneiwwitten
Bod, dr. L.W.M. Universiteit van Amsterdam Faculteit der Geesteswetenschappen	T 2001	Het saninisme in voor-Revolutionair Rusland: Literatuur, gerucht en sex (1907-1917)
Boekel, mw. dr. G.M.E.C. van Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Griekse en Romeinse Taal en Cultuur	N 2000	Topologische eigenschappen van het fase-diagram van QCD
Boekema, dr. E.J. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Biochemie	N 2001	Evolutionaire epidemiologie
Boele, dr. O.F. Rijksuniversiteit Groningen Afdeling Slavische Taal- en Letterkunde	BM 1994	Geluidsproductie door turbulente stromingen bij lage Mach getallen
Boer, dr. D. Vrije Universiteit Amsterdam Faculteit Exacte Wetenschappen	GM 1989	De rol en de regulatie van de biogenese van mitochondriën tijdens differentiatie van zoogdiercellen
Boerlijst, dr. M.C. Universiteit van Amsterdam Faculteit Biologie	GM 1997	Golf- en stroommodellering langs grillige kustlijnen
Boersma, dr. ir. B.J. Technische Universiteit Delft Faculteit Ontwerp, Constructie en Productie	G 1999 N 1992	Femtoseconde dynamica van chemie aan oppervlakken
Bogert, mw. dr. J.J. van den Universiteit van Amsterdam Vakgroep Biochemie	BM 1990	Semantische benadering van component-gebaseerde software
Bokhove, dr. ir. O.	GM	De rol van cellulaire immuniteit bij

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Universiteit Twente Faculteit Wiskunde	1993	RNA-virus-geïnduceerde demyelinisatie in het centrale zenuwstelsel
Bonn, dr. M. Universiteit Leiden Leids Instituut voor Chemisch onderzoek	GM 1994	Perceptie-actie koppeling
Bonsangue, dr. M.M. Universiteit Leiden Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen	BM 2000	Integratie van procedurele en distributieve rechtvaardigheidsoriëntaties
Boog, mw. dr. C.J.P. Universiteit Utrecht Vakgroep Infectieziekten en Immunologie	BM 1993	Geheugenmodellen van taal
Bootsma, dr. R.J. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Psychologie	N 1991	Analytische modellen voor de studie van plantenpathogenen met een bodemgebonden levensfase
Bos, dr. K. van den Universiteit Leiden Vakgroep Sociale en Organisationspsychologie	T 1990	De ziekte van Alzheimer in relatie tot cellulaire veroudering: symptomatische veranderingen op membraanniveau
Bosch A.P.J. van den Katholieke Universiteit Brabant Sectie Taal- en Informatica	N 1993	Exogeniteit en identificatie in dynamische econometrische modellen
Bosch, dr. F. van den Landbouwwuniversiteit Wageningen Vakgroep Fytopathologie	BM 1993	Exacte en benaderende analyse van performance modellen
Bosman, dr. G.J.C.G.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Afdeling Biochemie	BM 2001	De genetische basis van chronisch inflammatoir darmlijden
Boswijk, dr. H.P.	BM 1995	Over het ontstaan het huidkanker en de immunologische afweer tegen huidkanker
		Ontwerp, bereiding en karakterisatie

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Universiteit van Amsterdam Vakgroep Actuarialaet en Econometrie	N 1999	van overgangsmee-taalcomplexen met zwavelbevattende liganden als model systeem voor metallo-eiwitten
Boucherie, dr. R.J. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Actuarialaet en Econometrie	T 2002	Resonerende microstructuren ten behoeve van sensoren en actuatoren met geïntegreerde excitatie
Bouma, dr. G. Vrije Universiteit Amsterdam Faculteit der Geneeskunde	N 1994	Analyse van de basis van genetische variatie in kwantitatieve kenmerken
Bouwes Bavinck, dr. J.N. Universiteit Leiden Vakgroep Dermatologie	BM 1998	Eiwit vouwing in het endoplasmatisch reticulum en de peroxisomen
Bouwman, mw. dr. E. Universiteit Leiden Vakgroep Coördinatiechemie	G 1999	no/o2- balans en regulatie van genexpressie in endotheelcellen blootgesteld aan mechanische krachten,
Bouwstra, dr. ir. S. Universiteit Twente Vakgroep Transduktietechniek en Materiaalkunde	N 1987	bestudeerd met dna-microarrays
Bovenhuis, dr. ir. H. Landbouwwniversiteit Wageningen Vakgroep Veefokkerij	BM 1991	Studies aan het werkingsmechanisme van menselijk interleukine 6 (il6): de ontwikkeling van il6 antagonisten
Braakman, mw. dr. I.L.J. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Biochemie	GM 1996	Berekenbare foutgrenzen voor zeer grote eigenwaardeproblemen
Braam, dr. G.B. Universiteit Utrecht Faculteit Geneeskunde	BM 1990	Biologische geïnspireerde voortbeweging door het darmkanaal
Brakenhoff, dr. J.P.J.	N 2000	Populatiegenetica van postzygotische reproductieve isolatie

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Universiteit van Amsterdam Vakgroep Interne Geneeskunde	N 1992	Vasculaire aandoeningen en de ziekte van Alzheimer
Brandts, dr. J.H. Universiteit Utrecht Faculteit Wiskunde en Informatica	N 1988	Burgerdeugd en pluralisme
Breedveld, dr. ir. P. Technische Universiteit Delft Faculteit Ontwerp, Constructie en Productie	N 1992	Elektronische eigenschappen van, en geïnduceerd door gastatomen in vaste stoffen
Breeuwer, dr. J.A.J. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Fundamentele en Toegepaste Oecologie	T 2002	Onderzoek naar de mogelijke functie van osteocalcine tijdens dentino-genese in vitro Onderdrukking van negatieve emoties en cardiovasculaire flexibiliteit en -herstel van stress
Breteler, mw. dr. M.M.B. Erasmus Universiteit Rotterdam Vakgroep Epidemiologie	BM 1989	Analyse van de functie van p-glycoproteïnen in multidrug resistente tumorcellen en hun voorkomen in menselijk tissue
Brink, dr. H.H.A. van den Katholieke Universiteit Brabant Schoordijk Instituut	GM 2000	Mechanismen van ventriculaire reentry als oorzaak van kamertachycardie
Broer-Braam, mw. dr. H.B. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Chemische Fysica		Bifurcatietheorie in conforme dynamica
Bronckers, dr. A.L.J.J. Vrije Universiteit Amsterdam Afdeling Orale Celbiologie	G 1994	Systemen van pseudo-differentiaal operatoren, semi-klassieke analyse en Schrödinger-operatoren met singuliere potentialen
Brosschot, dr. J.F. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Klinische Psychologie	GM 2002	Ontogenetische stadia van planktonische foraminiferen als indicatoren van biologische, chemisch-fysische en geologische oceaancycli
Broxterman, dr. H.J. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Inwendige Geneeskunde Brugada, dr. J. Universiteit Maastricht	T 1995	Onderzoek naar regulatie exci-

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Vakgroep Fysiologie	BM 1998	teerbaarheid in magnocel-lulaire oxytocinerge en vasso-pressinerge neuronen in hypothalamus van de rat
Bruin, dr. H.P. Rijksuniversiteit Groningen Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen	GM 1998	Een nieuw versneller concept voor het maken van elektronen-pulsen met hoge helderheid en het genereren van straling
Brummelhuis, dr. R.G.M. Universiteit Leiden Vakgroep Algemene Wiskunde	N 1987	Diagnostiek en behandeling van thrombo-embolische ziekten
Brummer, dr. G.J.A. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Sedimentaire Geologie	G 1987	Internationale handel en beheer van natuurlijke hulpbronnen
Brussaard, dr. A.B. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Organismale Dierkunde	G 1991 N 1993	Melis Stoke en de Rijkmkroniek van Holland
Brussaard, dr. ir. G.J.H. Technische Universiteit Eindhoven Faculteit Technische Natuurkunde	BM 1993	Derde-partij effecten in coöperatieproblemen: een geïntegreerde benadering
Büller, dr. H.R. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Inwendige Ziekten	N 2002 T 2000	Geavanceerde katalytische lage-drukval-reactoren voor de verwijdering van NOx en NH3 uit procesgassen Biologische karakterisering van neuroblastomen: klinisch belang en relatie met embryonale neurale lijst ontwikkeling
Bulte, dr. ir. E.H. Katholieke Unversiteit Brabant Faculteit der Economische Wetenschappen	BM 1991	Ondernemerschap, kleinbedrijf en economische groei
Burgers, dr. J.W.J. Universiteit van Amsterdam		

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Vakgroep Middeleeuwse Geschiedenis	T 1993	Een causale en ontogenetische analyse van partnerkeuze
Buskens, dr. ir. V.W. Universiteit Utrecht Faculteit Sociale Wetenschappen	BM 1991	Impressionisme, symbolisme en Jugendstil. Esthetische en literaire stromingen rond de eeuwwisseling in het licht van de structuralistisch-semiotische esthetica
Calis, dr. ir. H.P.A. Technische Universiteit Delft Vakgroep Chemische Procestechnologie	BM 1994	De theologische verklaring in de orgelkoraalkunst van J.S. Bach
Caron, dr. H.N. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Anthropogenetica	N 1992	Biogenese van bacteriële buitenmembraan eiwitten, vouwing, insertie en assemblage in de buitenmembraan
Carree, dr. M.A. Erasmus Universiteit Rotterdam Vakgroep Toegepaste Economie	GM 2001	De interactie tussen ontstekingscellen en vaatendotheel bij vasculaire immunopathologie: in vitro en in vivo analyse
Cate, dr. C.J. ten Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Gedragsbiologie	G 2002	Groepoiden, kwantisatie en niet-commutatieve meetkunde
Civikov, dr. G. Universiteit Leiden Vakgroep Algemene Literatuurwetenschap	G 1991	Een combinatoriële aanpak voor de ontwikkeling en screening van (bio)chemische sensoren
Clement, dr. A.A. Universiteit Utrecht Vakgroep Muziekwetenschap	G 1988 G 1994	Toepassing van reverse genetic strategieën voor de moleculaire opheldering van choroideremie en andere x-chromosomale oogziekten
Cock, dr. J.J.P.A. de Universiteit Utrecht Vakgroep Moleculaire Celbiologie	BM 1996	Dynamisch gedrag van oppervlaktegolven – fundamentele en numerieke aspecten
Cohen Tervaert, dr. J.W.C. Rijksuniversiteit Groningen	T	Levermetabolisme bij kanker cachexie

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Vakgroep Inwendige Geneeskunde	1999	
Crainic, dr. M.N. Universiteit Utrecht Faculteit Wiskunde en Informatica	N 1989	De rol van cJun/atf-2 transcriptiefactoren bij het ontstaan van kanker
Crego Calama, mw. dr. M. Universiteit Twente Faculteit Chemische Technologie	G 1996	De structuur en de dynamische eigenschappen van metaal- en half-geleider-clusters
Cremers, dr. F.P.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Anthropogenetica	N 1991 BM 1993	Combinatorische problemen bij het ontwerpen en optimaliseren van computersimulaties
Daalen, dr. ir. E.F.G. van Universiteit Twente Vakgroep Toegepaste Analyse	GM 1992	Een ecologische transformatie aan de Noordzee kust. Ecosystemen, handelsnetwerken en instituties in Holland, Zeeland en het noorden van Duitsland, 1300-1700
Dagnelie, dr. P.C. Erasmus Universiteit Rotterdam Vakgroep Inwendige Geneeskunde	BM 1990	De verhouding tussen passiepreek en passiespel in de middeleeuwse Duitse literatuur
Dam, dr. ir. J.A.F. van Universiteit Leiden Vakgroep Medische Biochemie	G 1990	Overdracht van technische kennis naar en vanuit Nederland tussen 1500 en 1800
Dam, dr. N.J. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Molecuul- en Laser-fysica	N 2000	Wang Bi's (226-249) interpretatie van het Boek der Veranderingen en de oorsprong van de 'Duistere Studiën' in de derde eeuw
Dam, dr. ir. E.R. van Katholieke Universiteit Brabant Faculteit der Economische Wetenschappen	BM 1995	Fysiologie en pathofysiologie van Aquaporines
Dam, mw. dr. P.J.E.M. van Vrije Universiteit Amsterdam		Kwantitatieve modelgebaseerde elektronenmicroscopie: een nieuwe

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Faculteit der Letteren		uitdaging
	BM 1991	
Dauven, mw. dr. C.M.H.H. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Duits		Structurele en functionele karakterisering van de pigment-eiwit-complexen essentieel voor de fotosynthese in hogere planten
	BM 2002	
Davids, dr. C.A. Universiteit Leiden Vakgroep Geschiedenis		Modellen van informatie-uitwisseling
Declerq, dr. D.G.K.A.G. Universiteit Leiden Vakgroep Talen en Culturen van China	GM 1997	Eigenschappen van natuurlijke magnetisaties in sedimenten
		Isolatie en karakterisering van transformerende genen in virus geïnduceerde myeloïde leukemiën in de muis
Deen, dr. P.M.T. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Fysiologie	GM 1999	
	N 1996	Een connectionistische basis voor modellen van ritmeperceptie
Dekker, dr. ir. A.J. den Technische Universiteit Delft Faculteit Technische Natuurwetenschappen		
		De rol van cytokinen in de pathogenese van ontsteking en sepsis
Dekker, dr. J.P. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Biofysica	G 1993	
	G 1999	
Dekker, dr. P.J.E. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Theoretische Wijsbegeerte	GM 1998	Politiek, economie, recht en techniek als factoren voor de Nederlandse positie in het internationaal burgerluchtvervoer, 1945-1978
Dekkers, dr. M.J. Universiteit Utrecht Vakgroep Geologie		Neuropeptidgerge regulatie van de energiebalans
	N 1997	
Delwel, dr. H.R. Erasmus Universiteit Rotterdam		Deregulatie van gen-expressie door

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Vakgroep Inwendige Geneeskunde	BM 2001	het fusie-oncogen E2A-Pbx1 in pre-B cel acute lymfoblastische leukemie
Desain, dr. ir. P.W.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Taalpsychologie	GM 1994	De relatie tussen oto-akoestische emissies en auditieve filtering in het binnenoor
Deventer, dr. S.J.H. van Universiteit van Amsterdam Vakgroep Inwendige Geneeskunde	G 1990	Reorganisatie in de hersenen en herstel van sensorische en motorische functies na cerebrale ischemie. Een functionele MRI studie
Dierikx, dr. M.L.J. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Geschiedenis	T 1993	Automatisch gedrag
	G 1991	
Dijk, dr. G. van Rijksuniversiteit Groningen Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen	GM 1990	Fase-specifieke psychosociale determinanten van gedragsverandering
Dijk, dr. M.A. van Universiteit Utrecht Vakgroep Immunologie	N 1998	Het modelmatig en kwantitatief beschrijven van de processen van vertering en benutting van nutriënten (stromen) in herkauwers met speciale aandacht voor niet steady state situaties
Dijk, dr. P. van Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Keel-, Neus- en Oorheelkunde	BM 1987	Syntaxis en prosodie voor tekst-naar-spraakconversie; een integratieve benadering
Dijkhuizen, dr. R.M. Universiteit Utrecht Faculteit Geneeskunde	BM 1995	Karthago in de zesde eeuw v. Chr. Een archeologische bijdrage aan de analyse van een koloniaal systeem in een overgangperiode
Dijksterhuis, dr. A.J. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Sociale Psychologie		Analyse van structurele bronnen van variatie

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
	T	
Dijkstra, dr. A. Universiteit Leiden Faculteit Sociale Wetenschappen	1987	
Dijkstra, dr. ir. J. Landbouwwuniversiteit Wageningen Vakgroep Veevoeding	N 1999 G 2000	Tijdsopgeloste metingen van de interne toestandverdelingen van foto-dissociatieproducten
	N 2002	Moleculaire en klinische aspecten van chronische pancreatitis
	GM	
Dirksen, dr. A. Technische Universiteit Eindhoven Vakgroep Perceptieeler	1990	Waarom escaleert conflict? Beschrijving en vergelijking van de Sino-Tibetaanse talen
Docter, dr. R.F. Universiteit van Amsterdam Leerstoelgroep Klassieke Archeologie	GM 1990	
	G 1992	Vector correlaties in (ultra)koude atomaire botsingen
Dolan, dr. C.V. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Ontwikkelingspsychologie	N 1988	Argumentstructuurmanipulatie in morfologie en syntaxis
Drabbels, dr. M.M.J.E. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Fysische en Theoretische Chemie	G 1997	Semi-parametrische schattingsmethoden in econometrische tijdreeksmodellen
Drenth, dr. J.P.H. Katholieke Universiteit Nijmegen Faculteit der Medische Wetenschappen	N 1989	Quantumfysica van zeldzame-aard microlasers
Dreu, dr. C.K.W. de Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Psychologie	N 1987	
Driem, dr. G.L. van Universiteit Leiden Vakgroep Vergelijkende Taalwetenschap	G 1997	Mogelijkheden van vasculaire thymustransplantatie ter bevordering van het herstel van t-celfuncties na beenmergtransplantatie

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Driessen, dr. ir. J.P.J. Technische Universiteit Eindhoven Vakgroep Deeltjesfysica	BM 1993	Mechanische voor perfusie abnormaliteiten in de gehypertrofieerde linker ventrikel en de effecten van regelmatige inspanning op perfusie,
Drijkoningen, dr. F.A.C. Universiteit Utrecht Vakgroep Algemene Taalwetenschap	N 1998	bio-energetische en functionele abnormaliteiten in de gehyper-trofieerde linker ventrikel
Drost, dr. F.C. Katholieke Universiteit Brabant Vakgroep Econometrie	N 2000	Het vervaardigen van slijtage- en hittebestendige materialen door middel van de poedertechnologie
Drueten, dr. N.J. van Rijksuniversiteit Leiden Vakgroep Quantum Optics, Leids Instituut voor Onderzoek in de Natuur- kunde (lion)	G 1989	Stabiliteit van stereoscopische perceptie tijdens het navigeren Klerikale identiteit, openbaarheid en theologische communicatie in de noordelijke Nederlanden, 1580-1840
Duijvestijn, dr. A.M. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Histologie	BM 1991	Materialen en structuren gebaseerd op acetyleneenheden en de hetero-atomen stikstof en fosfor
Duncker, dr. D.J.G.M. Erasmus Universiteit Rotterdam Thoraxcentrum	N 1988 N 1992	Religiositeit en ethnocentrisme: een cross-culturele vergelijking van Ierland, Verenigde Staten van Amerika en Nederland
Duszczyk, dr. ir. J. Technische Universiteit Delft Afdeling der Metaalkunde	BM 1990	Analyse en diagnostiek van motorische stoornissen met behulp van niet-lineaire dynamische modellen De literaire 'Selbstdarstellung' in de Neolatijnse autobiografie van het Renaissance-Humanisme
Ee, dr. R. van Universiteit Utrecht Faculteit Natuur- en Sterrenkunde	G 1987	Algebraïsche/meetkundige topologie
Eijnatten, dr. J. van Vrije Universiteit Amsterdam Faculteit der Letteren	G 1989	
Eis, dr. M.J. van	N 1991	Geneeskunde in China in de 17e

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Vrije Universiteit Amsterdam Faculteit der Exacte Wetenschappen		eeuw: theorie en praktijk
Eisinga, dr. R.N. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Methoden van Onderzoek	G 1999	Exacte behandeling van niet-translatie invariante systemen in de statistische mechanica
Emmerik, dr. R.E.A. van Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Psychologie	G 1988 GM 1999	Principes voor zelf-organisatie in neurale netwerken in de sensorische motoriek
Enenkel, dr. K.A.E. Universiteit Leiden Vakgroep Griekse en Latijnse Talen en Culturen	BM 1992	De noordwestelijke grenszone van het Imperium Romanum: dominantie, diversiteit en dynamiek. Een vergelijkend onderzoek
Engelen, dr. A.J.M. van Universiteit van Amsterdam Vakgroep Meetkunde	BM 2000	Ontstaanswijze van cholesterol galstenen
Engelfriet, dr. P.M. Universiteit Leiden Vakgroep Talen en Culturen van China	GM 2002	Nieuwe functionele gelatoren voor organische oplosmiddelen: van serendipiteit tot ontwerp
Enter, dr. A.C.D. van Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Theoretische Natuurkunde	GM 2002	De ontwikkeling van bodemheterogeniteit onder grasland: een ruimtelijke analyse van de relatie tussen boven- en ondergrondse biodiversiteit en het functioneren van ecosystemen
Epping, dr. W.J.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Medische Fysica en Biofysica	BM 1989	Idioomformatie in het Nederlands
Erdrich, dr. M. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Europese Archeologie	GM 1992	Regulatie van schildklierhormoonopname door de hypofyse

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Erpecum, dr. K. van Universiteit Utrecht Vakgroep Gastroenterologie	GM 1993	Getaltheorie
Esch, dr. J.H. van Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Organische en Moleculair Organische Chemie	N 1996 BM	Optische coherentie van halfgelei- der-lasers en van korte gaslasers met grote versterking
Ettema, mw. dr. ir. C.H. Wageningen Universiteit en Research Centrum Department Omgevingswetenschappen	1995 BM	Enumeratieve meetkunde van mo- duli-ruimten
Everaert, dr. M.B.H. Universiteit Utrecht Onderzoeksinstituut voor Taal en Spraaak	1994 T 1999	Onderzoek van de hematopoïese na allogene beenmergtransplantatie
Everts, mw. dr. M.E. Erasmus Universiteit Rotterdam Vakgroep Inwendige Geneeskunde	GM 2001	Kunst en heilstreven. De functie van Antwerpse Imitatio Christi schilderijen, 1500-1585
Evertse, dr. J.H. Universiteit Leiden Vakgroep Wiskunde	N 1990	De normatieve reconstructie van juridische discussies
Exter, dr. M.P. van Universiteit Leiden Vakgroep Experimentele Natuurkunde	G 2002	Witrot schimmels bij de afbraak van recalcitrante en toxische verbindingen
Faber, dr. C.F. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Wiskunde	T 1994	De ontwikkeling van West-Ger- maanse prosodische systemen: leerbaarheid en verandering
Falkenburg, dr. J.H.F. Universiteit Leiden Vakgroep Hematologie	BM 1996	Internationaalrechtelijke problemen betreffende de bescherming van het milieu in de Baltische Zee
Falkenburg, dr. R.L. Universiteit van Amsterdam Kunsthistorisch Instituut	BM 1997	Netwerkinbedding en solidariteit in groepen: wanneer komen zij samen?

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Feteris, mw. dr. E.T. Universiteit van Amsterdam Vak- groep Taalbeheersing	G 1999	
Field, dr. J.A. Landbouwniversiteit Wageningen Vakgroep Milieutechnologie	T 1988	Ontwikkeling van een muismodel voor familiale adenomateuze poly- posis
Fikkert, dr. J.P.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Talen en Culturen van de Duitse en Angelsaksische Taalgebie- den	G 1990	Onderzoek naar influenza zoonose en pathogenese
Fitzmaurice-Lachs, mw. dr. M. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Volkenrecht	BM 1999	Growth and Cycles: A unified frame- work
Flache, dr. A. Rijksuniversiteit Groningen Faculteit Psychologische, Pedagogi- sche en Sociologische Wetenschap- pen	GM 1994	Mechanismen van het intracellulaire transport van brush border en lyso- male enzymen in darm epitheelcellen
Fodde, dr. R. Universiteit Leiden Vakgroep Genetica	T 1993	Modelkeuze in de econometrie
Fouchier, dr. R.A.M. Erasmus Universiteit Rotterdam Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen	GM 1990	Retrofitting en scheduling binnen de productiebeheersing van complexe procesinstallatie
Francois, dr. P. Katholieke Universiteit Brabant Faculteit der Economische Weten- schappen	BM 1999	In situ fluorescentie imaging van signaaltransductie in planten
Fransen, dr. J.A.M. Universiteit Leiden	GM 1988	Speelt de dynamische organisatie van lipiden in het spermaplasma-mem- braan een sleutelrol in het bevruch- tingsproces?
		De rol van zink vinger eiwit zfp37 in

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Vakgroep Celbiologie		de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel van de muis
Franses, dr. Ph.H.B.F. Erasmus Universiteit Rotterdam Vakgroep Econometrie	BM 1987	Moleculen als optische vingers
Fransoo, dr. ir. J.C. Technische Universiteit Eindhoven Vakgroep Logistieke Beheersings-systemen	GM 1988	Voorwaardelijke inferentiemethoden en kleine steekproeven in de econometrie Energieconversie in fotosynthetische reactiecentra
Gadella Jr., dr. Th.W.J. Landbouwwuniversiteit Wageningen Vakgroep Moleculaire Biologie	N 1992	Temporele meervouden: De semantische bron van continu, frequentatief en habitueel aspect
Gadella, dr. B.M. Universiteit Utrecht Vakgroep Bedrijfsdiergeneeskunde en Voortplanting	BM 1988	Raster microscoop technieken voor nanofysica
Galjart, dr. ir. N.J. Erasmus Universiteit Rotterdam Vakgroep Celbiologie en Genetica	T 1991	Peptide-gemedieerde immunomodulatie van pathogene T cel responsen in autoimmuun- en infectieziekten
Garcia-Parajó, dr. M.F. Universiteit Twente Faculteit Technische Natuurkunde	N 1993	Het moleculaire mechanisme van homologie onafhankelijke reparatie van dubbelstrengs dna breuken
Garderen, dr. K.J. van Universiteit van Amsterdam Faculteit der Economische Wetenschappen en Econometrie	N 1996	Tense, Aspectualiteit en (Non)veridicaliteit
Gast, dr. P. Universiteit Leiden Vakgroep Biofysica	N 1987	Theoretische formulering, experimentele verificatie en numerieke toepassingen van continuum modellen voor de beschrijving van niet-lineair materiaalgedrag
Geenhoven, mw. dr. V.G.A. van Katholieke Universiteit Nijmegen Faculteit der Letteren		

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

Naam & Werkadres

Jaar Titel Onderzoeksproject

Geerligs, dr. L.J.
Technische Universiteit Delft
Vakgroep Submicrotechnologie

BM 1994 De dooltocht van de jonkvrouw als jageres en jachtbuit; Margriet van Limborch en haar literair-historische afstamming en nakomelingschap in drie eeuwen Middel nederlandse en vroeg-Renaissancistische literatuur

Geluk, mw. dr. A.
Universiteit Leiden
Vakgroep Heematologie

BM 1998 Transcriptionele regulatie van anti-geen presentatie

Gent, dr. D.C. van
Erasmus Universiteit Rotterdam
Vakgroep Celbiologie en Genetica

BM 1987 Emoties en cultuur: naar een sociaal-psychologische verklaring van culturele verschillen in emotionele verschijnselen

Giannakidou, dr. A.
Rijksuniversiteit Groningen
Afdeling Nederlands, Fries, Nederlandsisch

BM 1996 Foto-elektrochemisch onderzoek aan oxidische films op nanometerschaal

Giessen, dr. ir. E. van der
Technische Universiteit Delft
Vakgroep Technische Mechanica

BM 1999 Politieke en culturele consequenties van sociale mobiliteit en sociaal gemengde huwelijken

Gijssen, mw. dr. J.E. van
Universiteit Utrecht
Vakgroep Nederlandse Taal- en Letterkunde

G 1998 Farmacokinetische-farmacodynamische analyse van 'knockdown' diermodellen: een nieuwe strategie voor het bestuderen van receptor-modulatie in vivo

G 1991

Gobin, dr. S.J.P.
Universiteit Leiden
Faculteit Geneeskunde

Intragenerationele beroepsmobiliteit en arbeidsmarktprocessen

G 1997

Gomes de Mesquita, mw. dr. B.G.
Universiteit van Amsterdam
Vakgroep Sociale Psychologie

BM 1989 Virale infecties en alloreactiviteit in orgaantransplantatie: een modelstudie van de interactie tussen Epstein-Barr virus infectie en graft-versus-host ziekte

Goossens, dr. A.P.L.M.
Technische Universiteit Delft
Vakgroep Toegepaste Anorganische Scheikunde

BM 1988 Dominantie en pluralisme in West-Polynesië. Een vergelijkende studie

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

*Naam & Werkadres**Jaar Titel Onderzoeksproject*

Graaf, dr. N.D. de
Katholieke Universiteit Nijmegen
Vakgroep Sociologie

N 1988 van geschiedenis, hedendaagse sociale organisatie en ideologie op de eilanden van Futuna, Uvea (Wallis) en Tonga

Graaf, dr. P.H. van der
Universiteit Leiden
Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen

BM 1998 Quantumtheoretische berekeningen voor de dynamica van chemische reacties in de gasfase

Graaf, dr. P.M. de
Universiteit Utrecht
Vakgroep Theoretische Sociologie en Methodenleer

G 1989 Functie van lecithine: cholesterol acyltransferase en lipidetransport eiwitten in het plasma lipoproteïne metabolisme

Gratama, dr. J.W.
Universiteit Leiden
Afdeling Immunohaematologie

GM 1991 Afbeelden op silicium

Grijp, dr. P.M.F. van der
Universiteit Utrecht
Vakgroep Culturele en Sociale Antropologie

BM 1999 Picoseconde tijdsopgeloste ver-infrarood experimenten aan gecorreleerde elektron systemen

Groenenboom, dr. ir. G.C.
Katholieke Universiteit Nijmegen
Vakgroep Theoretische Chemie
Groener, mw. dr. ir. J.E.M.
Erasmus Universiteit Rotterdam
Vakgroep Biochemie

T 2000 Nieuwe synchrotron spectroscopieën voor onderzoek aan overgangsmetaalsystemen

BM 2002 Het onderzoek van fotobiologische processen met behulp van hoge resolutie vaste-stof-nmr-technieken, in het bijzonder rhodopsine en andere visuele pigmenten, bacteriorhodopsine en phytochroom

Groeneveld, dr. ir. P.R.
Technische Universiteit Delft
Vakgroep Elektronische Techniek

GM 1990 Moleculaire pathogenese van het Feline Herpesvirus: de rol van herpesvirus-gecodeerde antagonisten van het immuunsysteem tijdens acute en latente infectie

Groeneveld, dr. R.H.M.

G 2001 Klonering en karakterisatie van transcriptie factoren die betrokken

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Experimentele Vaste Stof- fysica	T 1994	zijn bij de vakgroep differentiatie en rijping van eosinophile granulo-cy- ten
Groot, dr. F.M.F. de Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Vaste Stof Fysica	BM 2002	Carcinogenese door UV-straling: A. Initiatie en tumorgroei; B. Foto-im- munologie en UV-carcinogenese
Groot, dr. H.J.M. de Universiteit Leiden Vakgroep Organische Chemie	N 1991	Genetica van het melanoom; fammm syndroom en transgene diermodellen
	GM 1992	Genetische regulatie van hematopo- ietische stamcelfrequentie en prolife- ratie
Groot, dr. R.J. de Universiteit Utrecht Vakgroep Infectieziekten en Immu- nologie	GM 1996	Tekst en context: de Syrische bijbel (Oude Testament) in de periode van de 8ste tot de 13e eeuw
Groot, dr. R.P. de Universiteit Utrecht Vakgroep Longziekten	G 2000	De plaats van het Boeddhisme in de lokale samenleving van het Beneden- Yangzi gebied van 1100 tot 1630
		De Aristotelische inductie in de Griekse commentaar-traditie
Gruijl, dr. F.R. de Universiteit Utrecht Afdeling Dermatologie	BM 1994	Vroeg-herkenning van osteoporo- tische risico-patiënten met behulp van tandheelkundige parameters
Gruis, mw. dr. N.A. Universiteit Leiden Vakgroep Dermatologie	T 1990	De rol van syndroomspecifieke auto- antilichamen in de etiologie en patho- genese van reumatische ziekten
Haan, dr. G. de Rijksuniversiteit Groningen Faculteit Medische Wetenschappen	GM 1997	Ontwikkeling van een kwantitatieve basis voor verklarende gedragsmo- dellen: gedrag en optimale strategieën
Haar Romeny, dr. R.B. ter Rijksuniversiteit Leiden		De rol van proteïne S in de regulatie van trombinevorming

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Vakgroep Oude Testament	BM 1989	
Haar, dr. B.J. ter Universiteit Leiden Vakgroep Chinese Taal en Cultuur	N 1991	De ongerechtvaardigde verrij- kingsgedachte in het geleerde recht (1100-1600)
Haas, dr. F.A.J. de Universiteit Utrecht Vakgroep Geschiedenis van de Wijs- begeerte	G 1996 N 1993	De rol van de Europese Gemeen- schap in het proces van overgang van de Sovjet-Unie en Centraal en Oost-Europa naar een markt eco- nomie en een pluralistisch politiek stelsel
Habets, dr. L.L.M.H. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Klinische Tandheelkunde		CD97, een niet-klassieke zeven- span transmembraan receptor, moleculaire biologie, functie en klinische relevantie
Habets, dr. W.J.A. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Biochemie	T 1997	Chemo-Enzymatische synthese van biologisch actieve moleculen
Haccou, mw. dr. P. Universiteit Leiden Vakgroep Theoretische Biologie	G 1994	
Hackeng, dr. T.M. Universiteit Maastricht Vakgroep Biochemie	N 1996	De rol van klimvezels bij homo- en heterosynaptische controle van Purkinje cell excitabiliteit in de cerebellaire cortex
Hallebeek, mr. J. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Algemene Rechtstheoreti- sche en Rechtshistorische Vakken	BM 2002	(Sociaal-)psychologische aspecten van complexe besluitvorming, in het bijzonder politiek-bestuurlijke besluitvorming
Ham, dr. P. van Universiteit Leiden Vakgroep Politieke Wetenschappen	N 2002	Verwerving en verlies van tempus en congruentie: de rol van gramma- tica, taalverwerking en adaptatie
	GM	Infra-rood spectrometrie aan de interactie van plasma's en opper- vlakken

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Hamann, dr. J. Universiteit van Amsterdam Faculteit Geneeskunde	1993	Kwaliteit van leven en doelstellingen van gezondheidszorg in de laatste levensfase: determinanten, transities en effecten
Hanefeld, dr. U. Technische Universiteit Delft Faculteit Technische Natuurwetenschappen	G 1990	Eerste stappen in de terpenoïd biosynthese; de sleutel tot secundaire plantestoffen
Hansel, dr. C. Erasmus Universiteit Rotterdam Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen	BM 1989	Franse sociologie. Sociale dynamiek van een discipline
Hart, dr. P. 't Universiteit Leiden Vakgroep Bestuurskunde	N 1989	Huwelijk en huishouden in Taiwan en Nederland in de 19e en 20e eeuw.
Haverkort, dr. J.M.W. Katholieke Universiteit Nijmegen Faculteit der Letteren	BM 1999	Een comparatief historisch onderzoek naar huwelijkspatronen en gezinsvorming in verschillende culturele en maatschappelijke contexten
Haverlag, dr. ir. M. Technische Universiteit Eindhoven Vakgroep Deeltjesfysica	BM 1988	De functie van het geslachtsgebonden agammaglobulinemie tyrosine kinase bij de differentiatie van B-lymfocyten
Heide, mw. dr. A. van der Erasmus Universiteit Rotterdam Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen	T 1996	Omslag naar turbulentie voor de vrije convectie stroming in grenslagen en drie-dimensionale ruimten verwarmd vanaf een verticale wand
Heijden, dr. R. van der Universiteit Leiden Vakgroep Farmacie	G 1992	
Heilbron, dr. W.J. Universiteit van Amsterdam	BM 2000	Existentie, efficiency en berekening van evenwichten in de economie en de speltheorie
	BM 1989	Neuropeptiden en immunomodulatie

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Vakgroep Sociologie		Structuur en functie van rna, met nadruk op catalytisch rna
Helm, dr. ir. P.A. van der Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Psychologische Functieleer	BM 2001	De grondvesten van de Nederlandse architectuurtheorie van het midden van de zestiende tot het midden van de achttiende eeuw
Hendrickx, dr. F.M.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Faculteit der Letteren	G 1999	De ontwikkeling van een astronomisch gecalibreerde tijdschaal voor het midden- laat Mioceen en de toepassing daarvan in paleoklimatologisch en paleoceanografisch onderzoek in het Middellandse Zee-gebied
Hendriks, dr. R. Erasmus Universiteit Rotterdam Afdeling Celbiologie en Genetica	N 1995 G 1990	De ontwikkeling van een astronomisch gecalibreerde tijdschaal voor het midden- laat Mioceen en de toepassing daarvan in paleoklimatologisch en paleoceanografisch onderzoek in het Middellandse Zee-gebied
Henkes, dr. ir. R.A.W.M. Technische Universiteit Delft Vakgroep Warmte-Transport	GM 1989	New concepts of electronic devices, based on high T_c superconducting Josephson junctions
Herings, dr. P.J.J. Katholieke Universiteit Brabant Vakgroep Econometrie	T 1991 GM 1997	De afname van taalvariatie. Linguïstische en sociolinguïstische aspecten
Hermus, dr. A.R.M.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Afdeling Endocriene Ziekten	BM 1994	Morfogenese en polariteit in eukaryote cellen
Heus, dr. H.A. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Biofysische Chemie	GM 1996	De rol van OX2 en CD47, twee inhibitoire moleculen voor macrofagen, in de regulatie van de immuun respons
Heuvel, dr. C.M.J.M. van den Universiteit Utrecht Vakgroep Kunstgeschiedenis		Quantum fase overgangen in gecorreleerde electron systemen

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

*Naam & Werkadres**Jaar Titel Onderzoeksproject*

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
	T 1996	
Hilgen, dr. F.J. Universiteit Utrecht Vakgroep Geologie		Transformatie van economische systemen; de overgang naar een markteconomie in Midden-Europa, Hongarije, Tsjecho-Slowakije en Polen
	BM 1998	in het perspectief van de Europese economische integratie
	BM 2001	Marsilius van Inghen (1396): Quaestiones super quattuor libros Sententiarum, Lib. i qq. 22-47. Eerste kritische editie alsmede een historisch-wijsgerige studie
Hilgenkamp, dr. ir. J.W.M. Universiteit Twente Vakgroep Toegepast Onderzoek der Materie		
	GM 1988	De moleculaire achtergrond van hypercholesterolemie
Hinskens, dr. F.L.M.P. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Algemene Taalwetenschap en Dialectologie	N 1997	Stochastische processen in een stochastische omgeving
	T 1997	
Hochstenbach, dr. F.M.H. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Moleculaire Celbiologie		
		De organiserende functie van sfgolipiden in de fysiologie van de cel
Hoek, dr. R.M. Universiteit Utrecht Faculteit Geneeskunde	BM 1990	Weefsel- en ontwikkelingsafhankelijke expressie van insuline-achtige groeifactoren
	GM 1994	Excitatie en reflectie van elektromagnetische pulsen in golfgeleidende structuren
Hoekstra, dr. A.F.Th. Universiteit Leiden Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen		
	G 1999	Een representatie formalisme voor muziek
Hoen, dr. H.W. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Algemene Economie		
	BM 2002	De rol van spannings-afhankelijke Ca ²⁺ kanaal subtypes in (sub)-cellulaire Ca ²⁺ homeostase

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Hoenen, dr. M.J.F.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Geschiedenis van de Wijsbegeerte	BM 1992	Weefsel-(tumor-)specifieke expressie van de humane calc-genen
Hofker, dr. M.H. Universiteit Leiden Vakgroep Genetica	N 1995	De rol van semaphorinen en hun receptoren in door oestrogenen geïnduceerde plasticiteit in het volwassen centrale zenuwstelsel
Hollander, dr. W.T.F. den Technische Universiteit Delft Vakgroep Statistiek, Stochastiek en Operationele Analyse (ssor)	G 1997	Structuur en ontwikkeling in het Vedisch ritueel: de Pravargya en het Soma-offer
Holthuis, dr. J.C.M. Universiteit van Amsterdam Faculteit Geneeskunde	GM 1999	Analyse en constructie van numerieke algoritmen voor het oplossen van differentiaal-vergelijkingen
Holthuisen, mw. dr. P. Universiteit Utrecht Vakgroep Fysiologische Chemie	BM 1996	Taalkundige studies over het Laatjong hettitisch
Hon, dr. ir. B.P. de Technische Universiteit Eindhoven Vakgroep Elektromagnetisme	T 2000	Een computergestuurde taak voor het meten van taakmotivatie
Honing, dr. H. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Alfa-informatica	N 1988	Optimalisatie in deductieve gegevensbanken
Hooft, dr. J.A. van Universiteit van Amsterdam Faculteit der Biologie	N 1987	Electromagnetische netwerk analyse: analyse van corticale interacties
Höppener, dr. J.W.M. Universiteit Utrecht Vakgroep Fysiologische Chemie	N 1991	Regulatie van tnf-alpha productie bij reumatoïde artritis
Horst, mw. dr. V.G.J.M. van der Rijksuniversiteit Groningen Faculteit der Medische Wetenschappen	T 1995	Reproductieve gezondheid in ruraal Zuid-India; besluitvormingsprocessen rond spreading van geboorten

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Houben, dr. J.E.M. Universiteit Leiden Vakgroep Talen en Culturen van Zuid- en Centraal Azië	GM 2001	Mechanika van poreuze media
Hout, dr. K.J. in 't Universiteit Leiden Vakgroep Toegepaste Wiskunde	G 1989	De vergelijkende analyse van genomen: Evolutie's steen van Rosetta
Hout, dr. Th.P.J. van den Universiteit van Amsterdam Vakgroep West-Aziatische Talen en Culturen	T 1994	Regulatie van membraantransport en celpolariteit vanuit het perspectief van lipiden
Houtmans, mw. dr. M.J.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Instituut voor Orthopedagogiek	GM 2001	Leven en werk van Wilhelm Fliess: onderzoek naar de oorsprongen van de psychoanalyse
Houtsma, dr. ir. M.A.W. Universiteit Twente Vakgroep Informatie systemen	G 1990	Object-georiënteerde en hybride systemen: specificatie, realisatie en verificatie
Huizenga, mw. dr. H.M. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Ontwikkelingspsychologie	N 1993 N 1992	Fluorescerende probes voor karakterisering van polymere materialen
Huizinga, dr. T.W.J. Universiteit Leiden Vakgroep Reumatologie	G 1988	Immunologische aspecten van vasculaire oogaandoeningen
Hutter, mw. dr. I. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Planologie en Demografie	N 2000	Economische simulatie van de verspreiding en bestrijding van besmettelijke dierziekten
Huyghe, dr. ir. J.M. Technische Universiteit Eindhoven Vakgroep Fundamentele Werktuigkunde	BM 1991	Riddercultuur in de Noordelijke Nederlanden, 1100-1600

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Huynen, dr. M.A. Universiteit Utrecht Vakgroep Theoretische Biologie	BM 1998	Plasticiteit van het brein: Smaak adaptatie in de nematode <i>C. elegans</i>
IJzendoorn, dr. S.C.D. van Rijksuniversiteit Groningen Faculteit der Medische Wetenschappen	G 1994	Moleculaire mechanismen en klinische relevantie van membraan-transport van folaten en antifolaten
Israëls, dr. J.Th. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Verzorgings sociologie	BM 2002	Stress in planten door uv-b straling: onderzoek naar de werking op fotosysteem ii van de fotosynthese
Jacobs, dr. B.P.F. Katholieke Universiteit Nijmegen Computing Science Institute	BM 1991	Opvattingen met betrekking tot het decorum in de Nederlandse letterkunde tussen ca. 1550 en ca. 1700
Jager, dr. W.F. Technische Universiteit Delft Vakgroep Technologie van Macromoleculaire Stoffen	BM 1991	Het geheim van de smid: verborgen vaardigheden en publieke presentatie bij een West-Afrikaanse statuscategorie
Jager, mw. dr. M.J. Universiteit Leiden Vakgroep Oogheelkunde	N 1999	Regulatie van myeloïde differentiatie en proliferatie: karakterisatie van pml-rara target genen in t(15;17) positieve promyelocyttaire leukemie
Jalvingh, mw. dr. ir. A.W. Landbouw Universiteit Wageningen Vakgroep Agrarische Bedrijfseconomie	BM 1995	Magnetoëlektronika van hete elektronen in hybride nanostructuren en systemen
Janse, dr. A. Universiteit Leiden Vakgroep Geschiedenis	N 1998	Functies van multiple chemische boodschappers die door een neuro-endocrien peptiderg commandosysteem worden geseceerneerd
Jansen, dr. G. Erasmus Universiteit Rotterdam Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen	BM 1991	Proteïn-engineering van bacteriële dehalogenasen
Jansen, dr. G.	N 1996	

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Inwendige Geneeskunde	T 1988	Hooggeëxciteerde moleculen en reactiviteit
Jansen, dr. ir. M.A.K. Landbouwniversiteit Wageningen Vakgroep Plantenfysiologie	N 1987	
Jansen, dr. J. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Nederlandse Taal- en Letterkunde	T 1998	Reactorontwerp voor de enzymatische synthese en modificatie van koolhydraten
Jansen, dr. J.A.M.M. Universiteit Leiden Faculteit Sociale Wetenschappen	T 2001	Paradoxe effecten van controle op pijn: cognitief-emotionele en fysiologische mechanismen
Jansen, dr. J.H. Erasmus Universiteit Rotterdam Vakgroep Hematologie	N 1998	Structureel-linguïstische kenmerken van taalverlies
Jansen, dr. R. Universiteit Twente Faculteit Electrotechniek	G 1987	Ecofysiologie en dynamica van een anaerobe ammoniumoxy-derende microbiële mengcultuur t.b.v. stikstofverwijdering ('Anamox')
Jansen, dr. R.F. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Organismale Dierkunde	N 1997	Perifeer groepslidmaatschap: determinanten van strategisch en motivationeel groepsgedrag
Janssen, dr. D.B. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Biochemie	BM 2000	Taalverandering en taalvariatie
Janssen, dr. M.H.M. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Fysische en Theoretische Chemie	T 2002	Moduli van abelse variëteiten, Shimura variëteiten en arithmetische algebrasche meetkunde
Janssen, mw. dr. ir. ing. A.E.M.		Classificatie en deformaties van singulariteiten

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Landbouwwuniversiteit Wageningen Vakgroep Levensmiddelentechnologie	N 1998	Verslag en reconstructie: een narratologische analyse van Euripides' bodeverhalen en de narrations in Lysias' procesredevoueringen
Janssen, mw. dr. S.A. Universiteit Leiden Faculteit der Sociale Wetenschappen	GM 1990	Koude wolken van neutrale, dipolaire molekulen
Jaspaert, dr. K.K.J. Katholieke Universiteit Brabant Vakgroep Taal- en Literatuurwetenschap	BM 1990	De invloed van mhc polymorfisme op epitoopectie in het kader van vaccinontwikkeling. De directe interactie peptide – MHC produkt
Jetten, dr. ir. M.S.M. Technische Universiteit Delft Vakgroep Microbiologie en Enzymologie	G 1996	Regulatie van de transcriptie van de promoter van het CFA/I operon in Escherichia coli
Jetten, mw. dr. P.A.G. Universiteit van Amsterdam Faculteit der Maatschappij- en Gedragwetenschappen	G 1998	Prosodische morfologie en taaltypologie
Jong, dr. A. de Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Taalkunde	T 1992	Rol van afwijkende acetyltransferases in humane leukemiën
Jong, dr. A.J. de Universiteit Utrecht Vakgroep Wiskunde	BM 1990	Kleur en spatiële codering in de buitenste plexiforme laag van de karper en goudvis retina
Jong, dr. Th. de Katholieke Universiteit Nijmegen Afdeling Wiskunde	BM 1990	De genexpressie van GABAA receptor subtypes in epileptogenese; een moleculair-biologische benadering
Jong, mw. dr. I.J.F. de Universiteit van Amsterdam Vakgroep Klassiek Grieks	GM 1988	Ontwikkeling van sub-mm paramagnetische resonantie spectroscopie voor het onderzoek van katalytische activiteit van overgangsmetaalionen in de (bio)chemie
Jongma, dr. R.T. Katholieke Universiteit Nijmegen		

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica	N 1989	Moleculaire analyse van recombinaatieprocessen bij het herstel van stralingsschade
Joosten, mw. dr. I. Universiteit Utrecht Vakgroep Infectieziekten en Immunologie	GM 1987	Zware sterren: over hun oorsprong, evolutie en einde
Jordi, dr. B.J.A.M. Universiteit Utrecht Vakgroep Infectieziekten en Immunologie	N 1997 T 1990	Cellulaire immuniteit tegen transformerende dna tumorvirussen
Kager, dr. R.W.J. Universiteit Utrecht Vakgroep voor Taal en Spraak	BM 1992	Kristallisatie en de glasovergang in colloïdale suspensies
Kalkhoven, dr. E. Universiteit Leiden Faculteit der Geneeskunde	N 1993	Interactie van N ₂ O, O ₂ en Si in gas-fase met 'schone' Ge[(100), (110) en (111)] oppervlakken
Kamermans, dr. M. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Medische Fysica en Informatiekunde	BM 1993	Biochemie van de methaanvorming
Kamphuis, dr. W. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Experimentele Dierkunde	GM 1992	Directe metingen door stm van de elektronische eigenschappen in 2-D, 1-D en 0-D systemen
Kan, dr. P.J.M. van Katholieke Universiteit Nijmegen Faculteit Natuurwetenschappen	N 1992	Coherente wervelstructuren en zijn rol in turbulente stromingen, onderwerpen aan combinatie van volumekrachten (electro-magnetische, gravitatie en rotatie)
Kanaar, dr. R. Erasmus Universiteit Rotterdam Afdeling Celbiologie en Genetica	GM 1996	Vorming en levensloop van dubbelsterren, en het gebruik van dubbelsterren voor het bepalen van fundamentele eigenschappen van sterren
Kaper, dr. L.	G 1992	

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Universiteit van Amsterdam Vakgroep Sterrenkunde	GM 1998	Muttamil – ‘Het Drieledig Tamil’. Orale aard en uitingsvormen van het Tamil
Kast, dr. W.M. Universiteit Leiden Vakgroep Medische Biologie	G 1993	Ontwikkeling van een stabiele isotopenverhouding laser adsorptie spetrometer (stirlas) met toepassin- gen in biomedisch, hydrologisch en paleoklimatologisch onderzoek
Kegel, dr. W.K. Universiteit Utrecht Vakgroep Fysische en Colloidchemie	GM 1989	De rol van peroxisome proliferator activated receptor α en zijn targets in voeding en metabolisme
Keim, dr. E.G. Universiteit Twente Vakgroep Vaste Stoffysica	BM 1998	
Keltjens, dr. J.T.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Microbiologie en Evolutie- biologie	N 1990	Oppervlakte-fysica en -chemie van plasmadepositie
Kemerink, ir. M. Technische Universiteit Eindhoven Vakgroep Halfgeleiderfysica	N 1997	Het functionele verband tussen groeifactoren en genexpressie ge- durende de synapsvorming tussen geïdentificeerde centrale neuronen
Kenjere, dr. dipl.ing. S. Technische Universiteit Delft Faculteit Technische Natuurkunde	GM 1991	Componentenanalyse en ‘Simple Structure’ voor variabelen van dezelfde of verschillende meetni- veau’s
Kerkwijk, dr. M.H. van Universiteit Utrecht Sterrenkundig Instituut	G 1993	De rol van de mhc chromosomale regio in de regulatie van de im- muunrespons met betrekking tot immunopathologie van de mens
Kersenboom, mw. dr. S.C. Universiteit Utrecht Vakgroep Oosterse Talen en Culturen	GM 1991	
Kerstel, dr. ir. E.R.T.	G 1998	Grammaticalisatie in Austrone-si- sche talen

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Rijksuniversiteit Groningen Centrum voor Isotopen Onderzoek	N 1999	Algemene Vakken en Encyclopedie van de rechtswetenschap. Bemiddeling tussen dader en slachtoffer: een internationaal-vergelijkende analyse van haar (rechts-) theoretische en maatschappelijke betekenis
Kersten, dr. ir. S. Wageningen Universiteit en Research Centrum Departement Levensmiddelentechnologie en Voedingwetenschappen	T 1993	Transportverschijnselen en chemische reacties in Chemical Vapor Deposition-reactoren
Kessels, dr. ir. W.M.M. Technische Universiteit Eindhoven Faculteit Technische Natuurkunde	N 1991	De rol van lokale factoren bij de respons van skeletweefsel op mechanische stimuli
Kesteren, dr. R.E. van Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Moleculaire neurobiologie	GM 1988	Genetische veranderingen in mamma-tumoren met neuro-endocriene eigenschappen
Kiers, dr. H.A.L. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Psychologie	T 1992	Demografische levensloop-analyse van bestaande survey gegevens
Kievits, mw. dr. F. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Interne Geneeskunde	N 1993	Theorie van fundamentele wisselwerkingen van elementaire deeltjes en toepassing in de kosmologie
Klamer, mw. dr. M. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Taalkunde	N 1988 N 1991	Integratie van minderheden in de stedelijke arbeidsmarkt: een analyse van lange termijn processen
Kleiboer, mw. dr. M.A. Rijksuniversiteit Leiden E.M. Meijers Instituut voor Rechtswetenschappelijk onderzoek	G 1988	Hoge precisie quantumchemie met expliciet gecorreleerde golffuncties Atomair scherpe doteringslagen in halfgeleiders
Kleijn, dr. ir. Ch.R.	BM 1997	Biologische en fysisch-chemische

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Technische Universiteit Delft Vakgroep Transportverschijnselen	BM 1988	regulatie van calciumoxalaat en fosfaatkristallisatie; rol hiervan in het ontstaan van urolithiasis
Klein Nulend, mw. dr. J. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Tandheelkundige Basisvakken	G 1992	Genetische en biochemische analyse van de regulatie van het stikstofmetabolisme in <i>Lactococcus lactis</i>
Klein, mw. dr. J.E.M.M. de Erasmus Universiteit Rotterdam Vakgroep Celbiologie en Genetica	BM 1992	Regulatie van organel-specifieke expressie van glycosfingolipiden in relatie tot effecten van deze lipiden op celgroei, cel-differentiatie en oncogene transformatie
Klijzing, dr. F.K.H. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Demografie	GM 1995	Vroege hominiden, klimaat en milieu, 500.000-10.000 voor heden, in Noord-Europa
Klinkhamer, dr. F.R. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Sterrenkunde	BM 1990	Genetische en hormonale regulatie van de primaire geslachtsdifferentiatie: een modelstudie aan geclooneerde karpers (<i>Cyprinus carpio</i>)
Kloosterman, dr. R.C. Universiteit van Amsterdam Economisch-Geografisch Instituut	G 1993	Analyse van markten met gedifferentieerde goederen
Klopper, dr. W.M. Universiteit Utrecht Sectie Theoretische Chemie	BM 1994	De betekenis van het concept 'vriendschap' tijdens het ancien regime
Koenraad, dr. P.M. Technische Universiteit Eindhoven Vakgroep Vaste Stof	N 1997	Het gebruik van niet-standaard toestandsruimte modellen in de econometrie met toepassingen in economie en financiering
Kok, dr. D.J. Universiteit Leiden Vakgroep Stofwisselingsziekten en Endocrinologie	N 1995	Veranderingen in het culturele besef en de dynamiek van tradities in de Franse stadsliteratuur (1300-1500)
Kok, dr. J. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Genetica	G 1988	Preferenties, besluitvorming en

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Kok, dr. J.W. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Fysiologische Chemie		economisch gedrag van huishoudens Rol van CD40-CD40l interacties in niertransplantaat rejections
	G 1996	
Kolfschoten, dr. M. van Universiteit Leiden Instituut voor Pre- en Proto-historie	N 1994	Isolatie en karakterisering van genen die betrokken zijn bij regulatie van weefsel-specifieke en licht-geïnduceerde expressie van bloemkleurgenen
Komen, dr. ir. J. Landbouwwuniversiteit Wageningen Vakgroep Visteelt en Visserij	N 1990	Moleculaire basis van elektro-katalytische reacties
Koning, dr. R.H. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Econometrie	GM 1991	Combinatorische oplossingen voor complexe mathematisch psychologische problemen
Kooijmans, dr. L. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Geschiedenis	G 1993 T 2002	Gerlach Peters, <i>Opera omnia</i>
Koopman, dr. S.J.M. Katholieke Universiteit Brabant Vakgroep Econometrie	G 1988	Dynamische investeringsmodellen
Koopmans, dr. J. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Frans-Roemeens	GM 1991	De reconstructie van het Proto-Berber
Kooreman, dr. P. Katholieke Universiteit Brabant Vakgroep Econometrie	G 1990	Ontwikkeling en toepassing van electronen tomografie ter bestudering van moleculaire complexen en cellulaire processen in drie dimensies
Kooten, dr. C. van Rijksuniversiteit Leiden Vakgroep Nierziekten	N 1990	Mesoscopische fysica in nanostructuur

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

*Naam & Werkadres**Jaar Titel Onderzoeksproject*

Kooter, dr. J.M.

Vrije Universiteit Amsterdam

Vakgroep Genetica

N 1993

BM Analyse en ontwerp van numerieke processen voor het oplossen van beginwaarde-problemen

Koper, dr. M.T.M.

Technische Universiteit Eindhoven

Vakgroep Anorganische Chemie en Katalyse

BM Afstanden van sterrenstelsels; grote structuren in het heelal en daarmee samenhangende bewegingen

Koppen, dr. M.G.M.

Katholieke Universiteit Nijmegen

Vakgroep Psychologie

GM Computers in de Nederlandse samenleving: het eerste tijdperk

Kors, dr. M.M.

Katholieke Universiteit Nijmegen

Titus Brandsma Instituut

G 1993 Optische niet-lineaire materialen voor geïntegreerde optische sensoren

BM
1998

Kort, dr. P.M.

Katholieke Universiteit Nijmegen

Vakgroep Econometrie

Kossmann, dr. M.G.

Rijksuniversiteit Leiden

Vakgroep Talen en Culturen van het Islamitische Midden-Oosten

BM Quantum mechanische berekeningen aan verstrooiing van moleculen aan oppervlakken

T De ontwikkeling van varkens-blasto-cysten in vitro

Koster, dr. ir. A.J.

Universiteit Utrecht

Faculteit Biologie

G 1991 Fysiologische integratie in klonale plantesoorten van contrasterende standplaatsen

Kouwenhoven, dr. ir. L.P.

Technische Universiteit Delft

Vakgroep Vaste Stof

GM
1988

De geschiedenis van het begrip 'molecuul'

Kraaijevanger, dr. J.F.B.M.

Universiteit Leiden

Vakgroep Toegepaste Wiskunde

N 2001

Aanmaak, functie en metabolisme van paf(achtige) substanties in

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Kraan-Korteweg, mw. dr. R.C. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Sterrenkunde	G 2001	gelokaliseerde en systemische ontstekingsreacties
Kranakis, mw. dr. E. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Wetenschapsdynamica	BM 1992	Biochemische aspecten van cholestasis
Krijnen, dr. ir. G.J.M. Universiteit Twente Vakgroep Transductietechniek en Materiaalkunde	GM 1994	Vragen in tekstverband Signaal-overdracht tussen pathogene bacteriën en eukaryotische cellen
Kroes, dr. G.J. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Fysische en Theoretische Chemie	GM 2000	Sekseverschillen in seksuele motivatie: een experimentele benadering
Kronnie, mw. dr. G.M. te Land- bouwuniversiteit Wageningen Vakgroep Experimentele Diermorfo- logie en Celbiologie	G 2002 GM 1993	Specificiteit en restrictie van de sup- pressor cellen die ontstaan na bloed- transfusie Modaliteit in het Islamitisch denken van de Middeleeuwen. Een verge- lijkend overzicht van de werken van al-Fârâbî, Avicenna, al-Ghazâlî en Averroes
Kroon, dr. J.C.J.M. de Universiteit Utrecht Vakgroep Botanische Oecologie en Evolutiebiologie	BM 2002	De neurofysiologie van figuur-achter- grond scheiding bij het zien
Kubbinga, dr. H.H. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Analytische Filosofie en Geschiedenis van de Filosofie	T 1987	Quantumtheorie van singuliere syste- men met constraints, met toepassing op gravitatie en kosmologie
Kuipers, dr. F. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Kindergeneeskunde	N 2001	Binoculaire correlatie- en bewegings- detectie De internationale rol van de Haagse

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

*Naam & Werkadres**Jaar Titel Onderzoeksproject*

Kuppevelt, dr. J.C.J. van
Katholieke Universiteit Nijmegen
Vakgroep Systematiek

G 1990 'libraires' (1680-1780). Vier case studies: Adriaen Moetjens sr. en jr., Abraham en Pieter de Hondt, in de Nieuwe Tijd Thomas Johnson en Jean Neaulme

Kusters, dr. J.G.
Universiteit Utrecht
Vakgroep Infectieziekten en Immunologie

De epigrammen van Georgios Pisides. Uitgave, inleiding en commentaar

BM
1989

Laan, mw. dr. E.T.M.
Universiteit van Amsterdam
Vakgroep Klinische Psychologie

Femtoseconde fysica van gecondenseerde materie en lasers

Lagaaij, mw. dr. E.L.
Universiteit Leiden
Vakgroep Haematologie

N 1987 Dichte pakking van ketenmoleculen in grensvlakken met speciale aandacht voor lipidmembranen

BM
1995

Lameer, dr. J.
Universiteit Leiden
Vakgroep Logica en Methodologie

Het ontstaan en de groei van sociale voorzieningen in Nederland in de periode 1850-1990

BM
1988

Lamme, dr. V.A.F.
Universiteit van Amsterdam
Laboratorium voor Medische Fysica en Informatiekunde

Waqfs in Ottomaans Damascus, 1740-1800

GM
1990

Niet-lineaire dynamica van systemen met impact en wrijving

Landsman, dr. N.P.
Universiteit van Amsterdam
Vakgroep Wiskunde

Kennisoverdracht in de achttiende eeuw. Isaac Titsingh in Japan

G 1988

Lankheet, dr. ir. M.J.M.
Universiteit Utrecht
Vakgroep Vergelijkende Fysiologie

T
1998

Patronen van informeel leren in de voorschoolse periode in Nederlandse en Surinaamse gezinnen

Lankhorst, dr. O.S.
Katholieke Universiteit Nijmegen
Vakgroep Intellectuele Betrekkingen tussen de Westeuropese Landen

N 1990

Keizers, senatoren en ridders. Regeringsstijl en bevorderingspraktijk in het imperium romanum (69-250

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
		n. Chr.)
	BM	
Lauxtermann, dr. M.D. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Nieuwgriekse taal- en letterkunde en Byzantinologie	1989	Representatietheorie van Lie-algebra's en Lie-superalgebra's
	BM	
Leegwater, dr. J.A. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Theoretische Natuurkunde	1992	Van receptor-gen naar farmacologische functionaliteit
	GM	
Leermakers, dr. ir. F.A.M. Landbouwwuniversiteit Wageningen Vakgroep Fysische en Kolloïdchemie	1993	Moleculaire interventie in de mechanismen van trombocyten-afhankelijke arteriële thrombose
	T	
Leeuwen, dr. M.H.D. van Universiteit Utrecht Vakgroep Geschiedenis	1995	Intracellulaire activatie routes in menselijke lymfocyten
		Van afbeelding naar object: Een integratie van globale en lokale aspecten
Leeuwen, dr. R.L.A. van Universiteit van Amsterdam Vakgroep Arabische en Islamitische Studiën	G 2002	Een onderzoek naar zeventiende- en achttiende eeuwse encyclopedische dictionaires uit de periode van vóór de Encyclopédie
Leine, dr. ir. R.I. Technische Universiteit Eindhoven Faculteit Werktuigbouwkunde	N 2000	Regulatie van signaaltransductie vanaf de ligand geïnduceerde erythropoietine receptor
	BM	
Lequin, dr. F. Universiteit Leiden Vakgroep Talen en Culturen van Japan en Korea	1988	Moleculair-genetische aspecten van (auto-)antistof repertoire vorming
	BM	
Leseman, dr. P.P.M. Erasmus Universiteit Rotterdam Vakgroep Psychologie	1992	Complex transport in complexe vloeistoffen
	N 1997	
Leunissen, dr. P.M.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Griekse en Latijnse Taal en Cultuur	T 2001	Ambulante groepen in Nederland, Groot-Brittannië en (West)Duitsland in de periode 1870-1968
Leur, dr. J.W. van de		'Petit-mal' epilepsie: onderzoek aan een recent ontwikkeld diermodel met

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Universiteit Utrecht Vakgroep Wiskunde	GM 1993	spontaan optredende epileptische verschijnselen
Leurs, dr. R. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Farmacochemie	GM 1987	Effect van chemische communicatie op de dynamiek van aquatische ecosystemen
Levi, dr. M.M. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Inwendige Ziekten	BM 1988	De opkomst van het atomisme in de zeventiende eeuw: David van Goorle en Daniel Sennert
Lier, dr. R.A.W. van Universiteit van Amsterdam Vakgroep Interne Geneeskunde	BM 1999	Principes van RNA-viruscombinatie en toepassing in de genetische veranderingen van een RNA-virusgenoom
Lier, dr. R.J. van Katholieke Universiteit Nijmegen Faculteit der Sociale Wetenschappen	BM 1987	Niet-lineaire dynamica van cognitieve stadiumtransities
Lieshout, Mw. dr. H.H.M. van Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Geschiedenis en Intellectuele Betrekkingen	N 1991	Beroeps carrière in tijden van economische fluctuaties: invloeden van individuele strategieën en beleidsinterventies
Lindern, mw. dr. M.M. von Erasmus Universiteit Rotterdam Instituut voor Hematologie		De selectie van features voor disambiguatie
Logtenberg, dr. T. Universiteit Utrecht Vakgroep Klinische Immunologie	BM 1991	Op weg naar een 'meerlanden democratie'? Opvattingen en gedrag betreffende politieke vertegenwoordiging in de Europese Gemeenschap
Lowe, dr. C.P. Technische Universiteit Delft Vakgroep Fysische Informatica	G 1998	
Lucassen, dr. L.A.Ch.J. Universiteit Leiden Vakgroep Geschiedenis	BM 1992	Modulatie van neuronale netwerken in de cortex door cholinerge en dopaminerge systemen: Cognitieve informatie verwerking en pathologische defecten
Luijelaar, dr. E.L.J.M. van Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Vergelijkende en Fysiologische Psychologie	BM	Terrestrische en extra-terrestrische

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Lürling, dr. ir. M.F.L.L.W. Wageningen Universiteit Departement Omgevingswetenschappen	1995	referentiesystemen voor geodetische toepassingen van hoge precisie
Lüthy, dr. C.H. Katholieke Universiteit Nijmegen Faculteit der Wijsbegeerte	N 1998	Het begrijpen van surfactante en lipide aggregaten: op weg naar de mesoschaal
Luytjes, dr. W. Universiteit Leiden Vakgroep Medische Microbiologie	T 1999	De <i>Chrysopoeia</i> (ofwel 'Over het goudmaken') van G.A. Augurelli. Een analyse van de status, betekenis en invloed van dit werk in het kader van het onderzoek naar het genre leerdicht in de Neoatijnse literatuur en de geschiedenis van de alchemie in de 16e tot en met de 18e eeuw
Maas, dr. H.L.J. van der Universiteit van Amsterdam Vakgroep Ontwikkelingspsychologie	N 1991	Functionele betekenis van myocyte fibrocyte interacties in normaal myocard en cardiaal reparatie weefsel
Maas, mw. dr. W.A.F. Universiteit Utrecht Faculteit Sociale Wetenschappen	GM 1995	Studie van eenvoudige vaste stoffen en dunne lagen met ultra-snelle niet-lineaire optische methoden
Malouf, dr. R.P. Rijksuniversiteit Groningen Faculteit der Letteren	N 2000	Adhesie mechanismen betrokken bij de homing van lymfocyten tijdens de vroege ontwikkeling van het immuunsysteem
Mamadouh, mw. dr. V.D. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Sociale Geografie	GM 1995	Sortering van lipiden in epitheelcellen
Mansvelder, dr. H.D. Vrije Universiteit Amsterdam Faculteit der Biologie	G 2000 N 1996	Energetische mechanismen in de informatieverwerking bij groepen kinderen met een verhoogd risico, i.c. aandachtsstoornissen met/zonder hyperactiviteit

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Marel, dr. ir. H. van der Technische Universiteit Delft Vakgroep Mathematische en Fysische Geodesie	N 1990	Humanisme en tekstanalyse
	N 1988	
Marrink, dr. S.J. Rijksuniversiteit Groningen Faculteit der Wiskunde en Natuurwe- tenschappen	GM 1998	Numerieke voorspelling van che- mische reacties in oplossing
Martels, dr. Z.R.W.M. von Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Grieks en Latijn	G 1994	Dissociatie van georiënteerde moleculen
	N 1991	
	G 1998	Neurofysiologie van de circadiane pacemaker van zoogdieren
Mazière, mw. dr. A.M.G.L. de Universiteit van Amsterdam Vakgroep Fysiologie	GM 1988	Protein C-inhibitor: Structuur-func- tie en genexpressie studies
Mazière, mw. dr. M.M.H.J. de Universiteit van Amsterdam Natuurkundig Laboratorium	BM 1998	Sociale verandering en ideologie van de Maori Koningsbeweging
Mebius, mw. dr. R.E. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Celbiologie	G 1996	Stabiliteit van dunne-film transis- toren gemaakt van gehydrogeneerd amorf silicium: de fundamentele oorzaak en mogelijke verbeteringen
Meer, dr. G.F.B.P. van Rijksuniversiteit Utrecht Vakgroep Celbiologie	GM 1989	Historisch-vergelijkende studie van de Tupien Caribische talen: project 'Katu'
Meere, dr. J.J. van der Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Psychologie	G 2002	Kosmische stralingshydrodynamica
		Geslachtsgebonden genen betrok- ken bij de regulatie van de im-

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
	BM 1996	muunrespons bij de mens
Meerhoff, dr. C.G. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Frans		Risicofactoren voor de progressie van coronaire hartziekten en de samenhang met de vetzuursamenstelling van de voeding
Meijer, dr. E.J. Universiteit van Amsterdam Instituut voor Technische Scheikunde	N 2002	Experimenteel onderzoek naar de schending van CP-symmetrie
Meijer, dr. G.J.M. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Fysische en Theoretische Chemie	GM 2000	Opto-electronische eigenschappen van gedoteerde moleculaire halfgeleiders: halfgeleidende polymeren in communicatietechnologie
Meijer, mw. dr. J. Universiteit Leiden Vakgroep Fysiologie en Fysiologische Fysica	T 1998	Linearisatie en coördinatie in complexe motoriek
Meijers, dr. J.C.M. Universiteit Utrecht Vakgroep Haematologie	GM 1987	Multivariate analyse via afstandsmodellen
Meijl, dr. A.H.M. van Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Culturele en Sociale Antropologie	GM 2002	Structurele en functionele veranderingen in weerstandsarteriën van de rat. Relatie tot het ontstaan van hypertensie
Meiling, dr. H. Universiteit Utrecht Vakgroep Atoom- en Grenslaagfysica	T 1988	De rol van lair, een nieuwe inhibitorische receptor, in de regulatie van immuunresponsen
	T 1998	Immunopathologie van het aids-geassocieerde retrovirus (Human Immunodeficiency Virus)
Meira de Santa Cruz Oliveira, dr. S. Universiteit Leiden Faculteit der Letteren	N 1990	Eiwitvouwing, stabiliteit en interne beweeglijkheid van Megasphaera esldenii flavodoxine, zoals te bestuderen met multidimensionale NMR-technieken
Mellema, dr. G. Universiteit Leiden Faculteit der Wiskunde en Natuur-	G 1987	

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

Naam & Werkadres

Jaar Titel Onderzoeksproject

wetenschappen

Mensink, dr. E.J.B.M.
Universiteit Leiden
Vakgroep Haematologie

N 1992 T-cel receptor analyse bij reumatoïde arthritits: op weg naar T-cel manipulatie

Mensink, dr. ir. R.P.
Universiteit Maastricht
Vakgroep Humane Biologie

N 1990 Het vroege christendom als lokale godsdienst in Egypte (derde tot vijfde eeuw)

N 1993

Merk, dr. M.H.M.
Universiteit Utrecht
Vakgroep Subatomaire Fysica

GM
1994 Rol van interactie tussen lipoproteïnen, macrofagen cytokinen bij de ontwikkeling van atherosclerose

Meskers, dr. S.C.J.
Technische Universiteit Eindhoven
Faculteit Scheikundige Technologie

BM
1999 Vaatendotheel in tumoren als target voor het specifiek dirigeren van gemodificeerde plasma eiwitten, anti-lichamen en T-lymfocyten naar tumorweefsel

Meulenbroek, dr. R.G.J.
Katholieke Universiteit Nijmegen
Vakgroep Psychologische Functie leer

GM
1996 Arithmetische aspecten van Shirumavariëteiten

Meulman, mw. dr. J.J.
Universiteit Leiden
Vakgroep Data theorie

BM
1987 De reconstructie van de bibliotheek van Fleury (Saint-Benoît-sur-Loire)

Mey, dr. J.G.R. de
Universiteit Maastricht
Faculteit der Geneeskunde

T
2002 Rationeel modeleren van kinetische data in heterogene katalyse; bepaling van de kinetisch parameters voor reacties betreffende N₂O spectroscopie en transient kinetiek

Meygaard, dr. L.
Universiteit Utrecht
Faculteit Geneeskunde

Het effect van aluminiumuitspoeling door zure regen op de afbraak van organische stof in Europese bosbodems

Miedema, dr. F.
Universiteit van Amsterdam
Laboratorium voor Experimentele en Klinische Immunologie

GM
1990

Flexibiliteit en commitment: de veranderende afstemming tussen parallelle carrières in de levensloop

Mierlo, dr. ir. C.P.M. van

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Landbouwwuniversiteit Wageningen Laboratorium voor Biochemie	G 1997	van jong-volwassenen
	N 1999	Rol van fosfolipase D en zijn product fosfatidylzuur in planten-signalering en -ontwikkeling
Miltenburg, dr. A.M.M. Universiteit Leiden Vakgroep Medische Biologie	BM 1990	Verstoring en herstel in connectio- nistische geheugenmodellen: verge- ten, amnesie en rehabilitatie
Minnen, dr. P. van Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Algemene Godsdienstwe- tenschap	BM 1997	Raakvlakken van grammaticale theorieën en de complexiteit van het herkenningsprobleem Asymptotisch gedrag van oneindig dimensionale deterministische en niet-deterministische systemen
Mol, dr. M.J.Th.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Algemene Interne Genees- kunde	G 1992	Micromechanica van zintuighaarcel- len
Molema, mw. dr. G. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Inwendige Geneeskunde	GM 1997	Statistische fysica van fase-overgan- gen en neurale netwerken
Moonen, dr. B.J.J. Universiteit Utrecht Vakgroep Wiskunde	BM 1995	Sociale scheidslijnen en politieke stabiliteit in de opkomende Oost-Eu- ropese democratieën
Mostert, dr. M. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Middeleeuwse Geschiede- nis	N 1989 N 2002	Grondslag en grenzen van de uitings- vrijheid De invloed van wanorde op kritiek gedrag in verdichte materie
Mul, dr. G. Technische Universiteit Delft Faculteit Technische Natuurweten- schappen	N 1988	Griekse atletiek, festivals en de trans- formatie van de post-klassieke polis
Mulder, dr. ir. J. Landbouwwuniversiteit Wageningen	BM 1992	Data problemen in panels

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -
GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

*Naam & Werkadres**Jaar Titel Onderzoeksproject*

Vakgroep Bodemkunde en Geologie

GM 1992 Betekenis van antigeen receptor liganden voor reactieve en neoplastische proliferaties van het mucosageassocieerde lymfoïd-weefsel

Mulder, mw. dr. C.H.M.

Universiteit Utrecht

Vakgroep Algemene Sociale Geografie

GM 1998 Integratie van 'duurzame ontwikkeling' in het internationale recht conceptualisering en implementatie

Munnik, dr.ing. T.

Universiteit van Amsterdam

Faculteit der Biologie

GM 1998 Het 'blauwe' en het 'groene' front. Een vergelijkende studie van twee intermediaire organisaties

Murre, dr. drs. J.M.J.

Universiteit van Amsterdam

Vakgroep Psychonomie

G 1990 Is zero het eindstadium van grammaticalisatie? Enkele opvallende gevolgen van deflexie in het Continentaal Scandinavisch

Nederhof, dr. M.J.

Rijksuniversiteit Groningen

Faculteit der Letteren

N 1992

Ontwikkeling van therapeutische strategieën ter bestrijding van neurologische complicaties bij aids: rol van de macrofaag in neurologische ziekten

Neerven, dr. J.M.A.M. van

Technische Universiteit Delft

Vakgroep Algemene Wiskunde

G 1987

Netten, dr. S.M. van

Rijksuniversiteit Groningen

Vakgroep Biofysica

G 1993

Opheldering van de katalytische rol van het SecDFyajC-YidC complex in eiwit secretie

Nienhuis, dr. B.

Universiteit Leiden

Vakgroep Theoretische Natuurkunde

N 1990

Re-thinking sustainable rural development: scenarios for rural institutions and local-global governance

Nieuwbeerta, dr. P.

Universiteit Utrecht

Vakgroep Sociologie

BM 1992

Nieuwenhuis, dr. A.J.

Universiteit van Amsterdam

Vakgroep Staatsrecht

GM 1987

Transport van wisselwerkende elektronen in koolstof nanobuizen

Nieuwenhuizen, dr. Th.M.

Universiteit van Amsterdam

Natuurkundig Laboratorium

N 2000

Door nabijheid en goede continuering beregelde waarneming van patronen

N 2001

Overheids-veilingen van bevoor-

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Nijf, dr. O.M. van Universiteit van Amsterdam Vakgroep Oude Geschiedenis	N 1998	rechte posities
Nijman, dr. T.E. Katholieke Universiteit Brabant Vakgroep Econometrie	BM 1993	Detectie van röntgen- en gammastraling in gasvormig, vloeibaar en vast xenon
Noesel, dr. C.J.M. van Universiteit van Amsterdam Vakgroep Pathologie	GM 2002	'Bridging length scales': schaalvergrotings-stappen in de micromechanica van materialen
Nollkaemper, dr. P.A. Erasmus Universiteit Rotterdam Vakgroep Staats- en Bestuursrecht	GM 1990	Elektrodynamische modellen voor geladen deeltjesbundels en jets in actieve sterrenstelsels, en in röntgen-dubbelsterren met een zwart gat of een neutronenster
Noort, dr. W.J. van Universiteit Leiden Vakgroep Sociologie		Aspecten van Augustinus' theologie, hun bronnen en doorwerking
Norde, mw. dr. M. Universiteit van Amsterdam Faculteit der Geesteswetenschappen	N 1987 BM 1992	Interacties tussen cytochromen c en het aa3-type oxidase in <i>Paracoccus denitrificans</i>
Nottet, dr. J.S.L.M. Universiteit Utrecht Vakgroep Besmettingsleer	G 1989	Biologische beschikbaarheid van milieuverontreinigende chemicaliën in het aquatisch milieu
Nouwen, dr. N.P. Rijksuniversiteit Groningen Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen	BM 1998	Hogere orde regulatie van genexpressie bij vertebraten
Nuijten, mw. dr. ir. M.C.M. Wageningen Universiteit en Research Centrum	BM 1989	Praxis, metafoor en cargo cult: een comparatief onderzoek naar culturele verandering
Departement Sociale Wetenschappen	G 1999	Rol van genetische en immuno-logi-

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Odintsov, dr. A. Technische Universiteit Delft Vakgroep Theoretische Fysica	N 1990	sche factoren in de patho-genese van humaan herpesvirus type 9 en Kaposi's sarcoma
Oeffelen, dr. M.P.J. van Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Functieleer	N 2002	Coördinatie van (poly)ritmische bewegingen: klokken of oscillatoren
Offerman, dr. Th.J.S. Universiteit van Amsterdam Faculteit der Economische Wetenschappen en Econometrie	BM 1987	Beïnvloeding van de biochemische en cellulaire verdeling van metaboliëten van 5-fluorouracil t.b.v. een verbetering van het therapeutische effect bij patiënten met uitgezaaide darmkanker
Okx, dr. ir. W.J.C. Technische Universiteit Delft Vakgroep Spectroscopie en Stralingstechnologie	N 1995	Het begrijpen van de effecten van verstrengelingen op de eigenschappen van polymeren
Onck, ir. P.R. Technische Universiteit Delft Vakgroep Werktuigbouwkunde	T 1987	Een dynamisch arbeidsmarktmodel met asymmetrische aanpassingskosten en bilaterale monopolistische loonvorming onder onzekerheid
Oord, dr. G.H.J. van den Universiteit Utrecht Vakgroep Sterrenkunde	GM 1989	Doelbewuste complexiteit in Pindarus: Pindarus' poëtische technieken
Oort, dr. J. van Universiteit Utrecht Vakgroep Kerkgeschiedenis	GM 1997	Nieuwe antibiotica en anti-adhesie verbindingen tegen bacteriële infecties
Oost, dr. J. van der Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Moleculaire en Cellulaire Biologie	BM 2002	Epidemiologische modellering en simulatiestudies van maag darm worm-infecties in jongvee met speciale aandacht voor de produktiviteit en verworven immuniteit
Opperhuizen, dr. A. Universiteit Utrecht Vakgroep Biologische Toxicologie	BM 1997	Preventie van botmetastasering bij borstkanker: in vivo effecten van anti-adhesieve agentia en botresorptieremmers
Otte, dr. A.P. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Biochemie	BM 1993	

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

*Naam & Werkadres**Jaar Titel Onderzoeksproject*

Otto, dr. T.H.A.H.
Katholieke Universiteit Nijmegen
Vakgroep Culturele en Sociale Antropologie

G 1998 Een studie naar de retorische geschriften van Agrippa van Nettesheim (1486-1535)

Paxton, dr. W.A.
Universiteit van Amsterdam
Faculteit Geneeskunde

T
2000 Grammaticische inductie

Peper, mw. dr. C.E.
Vrije Universiteit Amsterdam
Vakgroep Psychologie

BM
1992 Getherapie bij bacteriële infecties en het Adult Respiratory Distress Syndrome

Peters, dr. G.J.
Vrije Universiteit Amsterdam
Afdeling Oncologie azvu

Moleculair mechanisme van bacteriële transporteiwitten

BM
2000

De evolutie van dichte sterrenhopen en het ontstaan van black holes

Peters, dr. ir. E.A.J.F.
Universiteit van Amsterdam
Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica

GM
1989

Structuur en plasticiteit van het chlorofyl A/B bevattend fotosynthese-apparaat in prokaryote organismen

Pfann, dr. G.A.
Universiteit Maastricht
Vakgroep Kwantitatieve Economie

N 1998 Fysiologie en pathologie van myocardiale cellen

Pfeijffer, dr. I.L.
Universiteit Leiden
Vakgroep Griekse en Latijnse talen en culturen

N 1991 Handelaars en ondernemers: Japan, intra-Aziatische handel en de opkomst van de Indonesische middenklasse, 1868-1946

Pieters, dr. R.J.
Universiteit Utrecht
Faculteit Farmacie

BM
1987 Normvorming en computer gemedieerde communicatie

Economie van markt-instituties: theo-

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Ploeger, dr. ir. H.W. Landbouwniversiteit Wageningen Vakgroep Veehouderij	G 2001	rie en experiment
	T 1989	Versprekingen in de tweede taal
Pluijm, dr. G. van der Universiteit Leiden Vakgroep Endocrinologie en Stofwisselingsziekten	N 2002	Efficiënte algoritmen op grafen
Poel, dr. M.G.M. van der Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Griekse en Latijnse Talen en Culturen	GM 1989	De notabelen van 's-Hertogenbosch in een overgangstijdperk, 1770-1860
Poletiek, mw. dr. F.H. Universiteit Leiden Vakgroep Psychologie	GM 1992	Theoretische fundering van het representeren van en het redeneren met juridische metakennis
Poll, dr. T. van der Universiteit van Amsterdam Vakgroep Heelkunde	G 1994	Naar een geïntegreerde studie van begrazing
Poolman, dr. B. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Microbiologie	GM 1992	Karakterisering en functie van Roribonucleoprotein complexen
Portegies Zwart, dr. S.F. Universiteit van Amsterdam Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica	GM 1991	Fundering van ruimtelijke of dynamische economische modellen
Post, dr. A.F. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Algemene Microbiologie	G 2001	Kristallografische structuurbe- ling van receptor-ligand complexen in adenovirus infectie en T-cel stimulatie
	BM 1999	Microbiële interacties in de rhizosfeer: effect van natuurlijke antibiotica op bodemschimmels
Post, dr. P. Vrije Universiteit Amsterdam	T	Autoantigeen modificaties tijdens apoptose: Het gebruik van faag

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Vakgroep Niet-Westerse Geschiedenis	1992	display autoimmuun-patiëntenbanken voor de identificatie van autoantigeen modificaties betrokken autoimmuun reacties
Postmes, dr. T.T. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Communicatiewetenschap	GM 1991	Pathofysiologische relaties tussen proteinurie, hyperlipidemie en nierfunctieverlies
Potters, dr. J.J.M. Katholieke Universiteit Brabant Center for Economic Research	N 1987	Constructivistische modellen van cognitieveontwikkeling
Poullisse, mw. dr. W.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep voor Toegepaste Taalwetenschap en Methodologie	BM 1988	Meisjescultuur in Nederland 1870-heden: Een internationaal vergelijkend onderzoek naar ontstaan en ontwikkeling van Nederlandse meisjescultuur
Poutré, dr. ir. J.A. la Universiteit Utrecht Vakgroep Informatica	BM 1997	
Prak, dr. M.R. Universiteit Utrecht Vakgroep Geschiedenis	T 1998	Theoretische studie van oppervlakken en adsorptie
Prakken mr. H. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Algemene Rechtstheoretische en Rechtshistorischevakken	N 1991	Moleculair mechanisme van niet-IgE gemedieerde mestcel sensitisatie en degranulatie
Prins, dr. H.H.Th. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Gedragsbiologie	N 1988	Linguïstische markering van tekststructuren
Pruijn, dr. G.J.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Biochemie	GM 2000	Regulatie en functie van de Ras-gereleerde GTPase Rap1 in T lymfocyten
Raa, dr. M.H. ten Katholieke Universiteit Brabant Vakgroep Econometrie	T 1997	De neonatale ontwikkeling van de immunologische geheugenfunctie

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Raaij, dr. M.J. van Universiteit Leiden Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen	T 1993	Een referentiegrammatica van het Bohairisch-Koptisch
	N 2001	
Raaijmakers, dr. J.M. Wageningen Universiteit Departement Plantenwetenschappen		Onderzoek aan gespreide computersystemen
	G 2002	
Raats, dr. J.M.H. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Biochemie		Onttrafeling van de moleculaire basis van pathogeniteit van een plant pathoogeen door proteomics
	N 1994	
	BM 1988	Isolatie, lokalisatie, mechanisme van werking en therapeutische toepassing van een vasculair anticoagulant
Rabelink, dr. A.J. Universiteit Utrecht Vakgroep Nefrologie		
	T 1987	
Raijmakers, mw. dr. M.E.J. Universiteit van Amsterdam Faculteit der Maatschappij- en Gedragwetenschappen		Tweedimensionaal quantum gas
	T 1989	
Ras, mw. dr. M.E.P. de Universiteit van Amsterdam Vakgroep Sociologie en Geschiedenis		Perceptieve technologie van elektronen-optische beeldweergave systemen
	BM 2002	
Ravenek, dr. W. Vrije Universiteit Amsterdam Afdeling Theoretische Chemie		De visie der participanten op hun geschiedenis: een structurele analyse van de 16e eeuwse titels (titulos) van de Quiché-Maya's van Guatemala
	N 1991	
Redegeld, dr. F.A.M. Universiteit Utrecht Vakgroep Biomedische Farmacie		Effecten van veroudering op cognitieve controle
	G 1992	
		De betekenis van fosforylering van de Cdx2 activeringsdomein voor

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
		groei en differentiatie van de darm
Redeker, mw. dr. G. Katholieke Universiteit Brabant Werkverband Tekstwetenschap	T 1989	De rol van neuronale synchronisatie voor de visuele perceptie
Reedquist, dr. K.A. Universiteit Utrecht Laboratorium voor Physiologische Chemie	G 2001	T-cel reactiviteit tegen het 38kDa beta-cel antigeen; de rol in de pathogenese van type 1 (insuline-afhankelijke) diabetes mellitus
Rees, mw. dr. E.P. van Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Celbiologie	BM 1988	De religieuze pedagogiek in de bedelorden (ca. 1220-1400): De vorming van een pastorale persoonlijkheid
Reintges, dr. C.H. Universiteit Leiden Vakgroep Talen en Culturen van het Nabije Oosten	BM 1987	Elektronische devices op een nano-schaal
Renese, dr. R. van Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Informatica	GM 1987	Regulatie van prothr-genexpressie en biosynthese en afgifte van TRH
Rep, dr. M. Universiteit van Amsterdam Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica	G 1998	Ischemische preconditionering: farmakologische karakterisering bij de mens in vivo
Reutelingsperger, dr. C.P.M. Universiteit Maastricht Vakgroep Biochemie	N 1999	
Reynolds, dr. M.W. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Experimentele Fysica	G 1992	De maatschappelijke voorwaarden voor een coherente samenhang tussen technologische transformaties en sociaal-institutionele aanpassingen
Ridder, dr. H. de Technische Universiteit Eindhoven	G 2002	Evaluatie van diverse theorieën voor

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Instituut voor Perceptie Onderzoek		het transport van opgeloste stoffen op veldschaal
Ridder, dr. R.J.M. de Universiteit Utrecht Vakgroep Culturele Antropologie	BM 1987	Verklaring van dynamiek verschijnselen op populatie-niveau op basis van fysiologische en ethologische mechanismen op individu-niveau
Ridderinkhof, dr. K.R. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Ontwikkelingspsychologie	BM 1996	met behulp van gestructureerde populatie-modellen
Rings, dr. E.H.H.M. Rijksuniversiteit Groningen Faculteit der Medische Wetenschappen	N 1992	Moleculaire biologie van helminthen, in het bijzonder in verband met de resistentie tegen chemotherapeutica
Roelfsema, dr. P.R. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Medische Fysica	T 1995	Speltheorie, relevantie en betekenis
Roep, dr. B.O. Universiteit Leiden Vakgroep Hematologie	N 2001	Numerieke breukmechanica voor composiete materialen
Roest, dr. B. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Geschiedenis	G 2001	Inzicht in self-focusing van lasers met behulp van amplitude vergelijkingen
Rogge, dr. S. Technische Universiteit Delft Faculteit Technische Natuurwetenschappen	BM 1993 G 1991	Lange termijn-ontwikkelingen in tri-bale samenlevingen in West-Europa gedurende het eerste millennium voor Christus
Rondeel, dr. J.M.M. Erasmus Universiteit Rotterdam Vakgroep Endocrinologie en Voortplanting	T 1992	Emotieregulatie en mentale representatie van sociale relaties bij paniekstoornis met Agorafobie
Rongen, dr. G.A.P.J.M.		Culture and Politics in the Roman and Byzantine Near East: Methodological studies in the interaction of Jews, Christians and Pagans in

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Katholieke Universiteit Nijmegen Faculteit der Medische Wetenschappen	N 1987 N 1989	Roman Palestine during the first six centuries of the common era Rurale diversificatie in Azië
Roobeek, mw. prof. dr. A.J.M. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Bedrijfseconomie	G 1992	Veranderingen in machtsrelaties en bewustzijn op het Filippijnse platteland
Rooij, dr. ir. G.H. de Landbouwniversiteit Wageningen Vakgroep Waterhuishouding	N 1998 N 1989	Patronen van popularisering: uitgeversstrategieën en populaire literatuur in Nederland 1600-1900
Roos, dr. A.M. de Universiteit van Amsterdam Vakgroep Fundamentele en Toegepaste Oecologie	N 1999 G 1995	Het effect van veranderende neuronale en neurohumorale regulatie op de dunne darm motoriek, passage en absorptie van nutriënten en de relatie met gastrointestinale symptomen
Roos, mw. dr. M.H. Universiteit Utrecht Vakgroep Infectieziekten en Immunologie	GM 1999	Ionen- en radicalentransport bij snelle plasmadepositie De ontwikkeling van oog-hand coördinatie bij jonge kinderen
Rooy, dr.ing. R.A.M. van Universiteit van Amsterdam Faculteit Geesteswetenschappen	GM 1999	Vormen van sociale aanpassing; kosten en baten in oeco-ethologische context in verband gebracht met fysiologische correlaten en stress
Rots, dr. ir. J.G. Technische Universiteit Delft Vakgroep Mechanica en Constructies	BM 1993	Voorspelling van het biologische gedrag van prostaatumoren gebaseerd op studies aan het Dunning prostaatkankermodel
Rottschäfer, mw. Dr. V. Universiteit Leiden Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen	N 1988	Preventie van de ontwikkeling van astma bij kinderen met een familiale belasting voor astma
Roymans, dr. N.G.A.M.	GM	belasting voor astma

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Universiteit van Amsterdam Vakgroep Pre- en Protohistorie	1992	Supramoleculaire beheersing van micro- en macroscopische orde in oligomeren en polymeren op basis van acetyleen
Ruiter, mw. dr. C. de Universiteit van Amsterdam Vakgroep Klinische Psychologie	G 1990	
Rutgers, dr. L.V. Universiteit Utrecht Vakgroep Nieuwe Testament	GM 1987	Neurale, hormonale en metabole interacties op verschillende organisatie-niveaus in het autonome zenuwstelsel
	T 1989	Structuur en dynamica van copolymeren aan grensvlakken
Rutten, dr. M.A.F. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Zuid- en Zuid-Oost Azië	T 1993	Het fonologie-fonetiek interface in spraakproductie
Rutten, mw. dr. R.A. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Zuid- en Zuidoost Azië	N 1990	Manipulatietechnologie voor biomoleculen
Salman, dr. J.L. Universiteit Utrecht Faculteit der Letteren	N 1988	Numerieke en experimentele materiaalkunde van beton
Sansom, dr. M. Universiteit Utrecht Faculteit Geneeskunde	N 1993	Bio-moleculaire respons op ladingsoverdracht en energiedepositie-processen
	GM 2001	
Sanden, dr. ir. M.C.M. van de Technische Universiteit Eindhoven Vakgroep Deeltjesfysica	N 1996	Architectuur en publiek. Het ontstaan van een Nederlandse architectonische cultuur in Europees perspectief, 1680-1840
	G 1989	
Savelsbergh, dr. G.J.P.		

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen - GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Psychologie	BM 1997	Signaaltransductie in de pars intermedia van lagere vertebraten: functie en regulatie van calciumkanalen
Schaik, dr. C.P. van Universiteit Utrecht Vakgroep Vergelijkende Fysiologie	N 2001	Opioïde receptor heterogeniteit in het centraal zenuwstelsel
Schalken, dr. J.A. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Urologie	N 1987	Toepassing van chemische sensor-actuator systemen voor de ontwikkeling van biosensoren met een verbeterde lange termijn stabiliteit
Schayck, dr. C.P. van Universiteit Maastricht Vakgroep Huisartsgeneeskunde	GM 1998	Bepaling van het aardse zwaartekrachtveld door middel van geavanceerde ruimtetechnieken
Schenning, dr. A.P.H.J. Technische Universiteit Eindhoven Laboratorium voor Organische Chemie	BM 1998	De rol van ontkoppelingseiwit-3 in diabetes mellitus type 2 bij de mens
Scheurink, dr. A.J.W. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Dierfysiologie	GM 1987	Niet-thermische verhitting van atmosferen van zon en sterren door magnetische activiteit
Scheutjens, dr. ir. J.M.H.M. (†) Landbouwuniversiteit Wageningen Vakgroep Fysische en Kolloïdchemie	BM 1999	De historische fonologie van het Brits Keltisch op basis van het Indo-europese bestanddeel van de Britse woordenschat
Schiller, dr. N.O. Universiteit Maastricht Faculteit Psychologie	N 2000	
Schins, dr. J.M. Universiteit Twente Vakgroep Technische Optica	BM 1999	Stabiliteit van gehydrogeneerd amorf silicium in meerlaags photo-voltasche elementen.
Schlangen, dr. ir. H.E.J.G. Technische Universiteit Delft Vakgroep Mechanica en Constructies	BM 2000	Tweede generatie Franse-Joodse schrijvers over de Shoah en joodse identiteit
	T	Ontwikkelen van een diermodel voor glaucoom

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Schlathölter, dr. T. Rijksuniversiteit Groningen Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen	1999 T 1997	Studies naar de effecten van voedingsinterventies op het cardio-vasculaire risicoprofiel, geassocieerd met een abdominale vetverdeling
Schmidt, dr. F.H. Vrije Universiteit Amsterdam Faculteit der Letteren	N 2000	De opkomst van moderne hulpmiddelen in het huishouden en hun mogelijke invloed op het gezinsleven in Nederland tussen 1850-1970
Schoenmakers, dr. T.J.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Experimentele Dierkunde	T 1991	Scheepsmacht, zeemacht en wereldmacht. De oorsprong van het Hollandse mirakel, 1350-1650
Schoffelmeer, dr. A.N.M. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Farmacologie	N 1996	Structuur-analyse van het eiwit-complex replicatie factor C-geïnduceerde ladingsproces van het ringvormig eiwit betrokken bij dna replicatie en herstel
Schoot, dr. B.H. van der Universiteit Twente Afdeling der Elektrotechniek	BM 1992	De syntactische, semantische en pragmatische implicaties van de uitdrukking van grammaticale relaties
Schrama, dr. ir. E.J.O. Technische Universiteit Delft Vakgroep Fysische en Mathematische Geodesie	GM 1993	Voorbij Tree-Bank annotaties: Desambiguering middels distributieve similariteit-gebaseerde performance modellen
Schrauwen, dr. P. Universiteit Maastricht Faculteit der Gezondheidswetenschappen	G 2002	De anatomie en pathofysiologie van de humane oculaire motiliteit
Schrijver, dr. C.J. Universiteit Utrecht Sterrenkundig Instituut	N 1990 G 1997	Klinische identificatie van het elec-trofysiologisch substraat van kamertachycardiën na een door-gemaakt hartinfact ter begeleiding
Schrijver, dr. P.C.H. Universiteit Leiden		

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Vakgroep Vergelijkende Taalwetenschappen	G 1995	van cathe-terablatie
Schropp, dr. R.E.I. Universiteit Utrecht	GM 1999	Synthese van oligosaccharide fragmenten gerelateerd aan hyaluronan
Vakgroep Atoom- en Grenslaag-fysica	1999	Elektromagnetische methoden in het tijddomein voor de geofysische karakterisering van de ondiepe achtergrond
Schulte Nordholt, mw. dr. A.E. Universiteit Leiden Faculteit der Letteren	T 1991	Modellering van biogeochemische processen in ondergrondse estuaria
Schuurmans, dr. R.P. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Oogheelkunde	G 1993	Een nieuw emergentisme
Seidell, dr. ir. J.C. Landbouwniversiteit Wageningen Vakgroep Humane Voeding	BM 2001	Identificatie en moleculaire karakterisering van cellulaire factoren die vereist zijn voor het functioneren van endosomen
BM 1987		
Setten, dr. H. van Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Sociologie Gezin en technologie	BM 1991	De grammatica van de leek. Linguïstische theorie in niet-taalkundig werk in de Oudheid
Sicking, dr. L.H.J. Rijksuniversiteit Leiden Vakgroep Geschiedenis	GM 1991	Numerieke dynamica van brossen materialen
Siegal, dr. G.D. Universiteit Leiden Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen	GM 2002	Theoretisch onderzoek aan exotische kristalstructuren: symmetrie, diffractie en fase-overgangen
Siewierska, mw. dr. A. Universiteit van Amsterdam Instituut voor Algemene Taalwet-	BM 1989	Cis- en trans-werkende regulatoire elementen betrokken bij de expressie van licht-gereguleerde genen in hogere planten

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
schap		Een Joodse encyclopedie uit de
Sima'an, dr. K.	G 1987	dertiende eeuw. Judah ha-Cohens
Universiteit van Amsterdam		kritische analyse van de Aristoteli-
Faculteit der Geesteswetenschappen	G 1988	sche natuurfilosofie
		Klassengroepen, <i>L</i> -reeksen en
		permutatie-modulen
Simonsz, dr. H.J.		
Universiteit van Amsterdam		
Interuniversitair Oogheelkundig Insti-	BM	Massa-extincties in de geologische
tut	1991	geschiedenis in verband met grote
		meteorietinslagen en vulkaanuit-
		barstingen
Sippens Groenewegen, dr. A.	G 1993	Viraal gecodeerde G-eiwit gekop-
Universiteit Utrecht	G 1997	pelde receptoren: nieuwe targets in
Vakgroep Cardiologie		genesmiddelenonderzoek
Slaghek, dr. Th.M.	BM	Dichters in de maatschappij.
Universiteit Utrecht	1990	Japanse hofdichters, (ca. 1150-
Vakgroep Bio-organische Chemie		1467)
Slob, dr. ir. E.C.		
Technische Universiteit Delft	GM	Milieubehoud en economische
Vakgroep Petroleumwinning en Tech-	1989	groei
nische Geofysica		
Slomp, mw. dr. ir. C.P.	BM	
Universiteit Utrecht	1991	Vertrouwen tussen personen en
Faculteit Aardwetenschappen		bedrijven. Effecten van actor- en
		contextkenmerken
Slors, dr. M.V.P.	N 1998	
Katholieke Universiteit Nijmegen		Humane papillomavirus typen ge-
Faculteit Wijsbegeerte		associeerd met carcinomen van de
		luchtwegen: Isolatie, expressie en
		cel-transformatie
Sluijs, dr. P. van der	N 1998	
Universiteit Utrecht		
Vakgroep Celbiologie		Moleculaire mechanismen van de
		Ca ²⁺ -, fosfolipide-afhankelijke
	N 1994	activering van proteïne kinase C
Sluiter mw. dr. I.		

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Griekse Taal- en Letterkunde		Determinanten van arbeidsparticipatie en economische inactiviteit
Sluys, dr. ir. L.J. Technische Universiteit Delft Vakgroep Mechanica en Constructies	BM 1991	Kritische uitgave van de 'Summa super titulis decretalium' van Bernardus de Botone Parmensis
Smaalen, dr. S. van Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Anorganische Chemie	N 1993	Cognitief-energetisch functioneren: een neurometrische benadering
Smeekens, dr. J.C.M. Universiteit Utrecht Vakgroep Moleculaire Celbiologie	BM 1998	Elektrische transporteigenschappen van het tweedimensionale elektro-nengas in Si-mosfets
Smidt van Gelder-Fontaine, mw. dr. Th.A.M. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Semitische Talen	N 2001 T 1999	Kwaliteitsbeheersing voor flexibele fabricage systemen
Smit, dr. B. de Universiteit Leiden Vakgroep Wiskunde	G 1987	Moleculaire karakterisatie van de gastheerspecificiteit in de Rhizobium-plant interactie
Smit, dr. J. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Sedimentaire Geologie	T 1988	Karakterisering van plasmamembraan domeinen in eicellen en onderzoek naar hun functie
Smit, dr. M.J. Vrije Universiteit Amsterdam Faculteit Scheikunde	GM 1997	Asymptotische analyse van stochastische netwerken
Smits, dr. I.B. Universiteit Leiden Vakgroep Talen en Culturen van Japan en Korea		Steekproefopzetten voor het schatten van persoonlijke netwerkparameters
Smulders, dr. J.A.	N 1990	Een atomaire boson laser
		Het intellect en het intelligibele: plaats en functie van de species intelligibilis in de aristotelische traditie

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Katholieke Universiteit Brabant Faculteit Economische Wetenschappen	N 1997	tijdens de Renaissance
Snijders, dr. C.C.P. Universiteit Utrecht Faculteit Sociale Wetenschappen	N 2002 GM	Signaaloverdracht gecontroleerd door de Tcf-1 transcriptie factor tijdens T celontwikkeling
Snijders, dr. P.J.F. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Pathologie	2002	Karakterisering van dna elementen en chromatine componenten die betrokken zijn bij gensilencing in planten
Snoek, mw. dr. G.T. Universiteit Utrecht Vakgroep Biochemie	GM 1990	Fysiologie en toepassing van strikt anaerobe fermentatieve bacteriën
Soest, dr. A.H.O. van Katholieke Universiteit Brabant Vakgroep Econometrie	G 1999	Zelf-ander vergelijkingen: een proces analyse
Soetermeer, mr. F.P.W. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Rechtsgeschiedenis	G 1991	Het belang van foliumzuur, homocysteïne en functioneel gerelateerde genetische factoren in de pathogenese van de cheilo-(palato)-schisis bij de mens
Somsen, mw. dr. R.J.M. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Ontwikkelingspsychologie	BM	Het toetsen voor multivariate
Son, dr. ir. P.C. van Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Technische Natuurkunde	1990	exogeniteit in simultane vergelijkingen: toepassingen op micro-economische modellen
Soons, dr. ir. J.A. Technische Universiteit Eindhoven Vakgroep Produktietechnologie en Automatisering	T 1994	Identificatie van een tumorsuppressoren betrokken bij het ontstaan van baarmoederhalskanker
Spaank, dr. H.P. Universiteit Leiden Vakgroep Moleculaire Plantkunde	GM 1998	Regulatie van genexpressie door heterochromatine
Speksnijder, mw. dr. J.E.	N 1996	Aanpassing van klinische predictieregels naar tijd en plaats

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen - GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Universiteit Utrecht Vakgroep Experimentele Dierkunde		Transcriptie regulatie van de mhc klasse II transactivator (CIITA): de centrale regulator van MHC klasse II
Spieksma, mw. dr. F.M. Universiteit Leiden Vakgroep Toegepaste Wiskunde	G 1995	gemedieerde antigeen presentatie
Spreen, dr. M. Universiteit Maastricht Faculteit der Gezondheidswetenschappen	T 1991	Invloed van het oppervlak op plasma's
Spreeuw, dr. R.J.C. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Experimentele Fysica	N 1990	Poeders in plasma's: fundamentele achtergronden en toepassingen
Spruit, dr. L. Universiteit Utrecht Geschiedenis van de Wijsbegeerte	N 1992	Representatie theorie en spectraal analyse geassocieerd met relativistische integreerbare systemen
Staal, dr. F.J.T. Universiteit Utrecht Vakgroep Immunologie	GM 1994	Robuuste regelaars
Stam, mw. dr. M.E. Vrije Universiteit Amsterdam Faculteit der Biologie	BM 1989	De analyse van duurzaamheids-indicatoren voor verschillende landgebruikssystemen onder diverse agro-ecologische condities en voor verschillende tijd- en ruimteschalen
Sams, dr. ir. A.J.M. Landbouwniversiteit Wageningen Vakgroep Microbiologie	T 1990	Het mechanisme van eiwit-sortering in endosomen
Stapel, dr. D.A. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Sociale Psychologie	N 1990	Gewenste vormen van economische openheid in India
Steegers-Theunissen, mw. dr. R.P.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Obstetrie	G 1991 GM 2000	Infrastructuren, technologische innovatie en wetgeving

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Steel, dr. M.F.J. Katholieke Universiteit Brabant Vakgroep Econometrie	BM 1988	Laserkoelingstechnieken in atomaire botsingsfysica
Steenbergen, dr. R.D.M. Vrije Universiteit Amsterdam Faculteit Geneeskunde	BM 2000	Grensoverschrijdingen: de verkenning van de wereld in drie twaalfde-eeuwse reisverhalen
Steensel, dr. B. van Universiteit van Amsterdam Faculteit der Scheikunde	N 1993	Gebruik van articulatorische kennis in automatische spraakherkenning
Steyerberg, dr. E.W. Erasmus Universiteit Rotterdam Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen	N 1994	Coöperatieve besluitvorming onder onzekerheid
Stoep, mw. dr. N. van der Universiteit Leiden Leids Universitair Medisch Centrum	T 1992	Verdunde magnetische halfgeleiders
Stoffels, dr. ir. E. Technische Universiteit Eindhoven Faculteit Technische Natuurkunde	GM 1993	Individuele en temporele structuur in zinnen en teksten
Stoffels, dr. ir. W.W. Technische Universiteit Eindhoven Vakgroep Deeltjesfysica	N 1997	Moleculaire basis van aritmieën gebaseerd op natriumkanalen dysfunctie
Stokman, dr. J.V. Universiteit van Amsterdam Faculteit der Wiskunde, Informatica, Natuurkunde en Sterrenkunde	T 1993	Fundamentele aspecten van het immunotherapeutisch gebruik van monoclonale antistoffen
Stoorvogel, dr. A.A. Technische Universiteit Eindhoven Vakgroep Technische Wiskunde	BM 2001	Karakterisatie van de ontwikkeling van Leydig cellen
	BM	'Efficiency wage' theorieën en hun consequenties voor de optimale vormgeving van instituties op de arbeidsmarkt

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Stoorvogel, dr. ir. J.J. Landbouwniversiteit Wageningen Vakgroep Bodemkunde en Geologie	2001	Beslissingsmodellen voor reservedelen management en retourlogistiek
	N 1988	
Stoorvogel, dr. W. Universiteit Utrecht Vakgroep Celbiologie	BM 2000	Regulatie van genexpressie in Sertoli-cellen van de rat door follikel-stimulerend hormoon en testosteron
Storm, dr. S.Th.H. Erasmus Universiteit Rotterdam Vakgroep Ontwikkelingsprogrammering	BM 1987	Principegestuurd automatisch ontleden
Stout, mw. mr. dr. H.D. Technische Universiteit Delft Faculteit Techniek, Bestuur en Management	GM 1999	<i>De Quaestiones super libros De generatione et corruptione</i> van Marsilius van Inghen (1340-1396)
Straten, dr. P. van der Universiteit Utrecht Vakgroep Atoom- en Grenslaagfysica	T 1997	Moleculaire en functionele karakterisering van Mycobacterium leprae antigenen, en hun betekenis voor immuniteit en/of immunopathologie
Strijbosch, mw. dr. C.B.M. Universiteit Utrecht Vakgroep Nederlandse Taal- en Letterkunde	BM 2001	Chrysippus' Peri pathôn: Reconstructie en interpretatie
	G 1988	4QSapiental Work A en de Hebreuws-Aramese wijsheidstraditie
Strik, dr. W.A.J. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Taal en Spraak	GM 2001	Mechanismen die betrokken zijn bij het ontstaan van leververvetting
Suijs, dr. J.P.M. Katholieke Universiteit Brabant Faculteit Economische Wetenschappen	BM 1993	Wederkerigheid van ondersteuning binnen het relatienetwerk van ouderen
Swagten, dr. ir. H.J.M. Technische Universiteit Eindhoven	BM	

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Vakgroep Vaste Stof	1991	Regulatie van apicale chloride kanalen in epitheliale darmcellen
Swart, mw. dr. H.E. de Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Nederlands	GM 1995	Kosmische muonen in de L3 detector van cern
Tan, dr. H.L. Universiteit van Amsterdam Faculteit der Geneeskunde	N 1995	De kernfysica van 'vreemde' ster-materie
Tax, dr. W.J.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Afdeling Nierziekten	N 1995	
Teerds, mw. dr. K.J. Universiteit Utrecht Vakgroep Functionele Morfologie	N 1991	Studie van neuronale interacties in de basale ganglia met behulp van simultane extracellulaire recordings en microdialyse in vrijbewegende ratten
Teulings, dr. C.N. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Micro-Economie	N 1987	Regulatie van genexpressie in humane cellen: Interacties tussen transcriptie-factoren bij initiatie door rna polymerase II
Teunter, dr. R.H. Erasmus Universiteit Rotterdam Faculteit der Economische Wetenschappen	BM 2002	Spectroscopie aan vaste stoffen en vaste stof oppervlakken met behulp van zachte Röntgen-straling
Themmen, dr. ir. A.P.N. Erasmus Universiteit Rotterdam Vakgroep Biochemie	GM 1993	Mechanismen van exogene anti-geen-verwerking voor de inductie van mhc-klasse I-gerestricteerde T cel responsen
Thiersch, dr. G. Katholieke Universiteit Brabant Werkverband Grammaticamodellen	N 1994	
Thijssen, dr. J.M.M.H. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Geschiedenis van de Antieke	N 1988	Het nabije heelal als laboratorium voor de evolutie van melkwegstelsels

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
en Middeleeuwse Wijsbegeerte		Twee-dimensionale wervels in scheerstromingen: dynamica en chao- tische menging
Thole, dr. J.E.R. Universiteit Leiden Vakgroep Medische Microbiologie	G 1995	Fonologie en morfologie van het Nederlands
	N 2000	
Tieleman, dr. T.L. Universiteit Utrecht Vakgroep Geschiedenis van de Filosofie	G 1996	Fundamentele reacties bij de toepas- sing van steenkool
Tigchelaar, dr. E.J.C. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Jodendom en Christendom	GM 1987	De invloed van de nieuwsmedia op politieke attitudes: een multi- metho-dologische studie naar 'Agen- da-setting', 'Priming' en 'Framingef- fecten'
Tijburg, mw. dr. L.B.M. Universiteit Utrecht Vakgroep Veterinaire Basis-weten- schappen	BM 1989	Laserkoeling van helium t.b.v. een studie van chaos in hoogaangeslagen heliumatomen
Tilburg, dr. Th.G. van Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Methoden en Technieken	G 1995	Binding en transport van cytotoxi- sche verbindingen door LmrA, het prokaryote analogon van het humane multidrugtransport-systeem MDR1
Tilly, dr. B.C. Erasmus Universiteit Rotterdam Vakgroep Biochemie	GM 1999	Aktivatie en repressie van trans-crip- tie tijdens de embryogenese
Timmermans, dr. C.W.J.P. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Experimentele Hoge-ener- gie fysica	T 1987	Wanneer verschillen verschil maken: de effecten van interdependentie op het functioneren van multidiscipli- naire teams in de tijd
Timmermans, dr. R.G.E. Rijksuniversiteit Groningen Kernfysisch Versneller Instituut Groningen	N 1997	Cognitieve architectuur en dynamica van connectionistische netwerken
Timmermans, mw. dr. W. Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Farmaceutische Chemie en Farmacognosie	BM	

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

Naam & Werkadres

Jaar Titel Onderzoeksproject

Timmers, dr. H.Th.M.
Universiteit Utrecht
Laboratorium Fysiologische Chemie

2000 Aspecten van Sumerische literaire genres: een onderzoek naar de poëtische, cognitieve en educatieve functie van een aantal tekstgroepen uit de standaard-Sumerische letterkunde
BM
1999

Tjeng, dr. ir. L.H.
Rijksuniversiteit Groningen
Vakgroep Vaste Stoffysica

N 1992 De transformatie van een politieke cultuur. Politieke talen en conceptuele veranderingen in de republiek in de periode 1780-1795

Toes, dr. R.E.M.
Rijksuniversiteit Leiden
Vakgroep Hematologie

BM
1997 De regulatie van groeifactoren in normale en leukemische cellen

Tolstoy, mw. dr. E.
Rijksuniversiteit Groningen
Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen

Integratie van de vis-methode in fluxgeoriënteerde asynchrone aandrijvingen voor tractietoe-pas-singen
BM
1994

Trieling, dr. ir. R.R.
Technische Universiteit Eindhoven
Faculteit Technische Natuurkunde

N 1993 Object/traject in een antropologie van de kunst, aboriginal artefacten, globalisering en culturele identiteit

Trommelen, mw. dr. M.T.G.
Universiteit Utrecht
Onderzoeksinstituut voor Taal en Spraak

GM
1990 Processing, assemblage en functie van ribosomale RNA in de gist *Saccharomyces cerevisiae*

Tromp, dr. P.J.J.
Universiteit van Amsterdam
Vakgroep Chemische Technologie

Modale logica's voor dynamische structuren
BM
1996

Valkenburg, mw. dr. P.M.
Universiteit van Amsterdam
Vakgroep Communicatiewetenschap

N 1994 Ontwikkeling van multilevel oplosmethoden in het kader van computational mechanics

Vassen, dr. W.
Vrije Universiteit Amsterdam
Vakgroep Sterrenkunde en Atoomfysica

T
1993 Hormonaal gereguleerde 'second messenger operated calcium channels' (SMOC's): signaaltrans-

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

*Naam & Werkadres**Jaar Titel Onderzoeksproject*

Veen, dr. ir. H.W. van
Rijksuniversiteit Groningen
Vakgroep Microbiologie

N 1995 ductie in ionentransportcellen

N 2001 Kwalitatieve theorie van oneindig dimensionale dynamische systemen

Veenstra, dr. G.J.C.
Katholieke Universiteit Nijmegen
Faculteit der Natuurwetenschappen,
Wiskunde en Informatica

N 1987 Transities van staan naar lopen bij zuigelingen

Vegt, dr. G.S. van der
Rijksuniversiteit Groningen
Faculteit der Psychologische, Pedagogische en Sociologische Wetenschappen

G 1992 Een onderzoek naar de expressie en fosforylering van het groei-geassocieerde eiwit B-50 (GAP43) gedurende het proces van synapsvorming in het perifere en centrale zenuwstelsel

Velde, dr. F. van de
Universiteit Leiden
Vakgroep Psychologische Functie-leer en Theoretische Psychologie

BM
1994 Betrouwbare model reductie (en regeling): Een integrale benadering

Veldhuis, dr. N.C.
Rijksuniversiteit Groningen
Afdeling Talen en Culturen van het Midden-Oosten

BM
1987 Kinetiek van enzymatische en fotochemische reacties in omgekeerde micellen

GM
1992 Tibetaanse literatuur over Sanskrit grammatica

Velema, dr. W.R.E.
Universiteit van Amsterdam
Vakgroep Culturele Studies

G 1998 De economie van verkeerscongestie en congestieheffingen in dynamische multiple-klasse verkeers-netwerken

Vellenga, dr. E.
Rijksuniversiteit Groningen
Vakgroep Inwendige Geneeskunde

T
1989 Activatiemechanismen in humane granulocyten

Veltman, dr. ir. A.
Technische Universiteit Eindhoven
Vakgroep Elektromechanica en Vermogenselektronica

BM
1992 Regulatie van intestinale vetabsorptie als nieuwe therapeutische strategie ter verhoging van de uitscheiding van toxische hydrofobe stoffen uit het

Venbrux, dr. H.J.M.

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Culturele en Sociale Antropologie	GM 1988	lichaam Quantumdynamica van ijkvelden, strings en gravitatie
Venema, dr. J. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Biochemie en Moleculaire Biologie	T 1990	Krachten en symmetrieën bij zeer hoge energie
Venema, dr. Y. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Informatica	BM 1992	Seismische beeldvorming gebaseerd op meervoudige reflexies
Venner, dr. ir. C.H. Universiteit Twente Vakgroep Technische Mechanica en Tribologie	BM 1990	Het modelleren van internationale handel, economische groei en technologische verandering in een evolutionaire context
Verbost, dr. P.M. Katholieke Universiteit Nijmegen Vakgroep Experimentele Dierkunde	T 1996	Uiteenrafelen van visuele bewegingskanalen: op zoek naar recalibratiemechanismen
Verduyn Lunel, dr. S.M. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Wiskunde	BM 2001	Modellering van tijddomein seismische golven in continue gelaagde media
Vereijken, mw. dr. E.M.J. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Bewegingsagogiek	G 1992	De functie van cytomegalovirus genen die coderen voor homologen van chemokine receptoren en chemokines
Verhaagen, dr. J. Universiteit Utrecht Vakgroep Farmacologie	N 1993	De endotheelcel glycocalyx en de functie van bloedvaten
Verhaegen, dr. ir. M.H.G. Technische Universiteit Delft Vakgroep Netwerktheorie	T 1998	Zware fermionen en supergeleiding
Verhaert, dr. ir. R.M.D. Landbouwwuniversiteit Wageningen	BM 1989	Determinanten en consequenties van sarcopenia: de rol van hormo-

G: Geesteswetenschappen - BM: Biomedische Wetenschappen - T: Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - N: Natuurwetenschappen

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Vakgroep Biochemie en Moleculaire Fysica	BM 1991	nale factoren en lichamelijke activiteit
Verhagen, dr. P.C. Universiteit Leiden Vakgroep Indische en Iraanse talen	GM 1995	Mechanisme en preventie van door ioniserende stralen geïnduceerde veranderingen in speekselklierweefsel
Verhoef, dr. E.T. Vrije Universiteit Amsterdam Faculteit der Economische Wetenschappen en Econometrie	N 1996	Stochastische geheeltallige programmering
Verhoeven, dr. A.J. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Experimentele en Klinische Immunologie	T 1998	Kwantitatieve analyse van meerdimensionale data sets
Verkade, dr. H.J. Rijksuniversiteit Groningen Faculteit der Medische Wetenschappen	BM 1993	Atherosclerose en apoptose; de rol van p53 en cd951 Analyse van de Akkadische epische poëzie
Verlinde, dr. E.P. Universiteit Utrecht Vakgroep Theoretische Natuurkunde	N 1988	Gesloten, gekruiste en radiale structuren van persoonlijke netwerken; context, condities en consequenties
Verlinde, dr. H.L. Universiteit van Amsterdam Vakgroep Theoretische Fysica	BM 2002	Genereren van cytotoxische T-lymfocyten tegen leukemie- of lymfoomspecifieke sequenties
Verschuur, dr. ir. D.J. Technische Universiteit Delft Vakgroep Akoestiek en Seismiek	G 1990	De regulering van de expressie van neuropeptide-genen en dopamine receptorgenen in striatale neuronen in de rat
Verspagen, dr. H.H.G. Universiteit Maastricht Vakgroep Algemene Economie		Computationale modellering van syntactische processen bij taalperceptie en -productie
Verstraten, dr. F.A.J.		

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

Naam & Werkadres

Jaar Titel Onderzoeksproject

Universiteit Utrecht

Vakgroep Vergelijkende Fysiologie
Verweij, dr. ir. M.D.
Technische Universiteit Delft
Vakgroep Elektromagnetisme

Vink, dr. C.
Universiteit Maastricht
Faculteit der Geneeskunde

Vink, dr. H.
Universiteit van Amsterdam
Faculteit der Geneeskunde

Visser, dr. A. de
Universiteit van Amsterdam
Natuurkundig Laboratorium

Visser, mw. dr. ir. M.
Vrije Universiteit Amsterdam
Faculteit der Geneeskunde

Vissink, dr. A.
Rijksuniversiteit Groningen
Vakgroep Radiobiologie

Vlerk, dr. M.H. van der
Rijksuniversiteit Groningen
Faculteit Economische Wetenschappen

Vliet, dr. ir. L.J. van
Technische Universiteit Delft
Vakgroep Fysische Informatica

Vlijmen, dr. B.J.M. van
Universiteit Leiden
Faculteit Geneeskunde

Vogelzang, mw. dr. M.E.

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

Reactiedynamica van waterstofatomen aan diamantoppervlakken

Optische botsingen van laser-gexciteerde edelgasatomen

De moleculaire basis van signaaltransductie in het centrale zenuwstelsel

Een genetische en enzymologische studie naar de factoren betrokken bij de regulatie van de intracellulaire redoxbalans in gist

Functionele diversiteit van osteoclastpopulaties

Taal-specifieke processen in gesproken woordherkenning

Bestudering van structuur en moleculaire interacties van signaaltransductie eiwitten met behulp van multi-dimensionale nmr spectroscopie

In vivo nmr-spectroscopie van de energiestofwisseling van vertebraten onder invloed van beperkte zuurstofbeschikbaarheid en metabole, respiratoire e/o omgevingsverzuring

Het Archaisch votiefdepot van

<i>Naam & Werkadres</i>	<i>Jaar</i>	<i>Titel Onderzoeksproject</i>
Rijksuniversiteit Groningen Vakgroep Semitische Talen en Culturen Völker, mw. dr. B. Universiteit Utrecht Faculteit Sociale Wetenschappen		Satricum, archeologische en gods- dienst-historische interpretaties Extraflorale nectar in een tri-trofische context
Voogt, dr. P.J. Universiteit Leiden Vakgroep Hematologie		De architectuurtheorie van J.J. Oud
Voorn, dr. P. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Anatomie en Embryologie		Generalisatie van keuzetheorieën
Vosse, dr. Ir. Th.G. Universiteit Leiden Vakgroep Functieer en Theoreti- sche Psychologie		Regulatie van auto-immuun anti-li- chamen en immunoglobuline isoty- pen bij patiënten met glomerulone- fritis
Vrakking, dr. ir. M.J.J. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Fysische en Theoretische Chemie		De Casus Codicis van Guillelmus de Cabriano
Vredenbregt, dr. ir. E.J.D. Technische Universiteit Eindhoven Vakgroep Deeltjesfysica		Angstreacties van kinderen op ge- welddadig televisienieuws
Vreugdenhil, dr. E. Vrije Universiteit Amsterdam Vakgroep Biochemie		Drie-dimensionale akoestische beeldvorming met toepassingen in de akoestische microscopie, medi- sche echo-diagnostiek en seismische exploratie
Vries, dr. S. de Universiteit van Amsterdam Afdeling Moleculaire Biologie		Combinatorische aspecten van oplos- bare modellen

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

Vries, dr. ir. T.J. de
Universiteit van Amsterdam
Faculteit der Tandheelkunde

Geneesmiddel-geïnduceerd verlies
van cel-cel en cel-extracellulaire
matrix interacties: implicaties voor
apoptose

Vroomen, dr. J.H.M.
Katholieke Universiteit Brabant
Vakgroep Psychologie

Cholesterol biosynthese in de mens
en de relatie met erfelijke ziektes
gekaracteriseerd door hypocholes-
terolemia

Vuister, dr. G.W.
Universiteit Utrecht
Vakgroep nmr spectroscopie

Studie van massaverlies en evolutie
van snel roterende Be-sterren, en
van lage massa post-AGB-sterren

Waarde, dr. A. van
Universiteit Leiden
Vakgroep Organische Chemie

Experimentele autoimmuun en
cephalomyelitis als model voor
de studie van de immuunmodu-
latie van pathogene T cellen door
middel van T cel epitooanalogen:
karakterisatie, predictie en verge-
lijking van peptidenanalogen en
eiwitanalogen

Waarsenburg, dr. D.J.
Universiteit van Amsterdam
Vakgroep Mediterrane Archeologie

De moleculaire basis en biologi-
sche consequentie van erfelijke
dna-herstel syndromen

Wäckers, dr. F.L.
Wageningen Universiteit en
Research Centrum
Departement Plantenwetenschappen

Natuurkunde van mesoscopische
systemen, i.h.b. quantum ballistisch
elektron transport in supergeleider-
halfgeleider systemen

Wagenaar, dr. C.
Rijksuniversiteit Groningen
Vakgroep Kunst- en Architectuur

Modellering van het ontstaan en
van stabiliteit van samenwerking

Wakker, dr. P.P.
Katholieke Universiteit Nijmegen
Vakgroep Mathematische Psychologie

Wall Bake, dr. A.W.L. van den
Universiteit Leiden
Vakgroep Nierziekten

Degeneratie en regeneratie van
trabeculaire bot: een biomecha-
nische studie

Naam & Werkadres

Jaar Titel Onderzoeksproject

Wallinga, dr. mr. T.
Vrije Universiteit Amsterdam
Vakgroep Algemene Rechtstheoretische en Rechtshistorische vakken

De vorming van melkwegstelsels en hun evolutie tot de huidige toestand

Particle Image Velocimetry als meettechniek voor turbulente stromingen

Walma van der Molen, dr. J.H.
Universiteit Leiden
Faculteit Sociale Wetenschappen

De vorming van structuur in het heelal

Wapenaar, dr. ir. C.P.A.
Technische Universiteit Delft
Vakgroep Seismiek en Akoestiek

Controle van microbiële morfologie: nieuwe regulatoren van celdeling

Warnaar, dr. S.O.
Universiteit van Amsterdam
Instituut voor Theoretische Fysica

Functietheorie van meer complexe veranderlijken ('Complex analysis')

Water, dr. B. van de
Universiteit Leiden
Interfacultaire Afdeling Bio-Farmaceutische Wetenschappen

De rol van Morisco-geleerden in het religieus-culturele leven in de Magrib gedurende de eerste helft van de zeventiende eeuw

Waterham, dr. H.R.
Universiteit van Amsterdam
Faculteit Geneeskunde

Differentiële regulatie van il-4 en il-5 gen-expressie in humane Th 1 en Th 2 cellen

Waters, dr. L.B.F.M.
Universiteit van Amsterdam
Vakgroep Sterrenkunde

De relatie tussen micro- en macro-circulatie van het hart en de consequenties ervan voor massatransport en aanverwante regelprocessen

Wauben, mw. dr. M.H.M.
Universiteit Utrecht
Vakgroep Infectieziekten & Immunologie

De neuropsychologie en neurobiologie van selectieve aandacht en taalverwerking

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

Weeda, dr. G.
Erasmus Universiteit Rotterdam
Vakgroep Celbiologie en Genetica

Wees, dr. ir. B.J. van
Universiteit Leiden
Vakgroep Technische Fysica

Weesie, dr. J.
Universiteit Utrecht
Vakgroep Empirisch-Theoretische
Sociologie

Weinans, dr. ir. H.H.
Katholieke Universiteit Nijmegen
Vakgroep Orthopaedie

Werf, dr. P. van der
Universiteit Leiden
Vakgroep Sterrenkunde

Westerweel, dr. ir. J.
Technische Universiteit Delft
Vakgroep Stromingsleer

Weygaert, dr. M.A.M. van de
Rijksuniversiteit Groningen
Vakgroep Sterrenkunde

Wezel, dr. G.P. van
Universiteit Leiden
Faculteit der Wiskunde en Natuurwe-
tenschappen

Wiegerinck, dr. J.J.O.O.
Universiteit van Amsterdam

De interpretatie van ellipsen: psy-
cholinguïstische studies

Het bestuderen van polymerisatie-
reactoren

Mechanisme en functie van oscille-
rende second messenger systemen

Levensloop, tijd-ruimte gedrag en
dynamische ruimtelijke systemen:
aanzetten tot een geïntegreerde
dynamische ruimtelijk-economi-
sche theorie voor de woningmarkt

Beheersing van de inbouw van
verontreinigingen, met name van
zware metalen en fosfaat, in afval-
gips
Regulatie van groei en differenti-
atie van primitieve, normale en
leuke-mische hemotopoietische
cellen; rol van het BCR-ABL onco-
gen

Herstel na experimentele bescha-
diging van hersenweefsel; de bete-
kenis van ACTH-achtige peptiden

Metastabiele He-atoom diffractie
als innovatieve techniek voor in-
situ groei studies: morfologie en
magnetisme van dunne metaaloxo-
dische films

Genomic onderzoek naar het wer-
kingsmechanismen van bacteriële
twee-component signaaltransductie
systemen

Naam & Werkadres

Jaar Titel Onderzoeksproject

Mathematisch Instituut

Wiegers, dr. G.A.
Universiteit Leiden
Vakgroep Godsdienstgeschiedenis
en Vergelijkende Godsdienstwetenschappen

Verantwoording en kritiek van het
funderingsdenken in de hedendaagse
filosofie

De theorie van sterk gecorreleerde
fermionen

Wierenga, dr. E.A.
Universiteit van Amsterdam
Vakgroep Celbiologie en Histologie

Mesoscopische ladingsdichtheids-
golven

Wieringa, dr. ir. P.A.
Technische Universiteit Delft
Vakgroep Meet- en Regeltechniek

Effecten van vrije radicalen (in het
bijzonder porfyriene radicalen) op
biologische systemen

Wijers, dr. A.A.
Rijksuniversiteit Groningen
Vakgroep Psychologie

Afferente controle van de flocculus
cerebelli: Signaalgeleiding door
klimvezels

Wijnen, dr. F.N.K.
Universiteit Utrecht
Vakgroep Linguïstiek

Groepsvorming in sociale netwerken:
de introductie van cognitieve en sto-
chastische elementen in actorgeori-
enteerde dynamische modellen van
netwerk-evolutie

Wijngaarden, dr. ir. R.J.
Universiteit Twente
Vakgroep Proceskunde

Structureel geologische modelle-
ring van tektonische deformatie en
sedimentaire bekkenontwikkeling in
gebergte systemen

Willems, dr. P.H.G.M.
Katholieke Universiteit Nijmegen
Vakgroep Biochemie

Nieuwe electrochemische eigen-
schappen van nanokristallijne mate-
rialen ten behoeve van herlaadbare
Li-ionbatterijen

Wissen, dr. L.J.G. van
Vrije Universiteit Amsterdam
Vakgroep Ruimtelijke Economie

Identificatie van genen betrokken bij
atherosclerose die in de endotheel cel

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -

GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

Naam & Werkadres

Jaar Titel Onderzoeksproject

Witkamp, dr. ir. G.J.
Technische Universiteit Delft
Vakgroep Chemische Technologie
Wognum, dr. A.W.
Erasmus Universiteit Rotterdam
Vakgroep Hematologie

tot expressie komen

Functionele analyse van late baculovirus genen: constructie van een 'minimal virus' en een optimale expressievector

Wolterink, dr. G.
Universiteit Utrecht
Vakgroep Farmacologie

Genetische analyse van cel-cel signaal interactie gedurende organogenese in zoogdieren

Wormeester, dr. ir. H.
Universiteit Twente
Vakgroep Toegepast onderzoek der Materie

Tempel- en huisritueel in het Digambara Jainisme

Wösten, dr. M.M.S.M.
Universiteit Utrecht
Faculteit Diergeneeskunde

Woudenberg dr. R. van
Vrije Universiteit Amsterdam
Vakgroep Wijsbegeerte

Zaanan, dr. J.
Universiteit Leiden
Vakgroep Theoretische Natuurkunde

Zant, dr. ir. H.S.J. van der
Technische Universiteit Delft
Vakgroep Vaste Stof

Zee, mw. dr. J. van der
Universiteit Leiden
Vakgroep Medische Biochemie

Zeeuw, dr. Ch.I. de
Erasmus Universiteit Rotterdam

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen - **GM:** Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen

Naam & Werkadres

Jaar Titel Onderzoeksproject

Vakgroep Anatomie

Zeggelink, mw. dr. Ir. E.P.H.
Rijksuniversiteit Groningen
Vakgroep Statistiek en Meettheorie

Zoetemeijer, mw. dr. B.P.
Vrije Universiteit Amsterdam
Vakgroep Sedimentaire geologie

Zomeren, mw. dr. A.A. van
Technische Universiteit Delft
Vakgroep Anorganische Chemie en
Materiaalkunde

Zonneveld, dr. A.J. van
Universiteit van Amsterdam
Vakgroep Moleculaire Biologie

Zuidema, dr. D.
Landbouwniversiteit Wageningen
Vakgroep Virologie

Zuniga, mw. Dr. A.
Universiteit Utrecht
Faculteit Biologie

Zydenbos, dr. R.J.
Universiteit Utrecht
Vakgroep Oosterse Talen en Cultu-
ren

Naam & Werkadres

Jaar Titel Onderzoeksproject

G: Geesteswetenschappen - **BM:** Biomedische Wetenschappen - **T:** Technische wetenschappen -
GM: Gedrags- en Maatschappijwetenschappen - **N:** Natuurwetenschappen