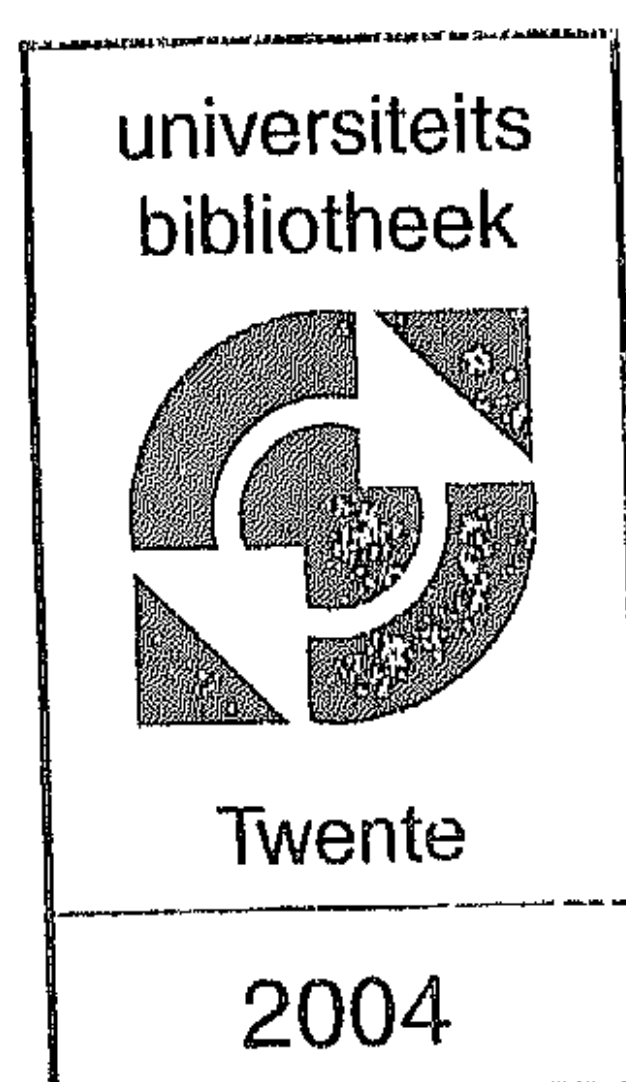


Verbonden kanalen

Een laboratorium op een chip

MR
605
a 323



Inaugurele rede
uitgesproken ter gelegenheid van de aanvaarding
van het ambt van hoogleraar
Geminiaturiseerde (Bio)Chemische Analyse Systemen,
aan de Faculteit der Elektrotechniek van de Universiteit
Twente
op
donderdag 27 mei 1999
door

Albert van den Berg



It's better to travel than to arrive

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren,

Welkom op mijn oratie ter gelegenheid van de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Geminiaturiseerde (Bio)chemische Analyse Systemen bij de faculteit Elektrotechniek. Het is een bijzonder hoogleraarschap, en wel in verschillende opzichten. In de eerste plaats betreft het een zogenaamde nulbenoeming, dat wil zeggen het hoogleraarschap is van buiten aangeboden aan de faculteit. Het tweede bijzondere is dat het hoogleraarschap aangeboden is door de onderzoeksschool MESA, of eigenlijk tegenwoordig MESA⁺, en niet zoals gebruikelijk door een bedrijf of instelling van buiten de universiteit. In de derde plaats bijzonder omdat het een 0.1 aanstelling betreft. Aangezien ik ondanks deze kleine aanstelling toch voor 100% als hoogleraar werkzaam ben, wil ik graag in plaats van 4.5 minuten de volledige 45 minuten gebruiken om u mijn ideeën over historie, relevantie, onderzoek en onderwijs van dit vakgebied te schetsen.

De titel van mijn oratie is “Verbonden kanalen”. Ik wil hiermee aangeven welke grote mogelijkheden er zijn bij het doen van onderzoek grenzend aan drie vakgebieden en drie faculteiten. Daarnaast spelen kanalen, en dan met name zeer kleine kanalen voor transport van minieme hoeveelheden vloeistof, een grote rol in mijn onderzoeksgebied. Ik zal op beide aspecten uitgebreid ingaan. Omdat de titel van mijn leerstoel bij weinigen onder u een duidelijke associatie zal opwekken, heb ik mijn oratie de ondertitel “Een laboratorium op een chip” gegeven. Ik ga er van uit dat dit u nu, of in ieder geval na mijn rede, meer zegt. Naast de eerder genoemde aspecten van het vakgebied wil ik deze gelegenheid graag gebruiken om enkele opmerkingen over de rol van “trekkers” van onderzoeksoriëntaties, zoals deze binnen de onderzoeksschool MESA⁺ bestaan, te plaatsen. Maar laat ik beginnen met een beschrijving van de inhoud en geschiedenis van het vakgebied.

Historie

In den beginne waren er sensoren. Dit geldt in het bijzonder voor de Universiteit Twente waar prof. Bergveld reeds in 1970¹, bijna dertig jaar geleden, de ISFET, een silicium chip waarmee de zuurgraad van vloeistoffen gemeten kan worden, uitvond. De ontdekking van de ISFET luidde een tijdperk in waarin een veelheid aan miniatuursensoren voor chemische en biochemische parameters werd onderzocht en ontwikkeld. Aan deze universiteit werden bij de onderzoeksgroepen van prof. Bergveld en prof. Reinhoudt internationale successen geboekt met de ontwikkeling van vele nieuwe (bio)chemische sensoren op basis van de ISFET. Internationale congressen als Eurosensors, Transducers, Biosensors en Chemical Sensors werden opgestart en veel onderzoekers droegen bij aan onderzoek op dit vakgebied. Zelf heb ik hier ook een bescheiden bijdrage aan mogen leveren: eerst tijdens mijn promotieonderzoek, uitgevoerd bij de vakgroepen Biosensoren onder leiding van Piet Bergveld, en Organische Chemie onder leiding van David Reinhoudt (ook toen al: *verbonden kanalen!*) waar ik aan de ontwikkeling van de CHEMFET, een microsensor gevoelig voor verschillende typen ionen, heb gewerkt. Daarna tijdens mijn post-doc in Zwitserland bij het CSEM en de Universiteit van Neuchâtel, waar ik onder andere een “traditionele” microsensor voor de bepaling van actief chloor in drinkwater heb ontwikkeld op basis van silicium microtechnologie². Doel van deze sensor is om met minder chloor een goede waterkwaliteit te kunnen garanderen. Van deze sensorprobe zijn er intussen zo’n 5000 verkocht en geïnstalleerd voor het monitoren van drinkwater in verschillende Franse steden, hetgeen een redelijk succes mag heten. De voornaamste drijfveer om met microtechnologie (bio)chemische sensoren te maken was de verwachting dat hierdoor de reproduceerbaarheid en duurzaamheid van de sensor ten opzichte van klassiek gefabriceerde sensoren sterk vergroot zou worden, terwijl de prijs sterk gereduceerd zou zijn. Hoewel de genoemde voordelen grotendeels uit zijn gekomen, werden de grote marktverwachtingen voor chemische microsensors die er in de jaren ’80 en ’90 leefden slechts een enkele keer waargemaakt; alleen de glucosesensor en enkele types gassensoren (voor de detectie van giftige

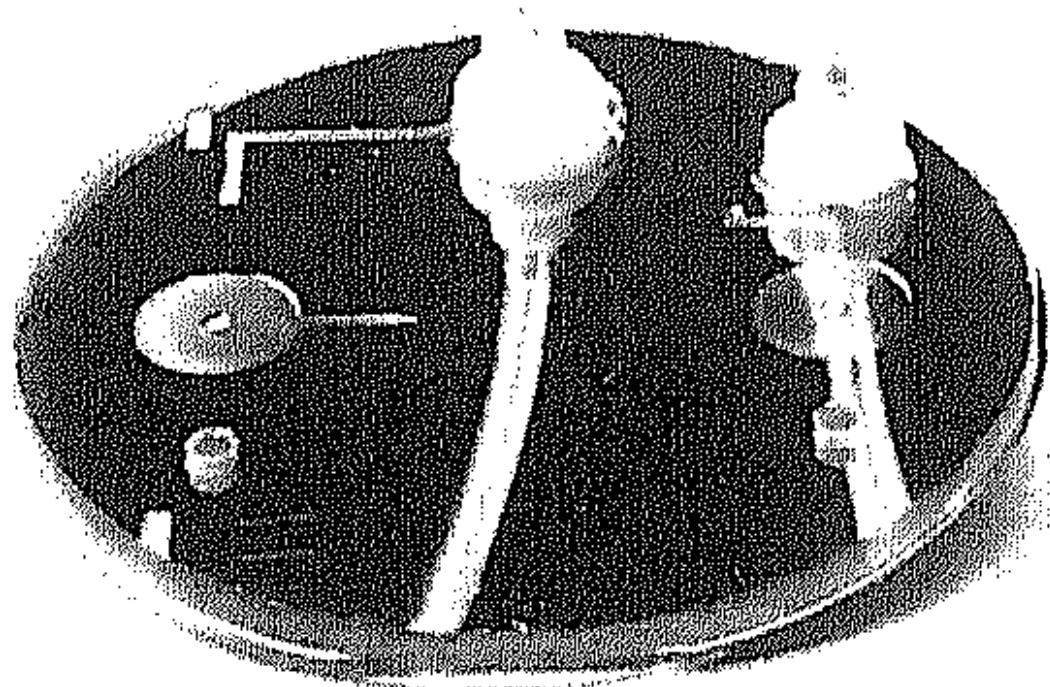
(koolmonoxide) en explosieve (methaan) gassen) zijn uiteindelijk commerciële successen geworden. Eén van de redenen hiervoor is naar mijn mening dat er bijna uitsluitend een “technology-push” effect aanwezig was, terwijl er te weinig naar de marktbehoefte (“market-pull”) werd gekeken. Daarnaast werden technologische en *engineering* problemen die optreden bij commercialisatie van een produkt ernstig onderschat, terwijl het maken van een functioneel prototype relatief eenvoudig en leuk was. Al teveel lieten onderzoekers zien wat voor moois er gemaakt kon worden in plaats zich te richten op reële problemen, dus werd die ene *killer-app* dan ook niet gevonden.

Naast de hiervoor genoemde “Twentse school” voor (bio)-chemische sensoren was er een tweede gebied waarop deze universiteit zich in een zeer vroeg stadium manifesteerde: de micromechanica en microfabricage in silicium. In dit vakgebied, reeds in begin 70-er jaren *avant-la-lettre* door Feynman³ voorspeld als zeer veelbelovend, worden zeer kleine driedimensionale structuren in silicium schijven gerealiseerd die allerlei functies kunnen uitoefenen: meten van fysische parameters (druk, temperatuur, versnelling, kracht, etc.), genereren van (hoge) temperatuur, kracht of verplaatsing, of uitsluitend het hebben van een zeer exacte driedimensionale vorm (cilinder, piramide, etc.). Met name de integratie van dergelijke structuren met elektronica heeft recentelijk geleid tot geavanceerde producten als miniatuur spuitmonden voor inktjet printers, arrays van microspiegels voor videoprojectie en versnellingsopnemers voor de activering van airbags in auto's. Dit vakgebied wordt met twee verschillende namen aangeduid: in Europa over het algemeen met Micro System Technology (MST), in Noord Amerika met MEMS (Micro Elektromechanische Systemen). De voordelen van MST of MEMS boven conventionele systemen zijn bijvoorbeeld een veel kleiner energieverbruik, nieuwe mechanismen, uitgebreidere functionaliteit, maar het voornaamste winstpunt is de grote snelheid (bijvoorbeeld tientallen kilohertz voor de schakelsnelheden van microspiegels, tot 1 Megahertz voor de spuitmond van micro-druppeltjes).

Eén tak van sport werd binnen het MEMS/MST gebied aan deze

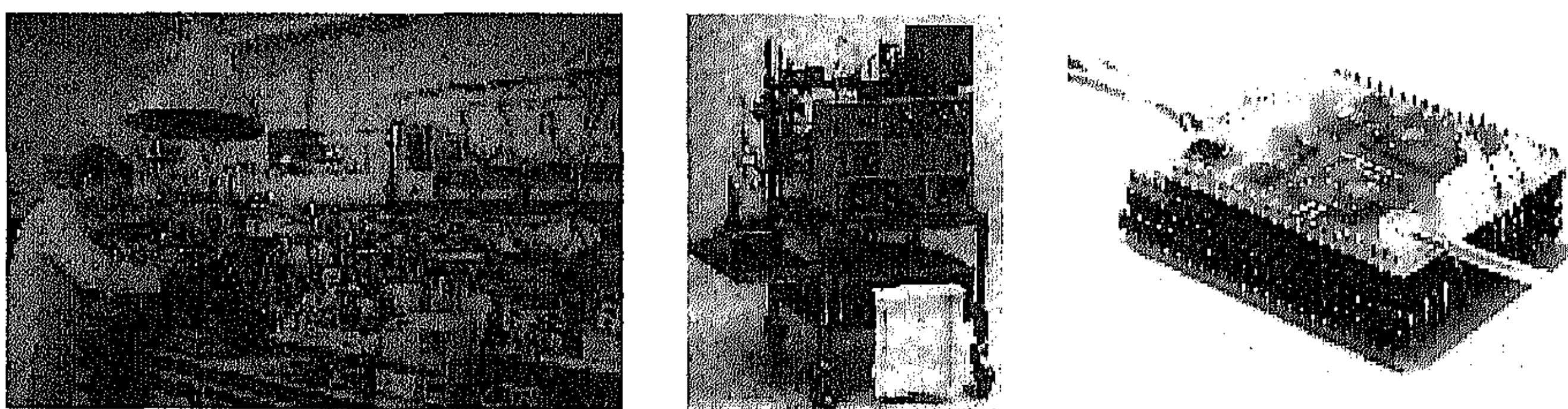
Universiteit al snel uitgebreid beoefend, namelijk het gebruiken van dergelijke micromechanische structuren voor de manipulatie van vloeistoffen. Dit uitte zich reeds in 1989 in de eerste micropomp gerealiseerd in silicium⁴ (zie figuur 1), en werd later gevolgd door diverse andere miniatuur componenten zoals kleppen, mixers, filters etc. Het gebied van de micromechanica kende een wat later gestarte, maar stormachtiger verlopende ontwikkeling dan dat van de chemische sensoren. De intussen internationaal befaamde MEMS conferentie, mede opgestart door prof. em. Fluitman van MESA, beleefde dit jaar intussen zijn 13^e editie met meer dan 500 deelnemers. Ook de Europese pendant hiervan, Micromachine Europe (MME) is gestart door MESA. In analogie met het gebied van de (bio)chemische sensoren heeft de UT (of eigenlijk: MESA) ook op het gebied van MST een uitstekende internationale reputatie. De analogie met (bio)chemische sensoren voor de commercialisatie van dergelijke zogenaamde MEMS of MST producten gaat duidelijk minder op. Een aantal microdevices (accellerometer, druksensor, inktjet spuitmond) is reeds een groot succes, terwijl de verwachtingen voor nieuwe producten hooggespannen zijn: zo plant IBM op korte termijn met een nieuwe harddisc-drive van 300 MB ter grootte van een luciferdoosje op de markt te komen, waarin een micromechanisch bewogen leeskop zit. Van dit product zullen er volgens de planning jaarlijks meer dan 100 miljoen worden verkocht! Toch moet ook worden toegegeven dat bijvoorbeeld van de zo'n tien jaar geleden gepresenteerde spectaculair ogende micromotoren (nog steeds) vrijwel geen toepassingen bekend zijn.

De twee hiervoor geschetste ontwikkelingen op de gebieden van (bio)chemische sensoren en de micromechanica zijn essentieel geweest voor de geboorte van het door mij beoefende vakgebied, dat van de geminiaturiseerde chemische laboratoria. De oorsprong hiervan ligt bij het bedrijf Ciba Geigy, alwaar wijlen prof. Widmer reeds in de tachtiger jaren het zogenaamde Total Analysis System (TAS) concept introduceerde. In dit concept zijn alle componenten voor een chemische meting in één compact instrument samengevoegd, zoals geïllustreerd in figuur 2. Zo'n instrument is dan zo klein dat het naar de plaats van de meting kan worden



Figuur 1. Eerste in Twente vervaardigde, silicium micropomp.

vervoerd, in plaats van het transporteren een monster naar het instrument. Eind tachtiger jaren was Andreas Manz de eerste die inzag welke kansen er lagen om de silicium microtechnologie te gebruiken om deze TAS te miniaturiseren, en dit was het begin van het onderzoeksveld μ TAS⁵: Micro Totaal Analyse Systemen. In dit misschien wat ongelukkig gekozen, maar intussen internationaal geaccepteerde begrip staat het woord “Totaal” niet voor het feit dat “alles” wordt gemeten, maar dat het een “totaal” systeem is, waarin alle voor de meting benodigde componenten samengebouwd zijn. Overigens wordt in de Verenigde Staten veelal het begrip “Lab-on-a-chip”, dat naar mijn idee de lading nog iets beter dekt, omdat microreactoren hier ook onder vallen, gebruikt voor precies hetzelfde gebied. *What's in a name* zullen we maar zeggen.



Figuur 2. Van lab-analyse via Totaal Analyse Systeem naar Micro Totaal Analyse Systeem

Overigens gebied de eerlijkheid hier melding te maken van twee geïsoleerde eerdere publicaties van wat je “premature” μ TAS systemen zou kunnen noemen: de welbekende miniatuur gaschromatograaf op een chip (of eigenlijk een hele wafer) van Steve Terry et al.⁶, en de microtitrator van Bart van der Schoot en Piet Bergveld⁷. Beide publicaties hebben gemeen dat er geen trend mee op gang kwam, maar dat het onderwerp wel exact binnen het μ TAS gebied viel.

Bij de in Zwitserland geïnitieerde ontwikkelingen, hadden zowel Widmer als Manz een achtergrond in de analytische chemie, en dit maakte dat zij ook keken naar de miniaturisering van klassieke scheidingsmethoden als chromatografie en elektroforese. Dit zijn methodes waarin de verschillende componenten aanwezig in een monster van elkaar gescheiden worden en afzonderlijk worden getetecteerd. Met name het gebied van de elektroforese bleek enorme voordelen te ondervinden bij verregaande miniaturisatie: de uitgevoerde metingen worden ofwel beter uitgevoerd ofwel sneller uitgevoerd met dezelfde precisie. Dit laatste aspect blijkt met name van groot belang bij de analyse van DNA fragmenten, een onderwerp dat de laatste jaren een enorme belangstelling heeft. Dit feit, meer nog dan nieuwe mogelijkheden die door samenbouw van mechanische componenten en sensoren tot een complex meetsysteem mogelijk worden, heeft tot de recente explosieve groei van onderzoek op dit gebied geleid.

Bij de onderzoeksschool MESA, tegenwoordig MESA⁺, is in een vroeg stadium, namelijk al in 1993, het belang van het onderzoek naar dergelijke laboratoria op chips erkend, hetgeen wordt geïllustreerd door de start van de strategische onderzoeksoriëntatie μ TAS in dat jaar. Een belangrijke drijvende kracht hiervoor vormde de reeds aanwezige expertise in deelaspecten van μ TAS, namelijk de (bio)chemische microsensoren en de micromechanica. Daarnaast was (en is) de zeer goed geoutilleerde en nog beter functionerende cleanroom faciliteit (MESALab) een belangrijke troef van het MESA instituut. Deze factoren samen maakten een succesvolle en in zekere zin vliegende start in dit onderzoeksgebied mogelijk. In 1994 organiseerde MESA de eerste internationale conferen-

tie μ TAS '94, met rond 150 deelnemers. Deze bijeenkomst heeft intussen twee succesvolle vervolgen gehad in Basel en Banff. Bij de laatste conferentie waren meer dan 400 deelnemers aanwezig (waarvan meer dan 150 uit de industrie), ter illustratie van de grote internationale aandacht voor dit gebied. Volgend jaar mei hopen we op μ TAS 2000 hier in Twente dit aantal te kunnen evenaren. Een andere, mogelijk nog significantere indicator voor de internationale belangstelling is het toenemend aantal artikelen dat in internationaal toonaangevende bladen als Science⁸ en Nature⁹ aan dit onderwerp is gewijd. De toenemende belangstelling voor het gebied μ TAS lijkt parallel te lopen aan een wat tanende aandacht voor "conventionele" sensorconferenties als Eurosensors en Chemical Sensors, die beide reeds meer dan 10 jaar bestaan. Ik durf de stelling hier te pomen dat er een soort standaard levenscyclus van rond de 10-15 jaar bestaat voor dergelijke onderwerpen. *Du moment* dat er zich een bestendige stagnatie of zelfs teruggang in de deelnemersaantallen van conferentieseries aandient is het dan ook goed de *scope* van de conferentie te herzien: een uiting van de natuurlijke dynamiek van de wetenschap.

Samenvattend durf ik te stellen dat de Universiteit Twente in een pril stadium in drie snel opkomende onderzoeksgebieden een belangrijke rol heeft gespeeld: de (bio)chemische sensoren, de micromechanica en μ TAS. Alledrie genoemde gebieden worden bij de faculteit Elektrotechniek beoefend. In dit verband wil ik enige woorden wijden aan het aspect van de multidisciplinariteit. Modern onderzoek speelt zich naar mijn idee steeds minder af binnen één vakgebied. Natuurlijk zijn diepgravende monodisciplinaire experts onontbeerlijk, maar tegenwoordig wordt meerwaarde juist verkregen door elementen uit verschillende vakgebieden te combineren. Ik ben me er zeer van bewust dat iedere zichzelf respecterende onderzoeker deze multidisciplinariteit dan ook voor ten minste een deel van zijn onderzoeksgebied zal claimen. Voor de bovengenoemde drie gebieden, de (bio)chemische sensoren, de micromechanica en μ TAS, ligt het echter anders: daar is multidisciplinariteit een *conditio sine qua non*. Dit maakt dan ook dat er bij de vakgroep Biosensoren biochemici en farmaceuten, bij micromechanica werktuigbouwers en fysici en bij μ TAS

analytisch chemici en fysici rondlopen, en dat allemaal binnen de faculteit Elektrotechniek. Deze multidisciplinariteit brengt ook het overbruggen van cultuurverschillen tussen afzonderlijke disciplines, ofwel het verbinden van de verschillende kanalen, met zich mee. Soms gaat dit makkelijk, soms zijn er ingesleten gewoontes die enige aanpassing behoeven. Het meest opvallende is dat er vaak al zeer veel te winnen valt op een basaal nivo; ik noem hierbij een elektronische en/of fysische meetopstelling bij chemische groepen of kennis van oplosmiddelen en polymeren bij elektronische en fysische groepen.

Met de eerder genoemde grote internationale aandacht voor het μ TAS gebied kom ik op het volgende onderwerp van mijn oratie, namelijk de relevantie van het vakgebied.

Relevantie

In het voorafgaande sprak ik over het gebrek aan succesvolle commerciële realisaties van chemische sensoren. Naar mijn idee is één van de voornaamste oorzaken hiervoor het ontbreken van een voldoende grote markt die de voor de ontwikkeling benodigde investeringen rechtvaardigt. In het geval van μ TAS ligt dit geheel anders. In een recent rapport van het gereputeerde Amerikaanse onderzoeksbureau “Lehman Brothers”¹⁰ wordt een marktevaluatie van “biochips” gegeven, de naam die in dit rapport voor μ TAS devices wordt gebruikt. Voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen (*drugs discovery*) wordt een wereldmarkt van 3 miljard dollar per jaar voorzien voor deze biochips, terwijl voor de zogenaamde klinische diagnostiek (*clinical diagnostics*) zelfs een marktvolume van 20 miljard dollar per jaar wordt voorzien. Zelfs wanneer we rekening houden met een tendens tot overdrijven zijn dit toch marktvolumes die de grootte van sensormarkten met een factor 10 tot 100 overtreffen. Ik wil u van beide toepassingsgebieden voorbeelden schetsen.

Bij het onderzoek naar nieuwe stoffen (moleculen) voor medicijnen wordt tegenwoordig onder andere de zogenaamde “brute force” methode gevolgd. Hierbij wordt een zeer groot aantal enigszins verschillende moleculen in minieme hoeveelheden getest (“gescreend”) op hun werkzaamheid. Uit het resultaat van deze tests worden conclusies getrokken met betrekking tot de ideale bouw van het uiteindelijk voor het medicijn te gebruiken molecuul. Voor het genereren en testen van de hiervoor gebruikte vele tienduizenden moleculen zijn kleine chemische systemen nodig, die snel, en op massief parallelle wijze, stoffen genereren en testen. De relevantie hiervan is dat de snelheid van de ontwikkeling van nieuwe medicijnen vergroot wordt en dat het risico dat een bepaalde optimaal werkzame stof zonder bijwerkingen niet gevonden wordt verkleind wordt. Een bijkomend voordeel is dat de ontwikkelingskosten (die voor een succesvol medicijn zo’n 1-2 miljard gulden bedragen) gereduceerd worden.

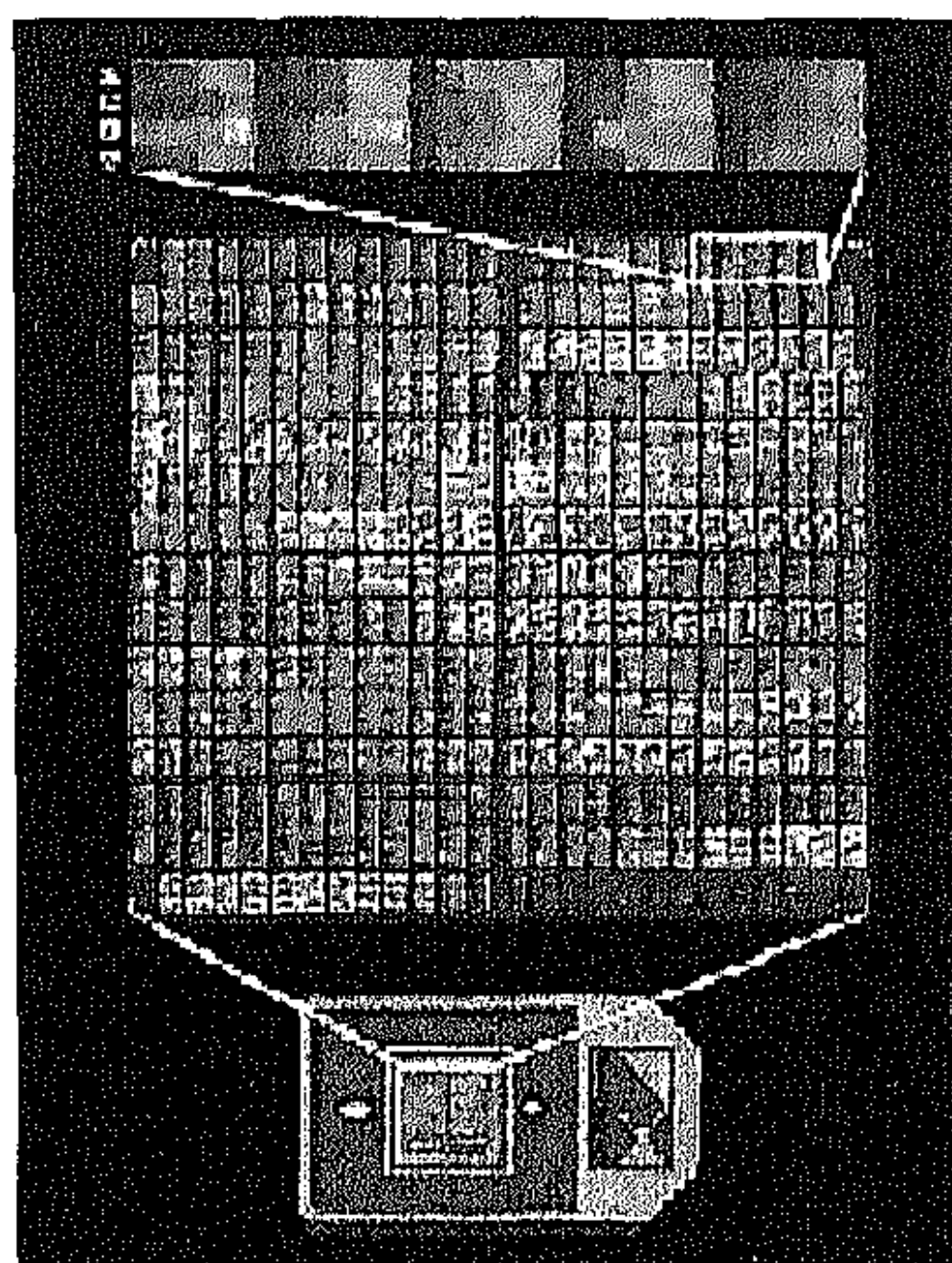
Voor de medische diagnostiek, met name waar het gaat om genetische informatie, is het belang nog groter. Ik zal drie voorbeelden van potentiële toepassingen geven. In de eerste plaats zou men met μ TAS syste-

men kunnen analyseren of het DNA van bepaalde virusdeeltjes in het bloed van patiënten voorkomt. Hierbij kan worden gedacht aan het *Lues spirocheet*, het *HIV virus*, of bijvoorbeeld de bacterie *Escherichia coli*. Microsystemen lenen zich uitstekend om zeer kleine hoeveelheden genetische informatie (zelfs bijvoorbeeld 1 DNA molecuul) eerst in korte tijd tot een meetbare hoeveelheid te vermenigvuldigen in een zogenaamde PCR microreactor, en vervolgens te analyseren.

Een tweede toepassing is het ontwikkelen van *medicijnen op maat*. Van veel medicijnen is bekend dat deze door verschillen in het erfelijke profiel van patiënten slechts in zo'n 25% van alle gevallen volledig effectief zijn. In de farmaceutische industrie wordt gestreefd naar een optimale afstemming van het medicijn op het genetische patroon van de patient. Het is hiervoor dus van groot belang om bij de keuze voor een bepaald medicijn bij patiënten snel het voor het desbetreffende medicijn relevante stuk DNA te kunnen analyseren. Voor het opsporen van deze genetische variaties kunnen, met behulp van fotolithografische technieken vervaardigde, zogenaamde DNA probe arrays gebruikt worden (zie figuur 4), zoals ontwikkeld door de Amerikaanse firma Affymetrix¹¹. Een fluorescente kleurreactie geeft aan aan welke van de 65000 probe-DNA fragmenten een match met het target-DNA plaats heeft gevonden.

Een derde toepassing van deze microchips voor DNA analyse is het detecteren van aan ziektes gelieerde genetische afwijkingen. Zo zouden bijvoorbeeld erfelijke vormen van kanker of hart- en vaatziekten in een vroeg, en mogelijk nog behandelbaar, stadium kunnen worden opgespoord. Hier dringt zich echter wel meteen de ethische vraag op of het acceptabel is om ziektes op te sporen waar op dat moment (nog) geen bevredigende behandeling voor bestaat.

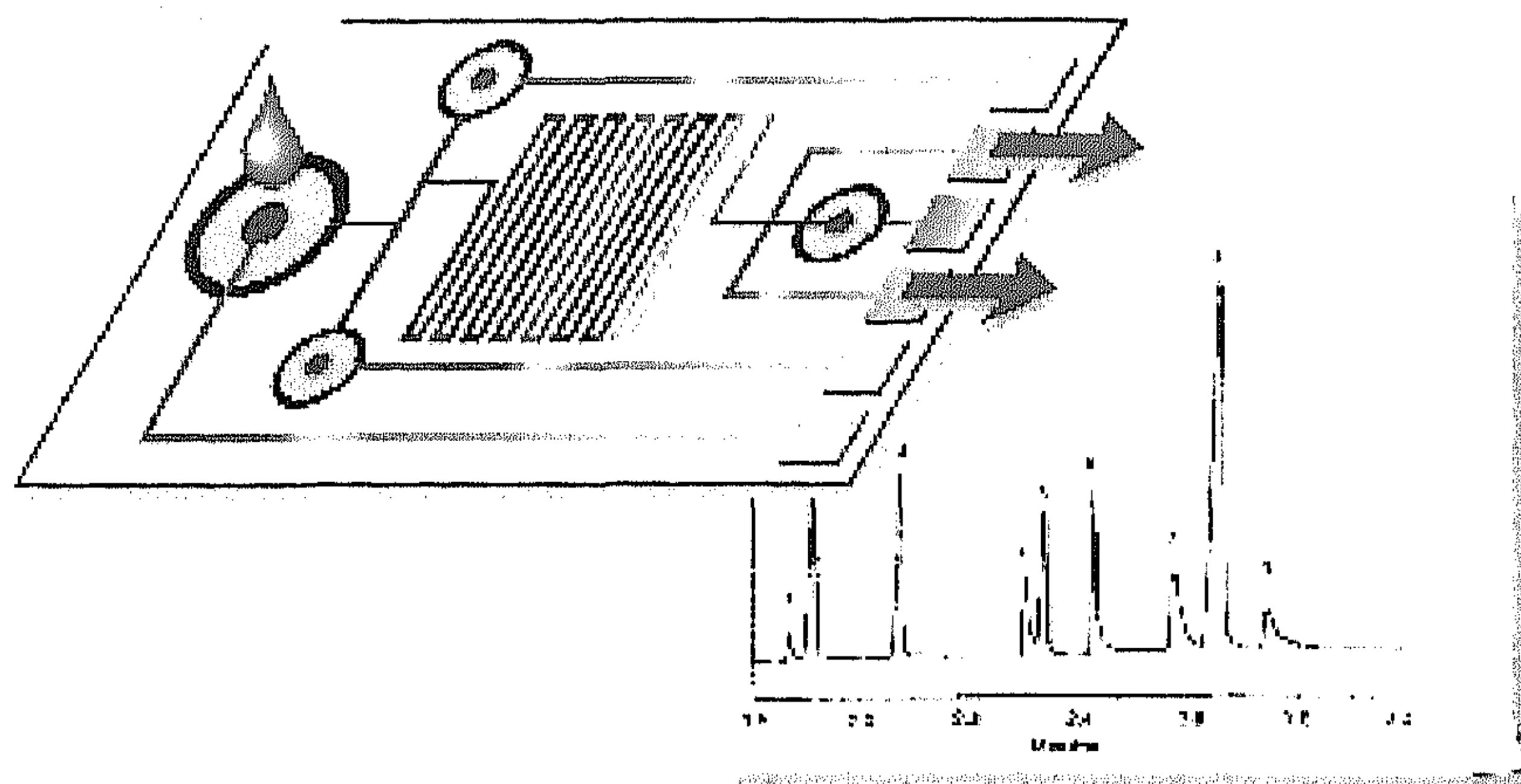
Afgezien van het enorme scala aan mogelijkheden op het gebied van genetische analyse, waaraan op dit moment met name in de Verenigde Staten met veel energie wordt gewerkt, bieden μ TAS systemen ook mogelijkheden voor eenvoudiger analyses. Zo zijn we op dit moment een project aan het voorbereiden waarin we een wegwerpchip ontwikkelen voor de snelle bepaling van lithium in het bloed van manisch depressieve



Figuur 4. DNA probe array zoals gecommercialiseerd door de firma Affymetrix. Per chip worden tot 65000 verschillende 8-baseparen lange DNA sequenties geïmmobiliseerd

patienten onder behandeling van lithium als stemmingsstabilisator. Hierbij is het van belang om de lithium concentratie in het bloed binnen betrekkelijk nauwe grenzen te regelen. Met microtechnologie is het mogelijk om enerzijds een snelle en voldoende nauwkeurige meting uit te voeren, en anderzijds een betrekkelijk goedkoop en wegwerp device (*disposable*) te maken.

Het ligt voor de hand bij dit soort toepassingen de meting te koppelen aan automatische dosering met een geïmplantéerd microdoseersysteem. Dit aspect wordt door ons onderzocht in een ander project dat we samen met Medtronic, één van de leidende bedrijven op het gebied van implanteerbare doseersystemen, uitvoeren. Essentieel hierbij is dat een dergelijk systeem een minimaal energieverbruik heeft, omdat voor zo'n implantaat een levensduur van 5-7 jaar nagestreefd wordt. Het lage energieverbruik is bij uitstek iets wat met microtechnologie goed gerealiseerd worden kan. Een mogelijke toepassing van geïmplanteerde doseersystemen is bijvoorbeeld de toediening van morfine bij kankerpatiënten. Overigens liggen de problemen bij realisatie van dit type systemen voornamelijk op het gebied van de biocompatibiliteit: in veel gevallen treden afweerreacties op die de lichaamsvreemde chip afstoten.



Figuur 5. Impressie van een microscheidings- en detectie systeem op een wegwerpchip voor quasi on-line bepaling van lithium in bloed.

In alle voorgaande voorbeelden is de medische/farmaceutische industrie de drijvende kracht achter de snelle ontwikkelingen van microtechnologie. Daarnaast zijn er natuurlijk nog talloze andere toepassingsgebieden. Hierbij kan gedacht worden aan draagbare milieumonitoren, dosimeters voor veiligheid (bijvoorbeeld giftige gassen, oplosmiddelen), of on-line analyzers voor procescontrole of analysesystemen in de (bio)chemische industrie. Zo is er in samenwerking met de firma 3T BV gewerkt aan de realisatie van microsystemen voor het analyseren van wasprocessen met als doel het verbeteren van wasmiddelen, waarbij onder andere de enkele jaren geleden aan deze universiteit ontwikkelde CHEMFETs in een multisensor meetsysteem zijn geïntegreerd. Ik ben echter van mening dat de ontwikkeling van dergelijke toepassingen volgt in het kielzog van de eerder genoemde farma-gedreven activiteiten. Men is nu eenmaal eerder geneigd geld te betalen voor de gezondheid dan voor bijvoorbeeld een schonere was of het milieu, hoewel het laatste natuurlijk

ook met de gezondheid te maken heeft!

Ik wil tot slot een laatste gebied noemen waar het toepassingen van *lab-on-a-chip* in ruimere zin, dus inclusief microreactoren, een grote potentie hebben, nl. dat van de combinatorische chemie. Naast de farmaceutische industrie bestaat ook binnen de chemische industrie een toenemende behoefte om een grote verscheidenheid aan chemische reacties te testen bij de synthese van nieuwe moleculen of voor het optimaliseren van een syntheseroute¹². Net als in de farmaceutische industrie gaat het in dit geval om informatie en niet om een productie van stoffen. En het is mijn stellige overtuiging dat als het alleen gaat om informatie het altijd voordelig is naar de kleinst mogelijke eenheid van informatie te streven. Waarom zou je 1 milliliter (ml) van een bepaalde stof synthetiseren als je bijvoorbeeld structurele informatie ook uit 1 picoliter (één miljardste ml) kunt halen? Er zijn grote voordelen aan deze miniaturisering verbonden zoals minder verbruik van chemicaliën, minder risico bij giftige of explosieve stoffen (*who cares* bij enkele picoliters dioxines of TNT?) en nieuwe mogelijkheden voor het uitvoeren van reacties (bijvoorbeeld zeer snelle opwarming/afkoeling, snelle menging en scheiding). En natuurlijk kun je reacties op grote schaal parallel uitvoeren om tot een redelijke productie te komen: *number-up* in plaats van *scale-up*.

Alles overziend kom ik tot de conclusie dat in de huidige informatiemaatschappij, die ingesteld is op het verwerken van veel informatie, er grote behoefte is aan geminiaturiseerde hardware die (bio)chemische informatie genereert (microreactoren) en omzet (analysesystemen). In dat opzicht past het onderwerp μ TAS bij uitstek binnen het door deze universiteit uitgedragen profiel van universiteit voor (hard- en software) informatiewetenschappen.

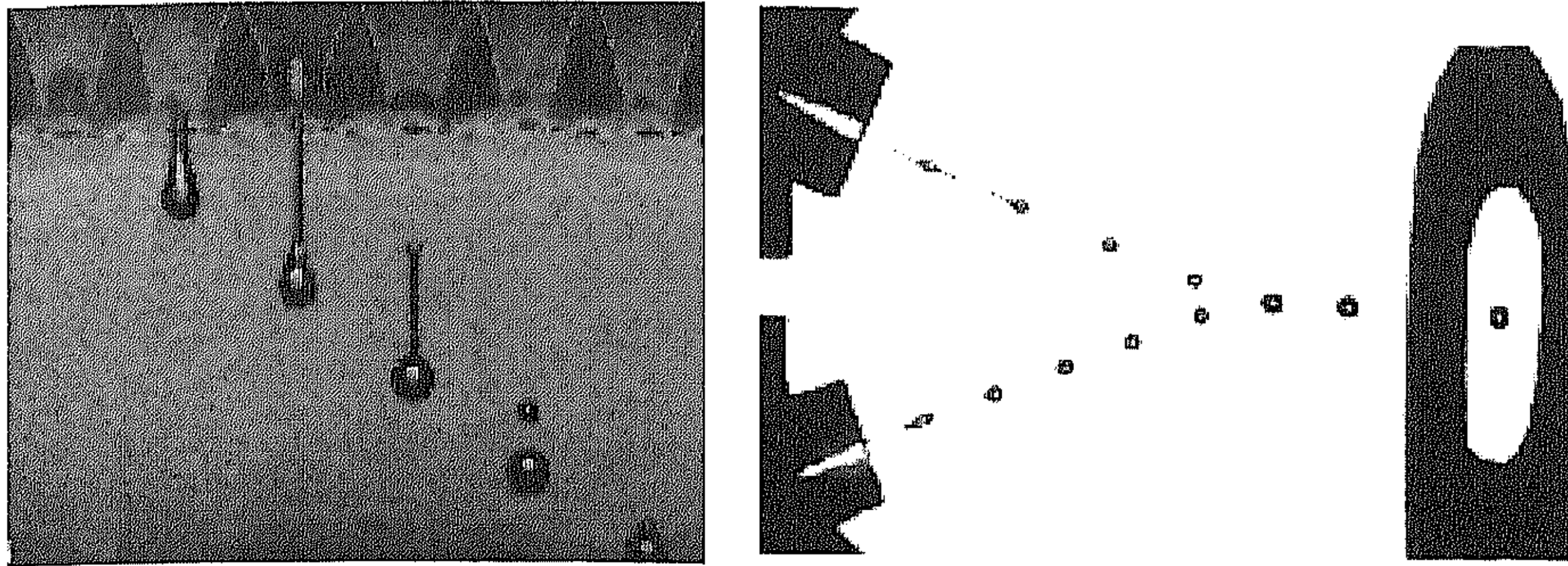
Onderzoek

Het gebied μ TAS bestaat inmiddels alweer zo'n tien jaar, en het vakgebied wordt inmiddels met verschillende namen als *Lab-on-a-Chip* en BioMEMS aangeduid. Zoals hiervoor opgemerkt, is het accent langzaam verschoven van louter gericht op (bio)chemische analyse ("Wat voor

informatie zit er in de vloeistof?") naar het genereren van (bio)chemische informatie middels (bio)chemische reacties in microreactoren. Eigenlijk zijn het dus micro-chemische systemen. De vraag dringt zich op waarom miniaturisering hier zo belangrijk is. Bij het *verkrijgen* van informatie, het analyse stuk dus, is snelheid een belangrijke factor. Bij het verkleinen van meetsystemen neemt in bijna alle gevallen door schaaffecten de snelheid van verschijnselen toe. Keerzijde is dat de hoeveelheid te meten stof sterk afneemt, zodat de gevoeligheid een probleem kan worden. Bij het *genereren* van informatie, het microreactiestuk dus, is snelheid eveneens de belangrijkste troef. Tijdsconstanten gerelateerd aan bijvoorbeeld thermische massa en diffusie van moleculen (nodig voor het mixen van twee chemicaliën) nemen sterk af bij verkleining van het systeem. Er zijn bijvoorbeeld micro-verhittingsdraadjes gerealiseerd die in een gas binnen enkele milliseconden van kamertemperatuur naar 500 °C en weer terug gebracht konden worden. Ook zijn er bijvoorbeeld spuitmonden ontwikkeld voor het afdrukken van kleurenprints die druppeltjes met een volume van 20 picoliter (hiervan gaan er zo'n honderd miljoen in één vingerhoedje!) met een snelheid van 1 miljoen druppeltjes per seconde uitspuwen. In figuur 6 ziet u een illustratie de vorming van dergelijke microdruppels en hoe deze microdruppeltjes door het oog van een naald gespoten worden.

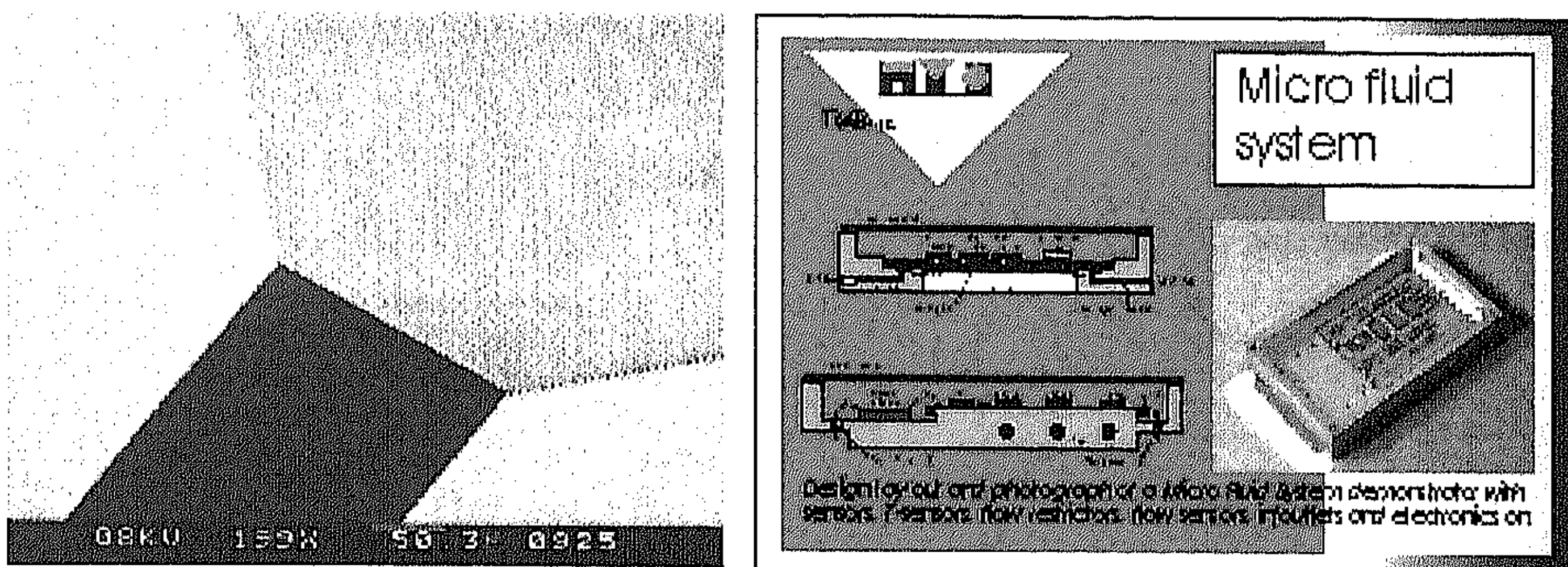
Naast het aspect van snelheid speelt, zoals reeds eerder aangegeven, de mogelijkheid tot parallele operatie een grote rol. Hierdoor wordt de hoeveelheid te genereren en analyseren informatie sterk vergroot. In figuur 7 ziet u een foto van een deel van 500 parallel geëtste kanalen in een silicium wafer, met een totale lengte van 300 meter op één schijf silicium! Met deze parallele kanalen kan men ofwel een groot aantal metingen tegelijk uitvoeren, ofwel de detectielimiet van een meting in 1 enkel microkanaal verbeteren. Het is duidelijk dat met behulp van fotolithografische technieken op simpele wijze een hoge mate van paralleliteit kan worden gerealiseerd.

In het navolgende wil ik enkele voorbeelden van het huidige μ TAS onderzoek bij MESA⁺ laten zien. Ruwweg is het onderzoek in vier gebie-



Figuur 6. Vorming van microdruppels (links) en fusie van microdruppels “door het oog van de naald”. (bron: Microdrop GmbH, Duitsland)

den te verdelen: systemen, detectoren, technologie en microfluidics. Het laatste gebied, dat bestudering en exploitatie van effecten in vloeistoffen op een schaal van enkele tienden tot enkele tientallen micrometers betreft, heeft hierbij de meeste aandacht.



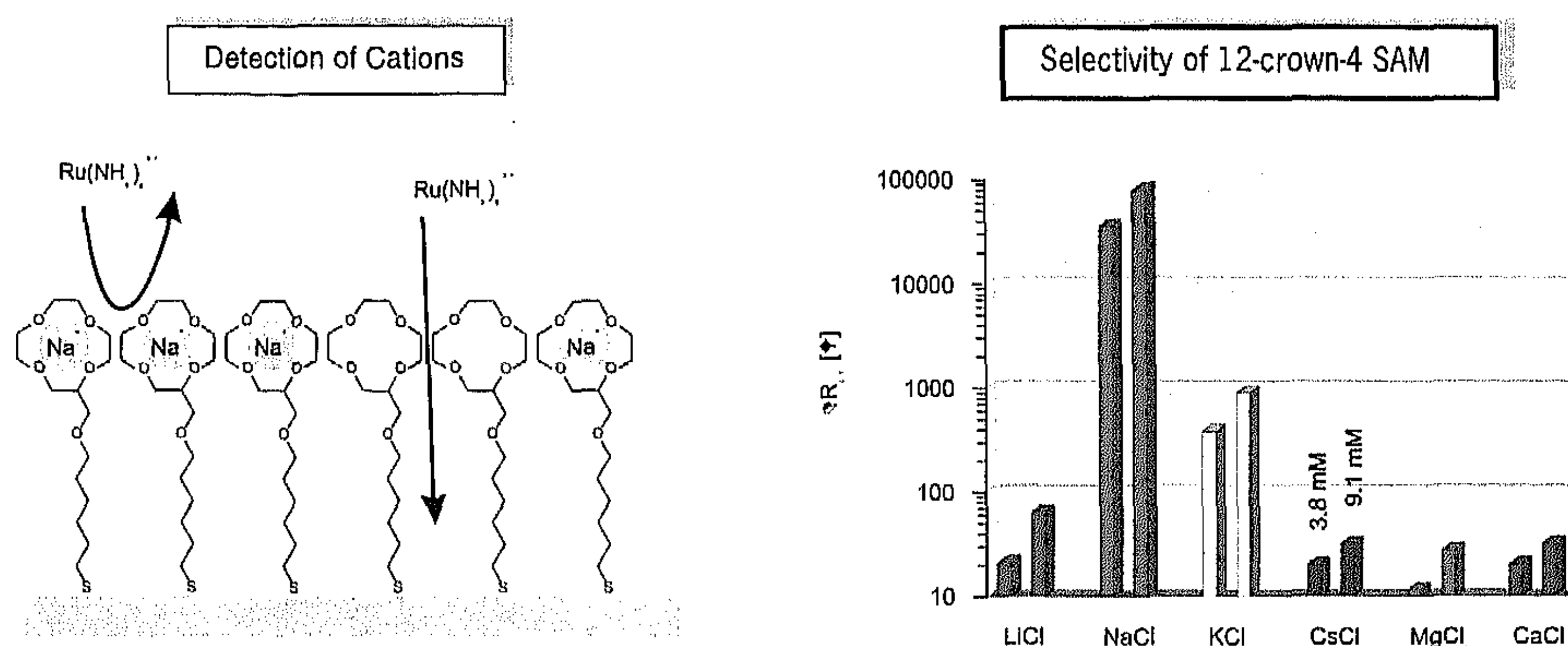
Figuur 7. a) Deel van 500 parallelle microkanalen voor chromatografie (links).
b) Microsensorsysteem voor bepaling van pH, zuurstof, kooldioxide, en natrium voor toepassing in de ruimtevaart (rechts)¹³.

Systemen

Eén van de recent door ons samen met het bedrijf TMP onderzochte systemen is een miniatuur meetsysteem voor de bepaling van de zuurgraad, temperatuur, en de concentraties zuurstof, kooldioxide en natrium. In dit voor de ESA uitgevoerde project is het doel te onderzoeken of dergelijke sensorsystemen toepasbaar zijn in de ruimte voor zogenaamde *life-support systems*. Uiteraard is hier de drijvende kracht zowel het kleine volume (er is weinig ruimte in de ruimte) en het lage gewicht (elke kilogewichtsbesparing levert zo'n 50.000 dollar op!). In figuur 7.b. is een illustratie van een prototype van een dergelijk systeem te zien.

Detectoren

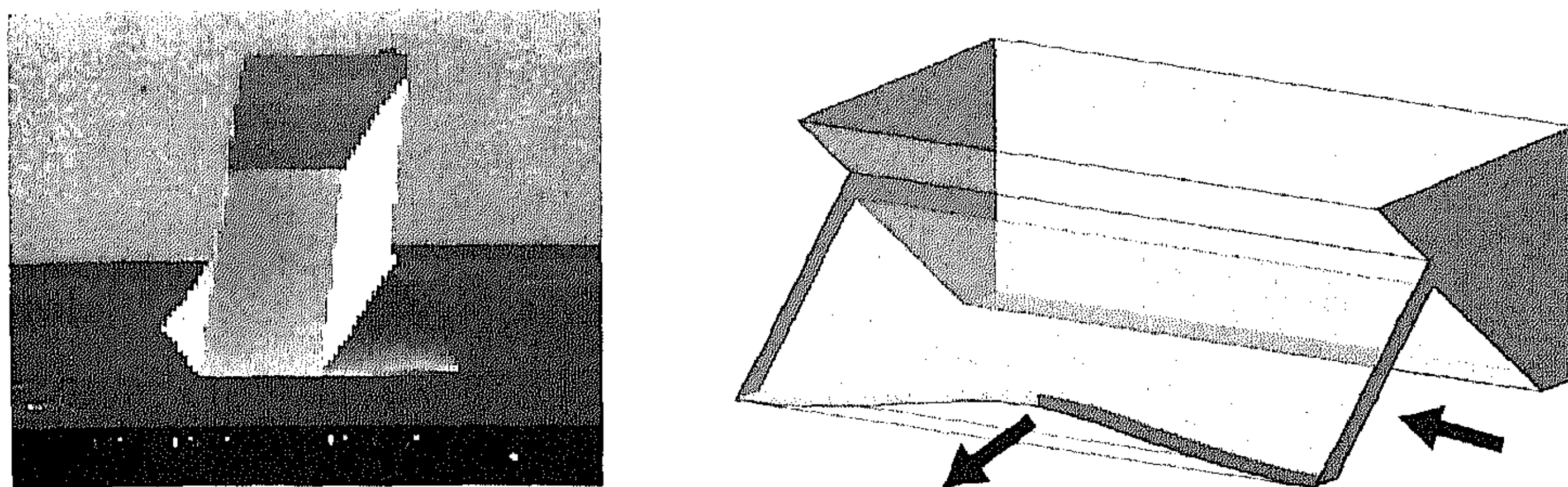
(Bio)chemische detectoren worden al vele jaren onderzocht binnen het MESA instituut, onder andere bij de vakgroepen Biosensoren (BIOS) en Supra Moleculaire Chemie en Technologie (SMCT). Bij deze laatste groep is gekeken in hoeverre monomoleculaire lagen als sensorlaag gebruikt kunnen worden voor μ TAS toepassingen. De verwachte voordelen zijn hier een snelle respons, en mogelijkheid om zeer vlakke detectoren te realiseren. In figuur 8 is een schematische voorstelling van een monolaag detectorstructuur, alsmede gemeten gevoeligheden voor verschillende kationen weergegeven.



Figuur 8. Electrochemische detectie van kationen door een *self-assembled monolaag* (SAM) (links) en gemeten selectiviteiten voor verschillende ionen (rechts)¹⁴.

Technologie

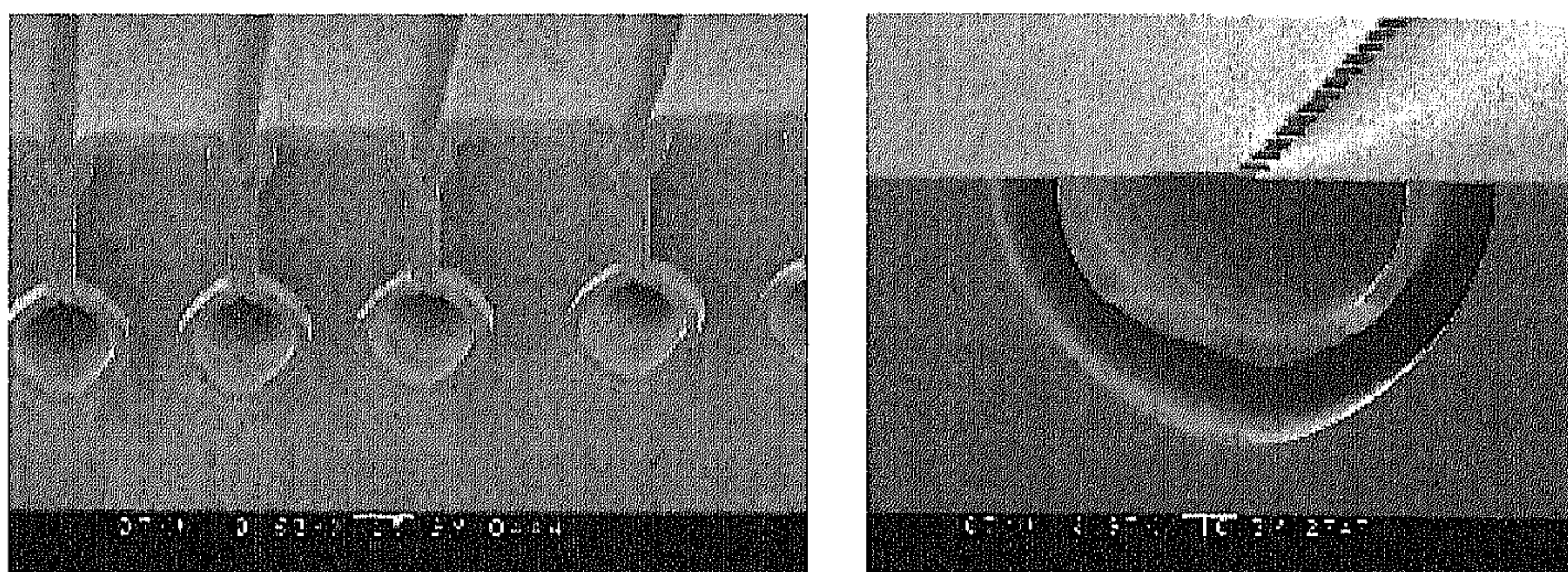
Op het gebied van de technologie is er de afgelopen jaren veel gebeurd. We hebben in onze technologieontwikkelingen bewust een keuze gemaakt voor silicium als materiaal, omdat we met dat materiaal een enorme hoeveelheid expertise hebben opgebouwd. Dit betekent dat we andere trends, zoals het onderzoeken van polymeer materialen, een minder hoge prioriteit geven. De door ons ontwikkelde technologieën zijn met name gericht op het kunnen fabriceren van nieuwe devices voor vloeistofmanipulatie, en ik zal hier enkele voorbeelden van geven. Een essentieel onderdeel in een vloeistofsysteem is een microklep, en in figuur 9 wordt een nieuwe realisatie, de zogenaamde *duckbill* klep, getoond. Deze klep verbindt 2 microkanalen via een dunne, monokristallijne 111 silicium plaat, die met een speciale anisotrope etstechniek is gefabriceerd.



Figuur 9. Verbonden kanalen via de zogenaamde *duckbill* klep (links). Rechts een illustratie van de werking van deze klep.¹⁵

Andere belangrijke technologische ontwikkelingen zijn gemaakt voor de fabricage van microkanalen. Het is duidelijk dat wanneer het transport van vloeistof in μ TAS systemen cruciaal is, ook een goede controle van de geometrie van microkanalen van groot belang is. Ik wil hierbij drie technologieën met name noemen. De eerste is die van de begraven kanalen. De meeste microkanalen worden gemaakt door eerst een geultje in het silicium te etsen en deze daarna met een hiermee verbonden glazen schijf af te dekken. De verbinding van de silicium wafer met deze glazen

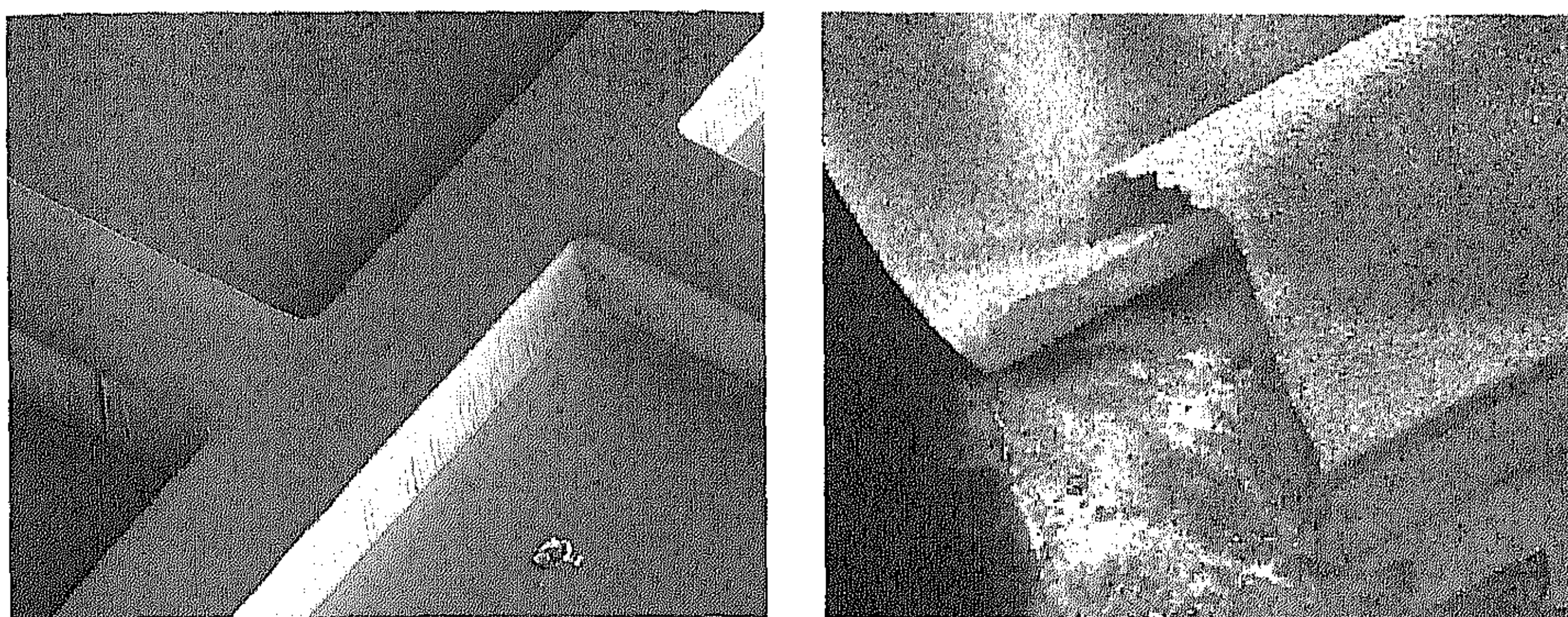
schijf wordt gerealiseerd op een hoge temperatuur (zo'n 300 °C). In sommige gevallen wil men deze stap vermijden. In figuur 10.a. is te zien hoe een technologie voor zogenaamde begraven kanalen is ontwikkeld waarmee een soort microtunnels onder het oppervlak van het silicium kunnen worden gemaakt. Een tweede techniek die ik hier wil noemen maakt het mogelijk om coaxiale microkanalen te realiseren die gescheiden zijn door een nanoporeus opgehangen membraan. Deze structuren, zoals te zien in figuur 10.b., zijn te gebruiken als filters voor deeltjes met een grootte van enkele tientallen nanometers.



Figuur 10.a. Begraven kanalen (links) en b. coaxiale kanalen gescheiden (of verbonden) via een poreus silicium membraan (rechts)¹⁶

De derde technologie die ik wil noemen is die van de zogenaamde microTICs: Micro Transparent Insulating Channels. Deze techniek is ontwikkeld voor het maken van kanalen voor elektroforese, een techniek waarbij met behulp van een hoge elektrische spanning mengsels van stoffen gescheiden kunnen worden. Nu is silicium, een halfgeleider, in principe niet geschikt voor hoge spanningen (> 1 kV) en om die reden al enkele jaren geleden als ongeschikt voor elektroforese bestempeld. Echter, zoals Nederlands grootste voetballer terecht opmerkte “Elk nadeel heeft ook een voordeel”¹⁷, en met enige creativiteit is niet alleen een oplossing gevonden voor het isolatieprobleem (namelijk door al het silicium rondom

het geïsoleerde kanaal weg te etsen) maar bieden microTIC structuren ook zeer veelbelovende mogelijkheden voor vloeistofmanipulatie, zoals ik verderop in mijn betoog zal laten zien. De met de microTIC technologie (*microTICTEC*) gemaakte kanalen hebben een zeer grote vormprecisie, zijn omgeven door een uiterst dunne isolatorlaag ($<0.3\text{ }\mu\text{m}$) en kunnen elektrische spanningen tot 1.5 kV weerstaan (zie figuur 11).



Figuur 11. Voorbeeld van een injectiedeel voor planaire capillair electroforese in een microTIC (links) en een doorgebroken microTIC ter illustratie van de zeer kleine wanddikte (300 nm) van de kanalen (rechts)¹⁸. Kanaalbreedte: 50 μm .

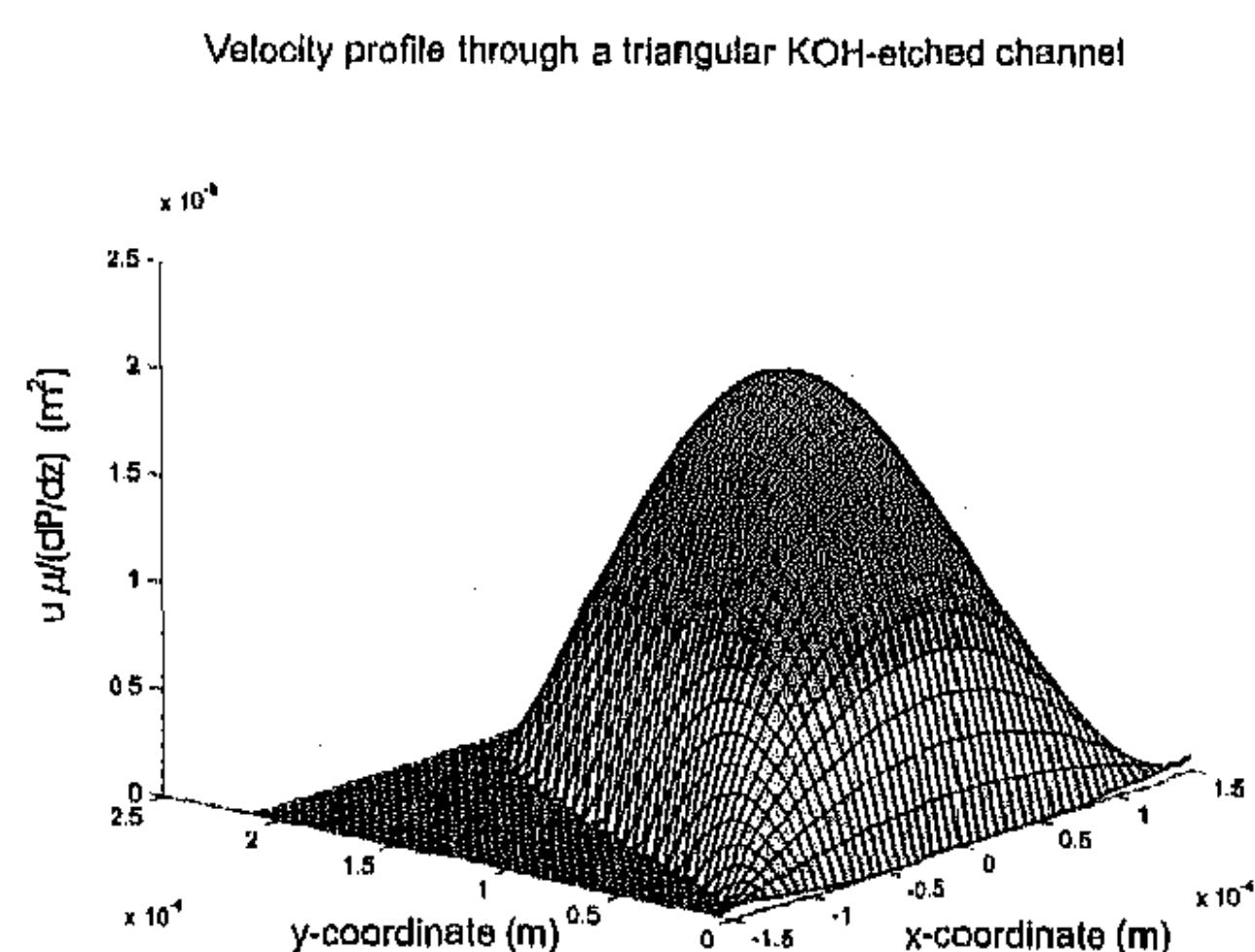
Microfluidics

Dit onderwerp, mijnheer de rector, dames en heren, heeft zoals u zult merken, mijn onderzoekshart het meest gestolen. Eigenlijk moet ik ook hiervoor Jan Fluitman hartelijk danken, want hij was het die zo'n 4 jaar geleden suggereerde dat ik samen met Vincent Spiering een internationale postgraduate cursus over microfluidics zou gaan opzetten. Deze cursus loopt inmiddels binnen het FSRM (een Zwitserse stichting voor onderzoek in de microtechnologie) cursusprogramma, en is één van de meest succesvolle van de 22 cursussen over microtechnologische onderwerpen. Wat wordt er verstaan onder microfluidics? Het geheel van verschijnselen die optreden in micro-vloeistofsystemen met typische dimen-

sies tussen enkele honderden microns en enkele tienden microns. Dit gebied is zo interessant omdat er allerlei verschijnselen optreden die in macrosystemen niet voorkomen, en vice versa. Zo is één van de belangrijkste eigenschappen van microfluidics dat er uitsluitend laminaire stromingsprofielen voorkomen. Het karakteristieke Reynoldsgetal (Re), dat aangeeft wanneer een vloeistofstroming turbulent wordt (bij $Re > 2000$), is in dergelijke systemen altijd zeer klein ($Re < 1$). Dit betekent enerzijds dat de stromingsprofielen goed te berekenen zijn, en anderzijds dat bijvoorbeeld een effect als turbulente mixing nooit voorkomt. Het enige mechanisme dat voor menging kan zorgen is moleculaire diffusie, en dit heeft geleid tot een veelheid van microchips om vloeistoffen te kunnen mengen. Een ander belangrijk fenomeen is dat een vloeistof op zeer kleine schaal niet meer als een continuum beschreven kan worden, maar als verzameling individuele deeltjes. Er treden verschijnselen op die in grotere systemen geheel verwaarloosbaar zijn. Zo is bijvoorbeeld gevonden dat in vloeistofkanalen met een afmeting (in één dimensie) van enkele tientallen nanometers de schijnbare viscositeit van water met een factor 2 toeneemt¹⁹. In het algemeen wordt de rol van de wanden veel belangrijker bij afnemende dimensies, hetgeen een nadeel kan betekenen maar evenzo als kans gezien kan worden.

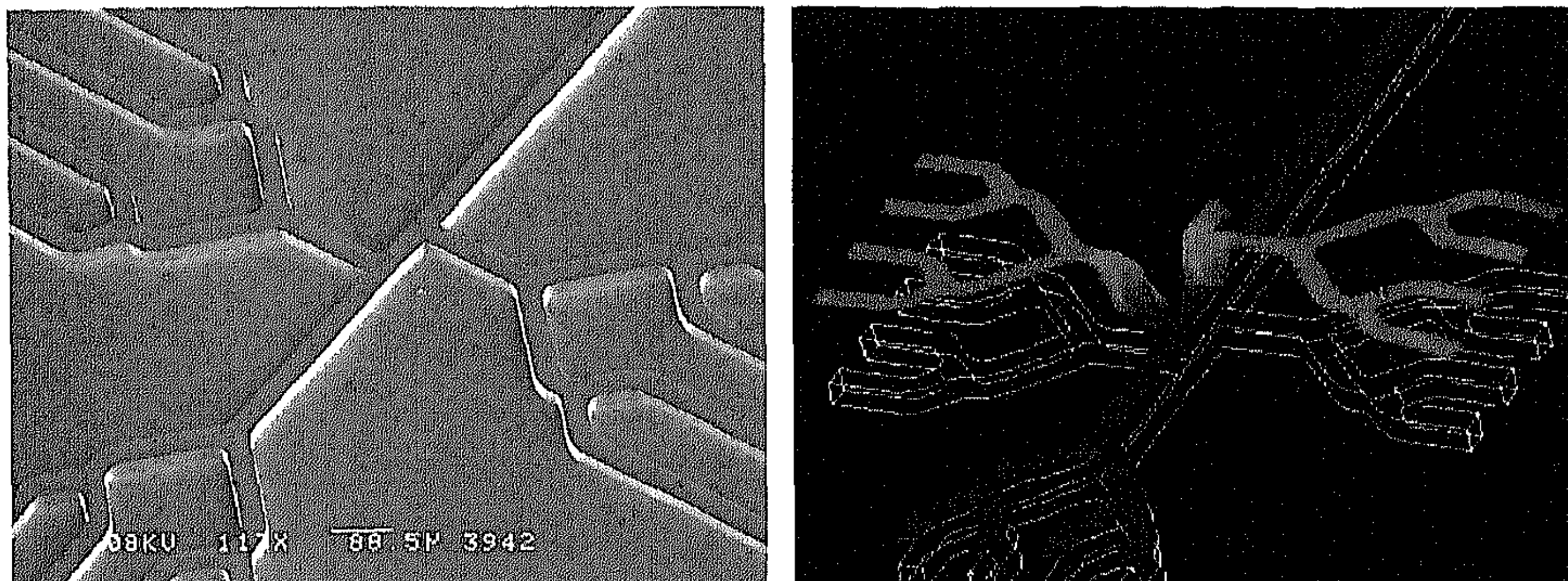
Een van de aspecten die we in het kader van het door de universiteit gefinancierde OSF-project hebben onderzocht is de beschrijving van drukgedreven snelheidsprofielen in microkanalen met verschillende geometrieën. Dergelijke profielen zijn uitgebreid onderzocht voor ronde, vierkante of (oneindig lange) vlakke kanalen. Gebruikmakend van een in de werktuigbouw bekende methode, die van het minimaliseren van de virtuele energie, heeft Edwin Oosterbroek voor het eerst ook profielen voor afwijkende kanaalgeometrieën, zoals parallellogrammen of driehoeken (zie figuur 12) berekend. Deze methode is onder andere zeer goed te gebruiken bij berekeningen van verwachte kanaalweerstand in μ TAS systemen.

Van deze berekeningen is het een kleine stap naar een ander belangrijk gereedschap voor het ontwerpen van μ TAS of microfluidics systemen:



Figuur 12. Berekend snelheidsprofiel van druk-gedreven flow in een driehoekig microkanaal¹⁴.

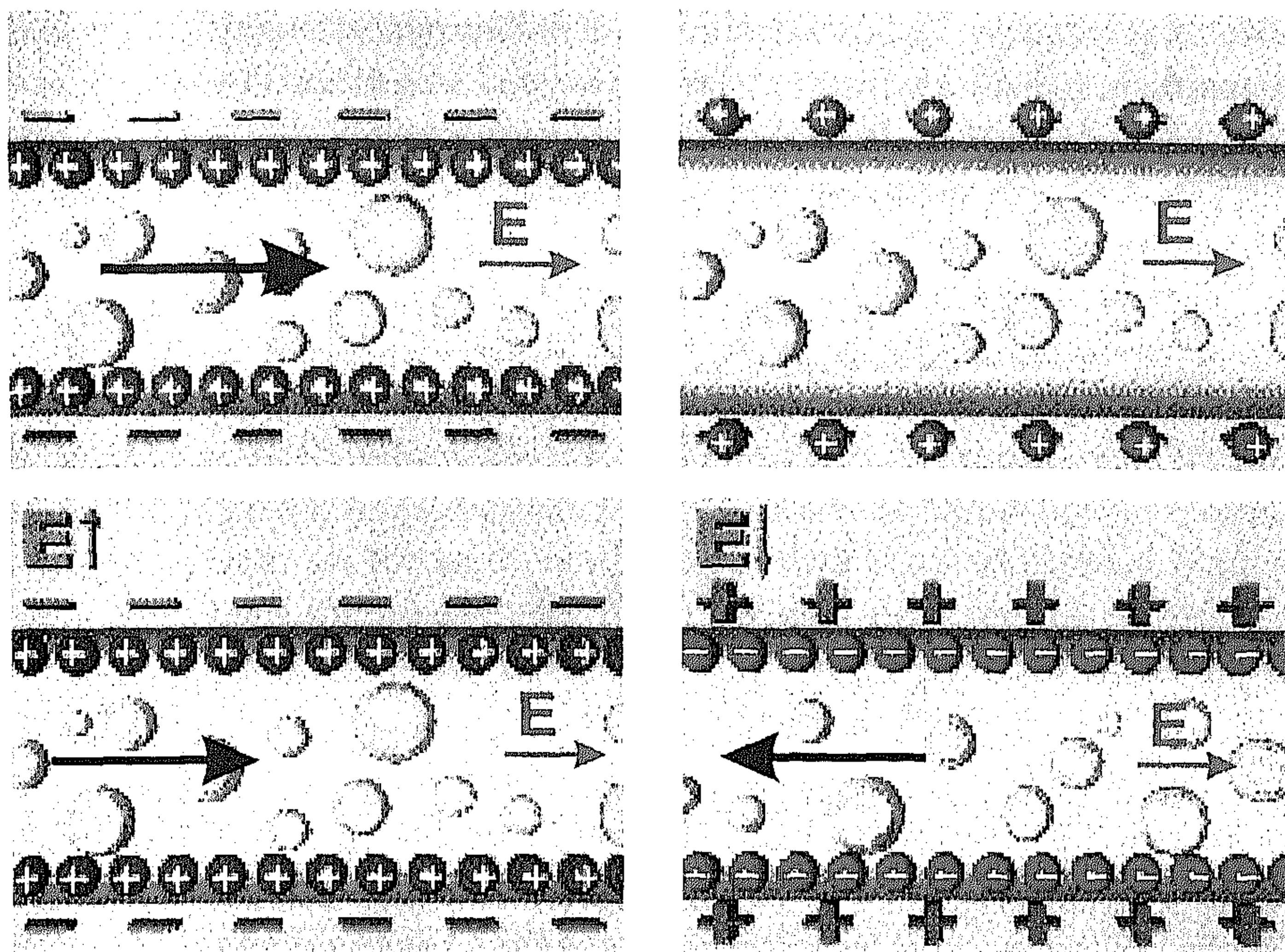
simulatie. In verschillende projecten wordt onder andere gekeken naar het gedrag van micromechanische structuren (bv. kleppen) in een vloeistof systeem. De uitdaging ligt hier in het koppelen van bestaande technieken en programma's voor mechanische simulatie met programma's voor vloeistof simulatie. Daarnaast wordt onderzocht wat de invloed van de kanaalgeometrie is op diffusie, migratie, en (chemische) reactie van moleculen. Dit laatste lijkt een zeer belangrijke rol te gaan spelen in toekomstige vloeistofnetwerken voor *combinatorische* chemie. In samenwerking met het bedrijf Microcosm hebben we bijvoorbeeld gekeken naar de simulatie van de monsterinjectie in het eerder getoonde microscheidingskanaal (microTIC) met veelbelovende resultaten (figuur 13).



Figuur 13. Injectiedeel van μ TIC structuur voor chemische scheiding (links) en gesimuleerd monster injectieverloop (rechts). Groen komt overeen met hoge concentratie, blauw met lage. Getoonde frame net na injectie van monster.

Tot slot wil ik u graag iets vertellen over een vinding die recentelijk door mijn groep is gedaan. Bij kanaalafmetingen kleiner dan 100 μm , is de trend in de wereld van μTAS om gebruik te maken van niet-mechanische pompprincipes; vrijwel altijd worden tegenwoordig zogenaamde elektrokinetische principes gebruikt. Hierbij wordt gebruik gemaakt van het fenomeen van de Electro Osmotische Flow (EOF). Deze EOF treedt op wanneer een sterk elektrisch veld wordt aangelegd over de lengte van een met vloeistof (water) gevuld glazen capillair. Bekend is dat er aan de binnenkant van een glazen capillair na vulling met een niet al te zure oplossing (bijvoorbeeld $\text{pH} > 5$) een negatieve wandlading ontstaat, bestaande uit geïoniseerde silanol groepen (SiO^- - lading). In de vloeistof wordt deze wandlading gecompenseerd door positieve ionen. Een gedeelte daarvan wordt sterk gebonden aan de SiO^- groepen en is immobiel. Een groot gedeelte is echter volgens de Poisson-Boltzmann verdeling in een dun (10-100 nm) laagje in de vloeistof aanwezig, en mobiel. Onder invloed van een extern elektrisch veld zal deze wandlaag van positieve ionen dus in de richting van het veld gaan bewegen, en door visceuze koppeling de rest van de vloeistof meesleuren (zie figuur 14a). Dit effect treedt in principe op in elk (glazen) vloeistofkanaal; echter in grote kanalen ($> 100 \mu\text{m}$) zal een heel klein verschil in hydrostatische druk, en stroming als gevolg hiervan, het EOF-effect volledig overheersen. Bij kleine kanalen wordt het echter steeds moeilijker om m.b.v. hydrostatische druk de EOF “tegen te houden”, en er is gevonden dat bij kanaaldiameters $< 1 \mu\text{m}$ drukken tot duizend bar opgebouwd kunnen worden²⁰. In feite kan de EOF-pomp gezien worden als een (vloeistof)stroombron: volledig analoog aan de elektronische stroombron wordt ook hier de opgewekte druk groter bij toenemende inwendige weerstand.

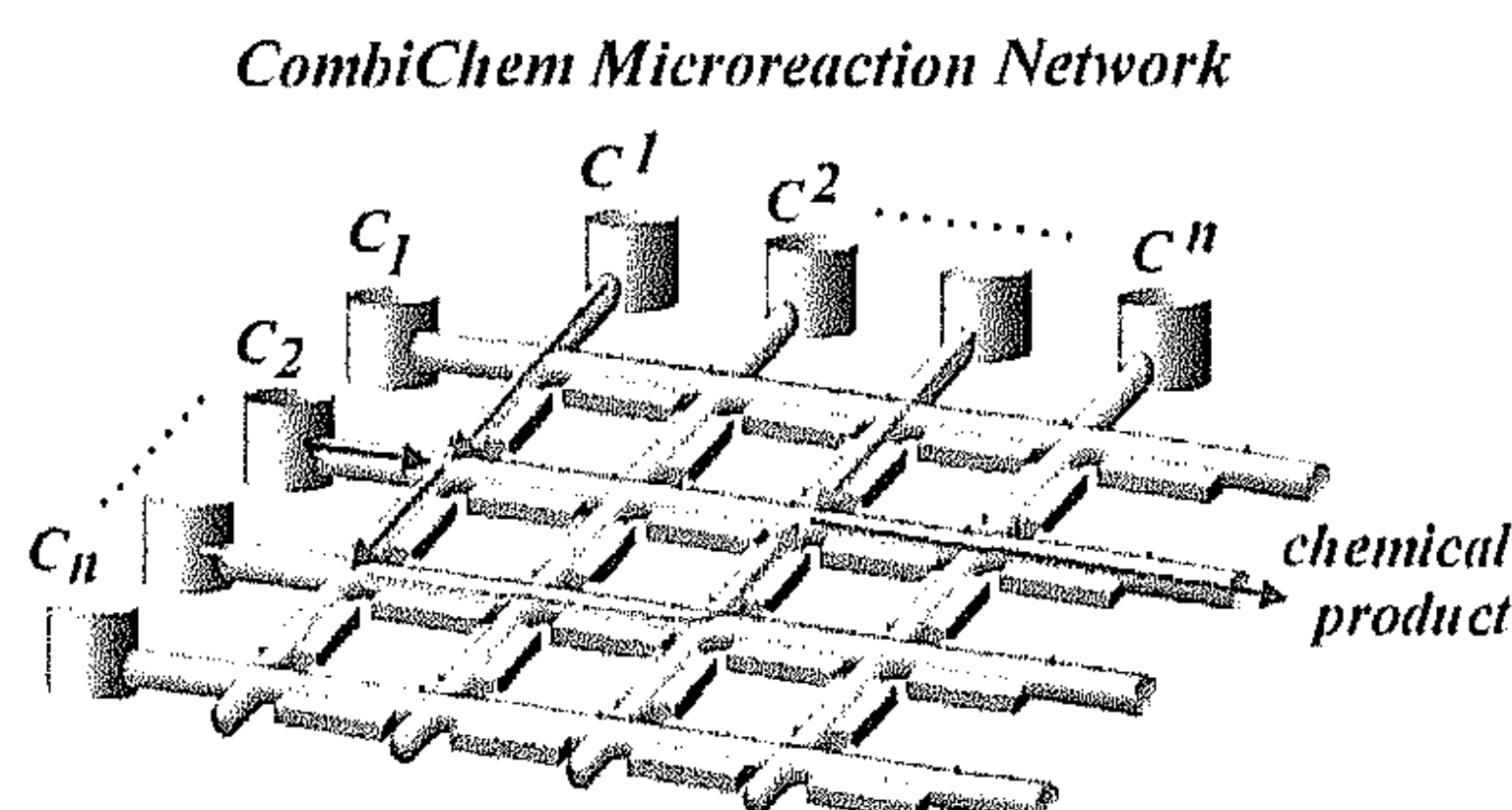
De EOF kan worden geminimaliseerd door de negatieve wandgroepen “chemisch” te compenseren, bijvoorbeeld door een lage pH aan te bieden. In dat geval vindt er geen netto stroming in het vloeistofkanaal plaats (figuur 14b). Wat wij nu recent gevonden (en gepatenteerd) hebben is dat het mogelijk is door het aanleggen van een loodrecht op de wand staand elektrisch veld positieve of negatieve lading naar de wand te trek-



Figuur 14. a: normale EOF (blauwe pijl) in een glazen microkanaal; b: afwezige EOF door ladingscompensatie c: veld-geïnduceerde EOF naar rechts d: veld-geïnduceerde EOF naar links. In alle gevallen is het elektrisch veld in de richting van het kanaal constant en naar rechts gericht.

ken en hierdoor de richting van de totale vloeistofstroom te controleren (figuur 14 c en d). Het *novum* is dat wij dit effect voor het eerst geminiaturiseerde kanalen hebben aangetoond. Essentieel hiervoor is dat de voor het benodigde veld aan te leggen spanning beperkt is door de zeer kleine wanddikte van de kanalen, een karakteristieke eigenschap van microTICs. Gezien de grote overeenkomsten met een uit de elektronica zeer bekend device, de MOSFET, hebben we onze structuur de FlowFET genoemd: een veld-effect gestuurde vloeistofstroom. In enkele eerste experimenten zijn we kort geleden onder andere in staat geweest een 1-in 2-uit vloeistofschakelaar te realiseren en demonstreren. Deze ontdekking

biedt ongekennde mogelijkheden voor het ontwerpen van (micro)vloeistofnetwerken, geheel analoog aan het ontwerpen van elektronische circuits. Dergelijk netwerken bieden een groot potentieel voor het doen van *combinatorische* chemie, waarin chemische reacties op zeer kleine schaal worden gebruikt om grote hoeveelheden verbindingen te genereren, zoals geïllustreerd in figuur 15. In zo'n systeem kunnen zowel parallel als serieel grote hoeveelheden chemische verbindingen worden gemaakt, en mogelijk on-line getest.



Figuur 15. Voorbeeld van een microreactor netwerk verbonden door microkanalen. De FlowFET structuren worden gebruikt om de chemische verbindingen een willekeurig pad in het netwerk te laten afleggen.

Vanuit informatietechnisch perspectief vallen tenslotte twee zaken op, wanneer we de analogie van dergelijke vloeistofnetwerken met elektronische circuits bekijken: ten eerste zijn de schakelfrequenties en integratiedichtheden voor vloeistofschakeling beperkt. Bij kanaaldiameters van $50\text{ }\mu\text{m}$ wordt een frequentie in de orde van 1 kHz verwacht. Echter, in tegenstelling tot elektronische circuits waar 1 bit informatie per keer wordt geschakeld, wordt hier per keer zo'n $50 \times 50 \times 50\text{ }\mu\text{m}^3 = 125\text{ pl}$ geschakeld. In zo'n volume zitten typisch 10^{10} (informatiedragende) moleculen. Enerzijds kunnen deze moleculen dus binnen 1 ms getransporteerd (data transfer snelheid in de orde van 10^{13} bits/s), anderzijds kunnen al deze moleculen parallel reacties aangaan: de ultieme *parallele processing*. Met name in relatie tot het recent opgekomen vakgebied van *DNA computing*²¹, waarin met behulp van massief parallele reacties aan synthetische DNA frag-

menten combinatorisch getinte mathematische vraagstukken kunnen worden opgelost (bijvoorbeeld het zogenaamde *traveling salesman* probleem) kunnen de FlowFETs, indien geïntegreerd in een microfluidic netwerk, een belangrijke rol gaan spelen.

Onderwijs

Hoewel het leeuwendeel van mijn activiteiten (tot nog toe) met onderzoek te maken heeft (gehad) wil ik graag ook enkele opmerkingen maken over het onderwijs op het gebied van geminiaturiseerde (bio)chemische analysesystemen. Onderwijs is essentieel voor de levensvatbaarheid van een leerstoel, omdat je hiermee het werkkapitaal binnen (studenten) kunt motiveren voor dit vakgebied te kiezen. In de huidige tijden van teruglopende belangstelling van studentenaantallen met name voor de (als moeilijk geziene) technische studies is van extra groot belang studenten middels interessante colleges enthousiast te maken voor het vakgebied. Gelukkig leent het vakgebied μ TAS zich hier naar mijn idee goed voor: er wordt gewerkt met “sexy” silicium microstructuren aan oplossingen voor problemen waarvan de relevantie redelijk gemakkelijk aan te geven is. Bovendien is het ook nog eens te zien als (hardware) onderdeel van de grote sector van ICT, Informatie/Communicatie Technologie, ook hier op deze universiteit als speerpunt gekozen. In de tweede plaats denk ik dat het goed is te signaleren dat de zuiver monodisciplinaire opleidingen electrotechniek, technische natuurkunde of chemische technologie aan het verdwijnen zijn. De nieuwe “major/minor” opzet van de studie aan deze universiteit is daar een fraai voorbeeld van: aan studenten wordt na een basisopleiding ruime mogelijkheid geboden naar andere vakgebieden over te stappen.

Naar mijn idee is het μ TAS onderwijs dubbel multidisciplinair. Dubbel, omdat zowel het aanbod (de onderwerpen) als de doelgroep (de studenten) uit de faculteiten Elektrotechniek (EL), Chemische Technologie (CT) en Technische Natuurkunde (TN) komen. Hoewel, gelet op mijn aanstelling bij de faculteit EL, ik me in het opzetten van vakken in eerste instantie zal richten op EL studenten is het uitdrukkelijk mijn streven om

voor het onderwijs in μ TAS gelieerde onderwerpen studenten van de drie genoemde faculteiten, en mogelijk ook de faculteit WB, te betrekken. Het ligt daarbij eveneens in mijn planning om in het hiervoor te ontwikkelen cursusmateriaal het telematica aspect te betrekken en het materiaal voorzover mogelijk op het internet beschikbaar te maken. Ik wil hierbij graag refereren aan het uitgebreide en kwalitatief hoogstaande cursusaanbod dat prof. Madou²² op het internet aanbiedt. Dit *Powerpoint* materiaal maakt goed gebruik van moderne informatica middelen en is voorzien van zeer vele interessante web-links. Overigens is het onderwerp van een goed onderwijs curriculum voor microtechnologie in het algemeen op dit moment onderwerp van discussie in diverse internationale gremia. Zo is op de laatste MicroMachine Summit in Glasgow het onderwerp als belangrijk actiepunt voor samenwerking aan de orde gesteld. Ik pleit er dan ook voor onderwijs in dit gebied internationaal (in het Engels) aan te bieden: enerzijds profiteer je dan optimaal van internationale inspanningen, en anderzijds stimuleert het integratie van buitenlandse studenten. In dat kader is een weloverwogen aanbod van (een gedeelte van) het cursusmateriaal via het net dan ook aanbevelenswaardig, geheel in lijn met het recentelijk door deze universiteit vastgestelde beleid²³.

Een element dat ik graag wil blijven behouden binnen de leerstoel geminiaturiseerde (bio)chemische analysesystemen is het drie maal per jaar verzorgen van de internationale postgraduate cursus “Microdevices for Fluid Handling”. Deze cursus, onder andere georganiseerd door het Zwitserse FSRM, zorgt zowel voor interessante internationale contacten en garandeert daarnaast dat het gepresenteerde materiaal *up-to-date* blijft. Het biedt daarnaast de gelegenheid een kijkje in de keuken van zuster-instituten in Europa te nemen: de beste garantie om met alle nieuwe ontwikkelingen op de hoogte te blijven!

Oriëntatietrekkers

Gelet op mijn speciale positie binnen het universitaire bestel wil ik hier enige woorden wijden aan de positie van de oriëntatietrekker. Deze positie, geïntroduceerd door Jan Fluitman in 1993, had als doel het tot

bloei brengen van zogenaamde strategische research-oriëntaties. Dit zijn multidisciplinaire onderzoeksgebieden waarbinnen de verschillende onderzoeksthema's samenwerken (*verbonden kanalen*). Ik heb deze functie nu (op 4 dagen na) 6 jaar bekleed, ik mag wel zeggen met veel plezier. Het is een heel interessante positie, met veel kansen en ruimte voor initiatief, die ik geprobeerd heb zo goed mogelijk te benutten ("Je moet schieten anders kan je niet scoren"¹²). Het is ook bij uitstek een dynamische positie: in het begin bestaat de belangrijkste activiteit uit het leren kennen van de diverse thema's, en het opzetten en coördineren van samenwerkingsprojecten. Een groot voordeel in het begin is dat je je met veel van het in de thema's uitgevoerde werk naar buiten toe kunt profileren. Met een paar jaar ervaring begint de behoefte te groeien ook eigen onderzoekslijnen uit te zetten, en ik denk dat ik in dat opzicht nu een goed evenwicht gevonden heb. Ik heb me de afgelopen 6 jaar altijd volledig gesteund geweten door de MESA (+) directeuren: eerst Jan Fluitman, later David Reinhoudt. Dit is naar mijn idee van cruciaal belang om een zelfstandige positie ten opzichte van de leerstoelhouders te kunnen bewaren. In het begin van mijn aanstelling als "trekker" van μ TAS heb ik, door gebrek aan interne financiering, veel energie gestopt in het opstarten van projecten waaruit mijn eigen positie ook gefinancierd werd. Hoewel dat, met zeer gewaardeerde steun uit onder andere de thema's BIOS, SMCT, TT (MicMec) en niet te vergeten danzij de steun van het College van Bestuur middels de financiering van het Onderzoeks Stimulerings Fonds (OSF) project μ TAS, goed gelukt is (in 6 jaar tijd is voor zo'n slordige 10 miljoen gulden aan projecten gegenereerd), denk ik dat een situatie waarin het salaris van de "trekker" in ieder geval gegarandeerd is, leidt tot kwalitatief beter onderzoek. Maar het dient gezegd, MESA was 5-6 jaar geleden niet rijk en er moest geroeid worden met beschikbare riemen!

De huidige MESA⁺ directeur heeft, na zich uitgebreid geïnformeerd te hebben, ervoor gekozen het model van oriëntaties met trekkers te handhaven voor het realiseren van nieuw (onderzoeks)beleid. Ik beschouw dat als een groot compliment voor deze indertijd door Jan Fluitman ontwikkelde strategie! Wel wil ik waarschuwen voor een al te starre opvatting in

dezen: wetenschappelijk onderzoek is bij uitstek een dynamisch gebeuren, en vormgevingen die 5 jaar geleden goed voldeden zijn over enkele jaren wellicht totaal achterhaald. Al met al denk ik dat het instrument van oriëntaties, indien flexibel en pragmatisch toegepast, een uitstekend middel is een onderzoeksinstituut als MESA⁺ dynamisch te houden: er is aanvoer van “vers bloed” in de vorm van potentiële toppers, er is de gelegenheid nieuwe richtingen “uit te proberen” en, *last but not least*, genereren oriëntaties eigenlijk per definitie meerwaarde.

Toch wil ik ook enkele kritische kanttekeningen bij het “trekkerschap” plaatsen. In de eerste plaats is de dekking van mijn salaris- en exploitatiekosten uit eerste geldstroommiddelen op dit moment onvolledig. Dit heeft tot gevolg dat in voorkomende gevallen bij het aangaan van derde geldstroomprojecten financiële overwegingen eerder dan kwalitatieve overwegingen de doorslag geven. Gezien het streven van het MESA⁺ naar de status van topinstituut lijkt me dit een ongewenst verschijnsel; het zou goed zijn wanneer ik mij in de toekomst uitsluitend door wetenschappelijk gehalte van 2e en 3e geldstroomprojecten kan laten leiden. Een tweede probleem is dat van de publikaties. Als trekker ben je veel bezig om projecten tussen verschillende groepen op te zetten. In geval van aantoonbare inhoudelijke supervisie c.q. betrokkenheid lijkt het me logisch dat de trekker automatisch als verantwoordelijke auteur of als co-auteur opgenomen wordt bij een publikatie. Dit is momenteel naar mijn smaak teveel onderwerp van discussie. Een derde knelpunt is het ontbreken van een eigen onderzoeksonderwerp, -lab en -groep. Hoewel zo’n groep al snel als bedreigend wordt ervaren door bestaande thema’s, zijn er drie goede redenen voor het opzetten ervan. Ten eerste kan er op deze manier *aanvullende expertise* aan de reeds aanwezige kennis worden gegenereerd. In de tweede plaats kan op deze manier de *basiskennis* nodig voor een oriëntatie worden versterkt, en tenslotte krijgt de trekker op deze wijze *internationale erkenning* en credits voor zijn/haar werk. Hoewel ik, met betrekking tot eigen onderzoek, op informele wijze een bijzonder prettige samenwerking met (de groepen van) Miko Elwenspök en Piet Bergveld heb is ten aanzien van dit punt niets formeel geregeld. Sinds ongeveer

erhalf jaar is er nu, mede dankzij de medewerking van Piet Bergveld, klein kerngroepje μ TAS in een “eigen labje” onder mijn directe leiding bezig bij de leerstoel Biosensoren. Ik merk dat het zeer stimulerend is om zo’n groep te werken, en er de credits voor te krijgen. Ik denk dat de aanzien van alle genoemde aspecten visie en leiderschap van de MESA+ directeur wordt gevraagd om hier bevredigende oplossingen voor te vinden en ik nodig hem hier graag toe uit.

De dynamiek van wetenschappelijk onderzoek bij het MESA+ instituut wordt verder geïllustreerd door de momenteel onderhavige reorganisatie- en clusteringsoperaties. Hoewel deze nieuwe organisatie-voorstellen veel ingrijpende, helaas vaak tijd- en energieslurpende veranderingen met zich mee zullen brengen, ben ik van mening dat indien excellente talenten aanwezig is (en dat is er zeker binnen MESA+!) er per saldo nog meer en maar extra kansen zullen ontstaan.

komstperspectief

Ik wil eindigen met enkele blikken naar de toekomst. Ten aanzien van het onderwijs zie ik twee mogelijkheden om extra studenten naar het μ S gebied te trekken: in de eerste plaats denk ik dat er nog veel meer studenten uit de analytisch-chemische hoek gerecruteerd kunnen worden. Hiervoor wil ik de contacten met de chemische analyse groep hier aan de hand van maar evenzo elders in den lande aanhalen. De tweede mogelijkheid is het werven van buitenlandse studenten, voornamelijk voor promotieposities. Dit aspect, het scouten van talenten op conferenties, beschouw ik nu al als één van mijn belangrijkste taken op internationale bijeenkomsten.

Op het gebied van het onderzoek heb ik een uitgesproken streven om de internationale positie op het gebied van de micro- en nanofluidics verder te versterken. Veel nieuw te initiëren onderzoek zal op dit gebied plaatsvinden, waarbij het gebruik van silicium één van de uitgangspunten zal zijn. Alleen door deze focusering in het μ TAS onderzoek aan te brengen kunnen we op den duur in staat zijn bij de top te blijven. Veel van dit onderzoek zal naar alle waarschijnlijkheid in het al eerder genoemde μ TAS-lab

worden uitgevoerd. Een dergelijke constructie is onontbeerlijk voor het tot ontplooiing laten komen van oriëntaties, of er moet (daarnaast) een centrale onderzoeksfaciliteit voor MESA⁺ komen. Het heeft mijn voorkeur in eerste instantie naar een link met een bestaand thema te zoeken, en zo dit niet mogelijk is de tweede optie te kiezen. Overigens ben ik van mening dat er naast deze “eigen onderzoeksprojecten” regelmatig projecten blijven komen waarin μ TAS systemen voor specifieke toepassingen worden ontwikkeld, en waarin samenwerking tussen diverse thema's noodzakelijk is: er moeten kanalen verbonden blijven worden!

Voor het MESA⁺ instituut denk ik dat het streven om als nationaal topinstituut te worden aangemerkt onontkoombaar is. Een *high-tech* instituut als MESA⁺ met zijn dure infrastructuur en apparatenpark heeft alleen levensvatbaarheid als er onderzoek van topkwaliteit uitgevoerd wordt, én dit ook landelijk erkend wordt. Gezien de nieuwe samenstelling van MESA⁺, de nieuwe directeur en de expliciete en substantiële steun van het huidige College van Bestuur, heb ik er alle vertrouwen in dat deze doelstelling gehaald zal worden.

Met betrekking tot de industriële spin-off tenslotte, liggen er op het gebied van μ TAS grote kansen. Gelet op de grote interesse die met name uit de farma- en chemische industrie voor μ TAS devices getoond wordt, lijkt het me zeer goed mogelijk om op niet al te lange termijn nieuwe, kennisintensieve bedrijvigheid op te starten in genoemde richting. De infrastructuur hiervoor, met MESA⁺ als kenniscentrum op de achtergrond, diverse bedrijven en stichtingen (MTF BV, TMP) ter bevordering van de overdracht van technologie, en een duidelijke support van het huidige College van Bestuur scheppen hiervoor de perfecte randvoorwaarden.

Slotopmerkingen/dankwoord

Mijnheer de rector, dames en heren, ik hoop dat ik u vanmiddag iets heb kunnen laten zien van de historie, de actuele ontwikkelingen in het onderzoek, de toepassingen en het onderwijs op het gebied van de geminiaturiseerde (bio)chemische analysesystemen. Ik hoop dat u intussen iets meer begrijpt van wat een laboratorium op een chip kan doen. Ik

heb u de voor- en nadelen van het doen van multidisciplinair onderzoek geschetst, en u hopelijk een positief beeld van de toekomst van het vakgebied voorgehouden.

Al het moois dat ik u vanmiddag heb laten zien is alleen mogelijk geweest met de steun van zeer velen. Om te beginnen wil ik het MESA⁺ instituut, de faculteit Elektrotechniek en het College van Bestuur danken voor het instellen van deze leerstoel. Hiermee geven zij aan dat het vakgebied μ TAS zowel binnen de faculteit als binnen het onderzoeksinstituut serieus genomen wordt. Ik zal er alles aan doen het door u in mij gestelde vertrouwen waar te maken. Direct hierna wil ik Jan Fluitman danken voor het vele werk dat hij als oud-directeur van MESA heeft gedaan om mij te steunen en om deze leerstoel voor te bereiden: Jan, je inspanningen waren onmisbaar en zijn zeer gewaardeerd! Dan wil ik, in historische volgorde enkele hoogleraren danken die veel voor mij betekend hebben. Om te beginnen professor Feil, die mij leerde dat er geen domme vragen doch slechts domme antwoorden bestaan. Vervolgens in een parallelle operatie David Reinhoudt en Piet Bergveld. Van David kreeg ik enig gevoel voor wat relevante, solide wetenschap is, en hoe een grote onderzoeksgroep efficiënt geleid kan worden. Over voetbal zullen we het helaas nooit eens worden. Piet, jou beschouw ik een beetje als peetvader van het vakgebied μ TAS. Ik ben je dankbaar voor de wijze raad die je me de afgelopen jaren op diverse gebieden hebt gegeven, en hoop nog enige jaren van je ervaring te kunnen profiteren. Vanuit mijn Zwitserse tijd wil ik graag ik Nico de Rooij danken voor zijn ideale wijze van leiding geven, uitstekende neus voor toegepast onderzoek en sociale-lunch cultuur. Nico, ik hoop dat we samen nog vele conferentieavonturen zullen meemaken! Miko Elwenspök dank ik voor de soepele samenwerking en gastvrijheid van zijn groep. De Stichting der Technische Wetenschappen (STW) wil ik hartelijk danken voor de ervaren steun voor het μ TAS programma en voor de flexibele wijze waarop de verschillende projecten ingevuld en uitgevoerd konden worden. Het College van Bestuur dank ik voor hun wijsheid om het OSF-project μ TAS voor 4 jaar te financieren.

Kamergenoten zijn essentieel voor de goede sfeer, en ik wil hierbij

Arjan Kölling, Bart van der Schoot, Kees Eijkel en Jürgen Brugger danken voor de prettige tijd die ik met ieder van hen heb meegemaakt. Jullie associatief denken, instantaan rake observatie, diplomatie en organisatievermogen en energieke instelling hebben me veel geleerd. Mijn bijzondere dank en waardering gaat uit naar de financieel/administratieve ondersteuning die ik van Hermine, Sharron, José en recentelijk Hannie heb mogen ontvangen: hoe is het toch mogelijk dat de zaken met een warhoofd als ik niet minstens twee keer per week in de soep lopen, klasse! Tot slot wil ik de medewerkers van het MESALab en alle technici, promovendi, post-docs en andere medewerkers bedanken zonder wie ik hier nu niet al dit moois had kunnen presenteren: Vincent, Melis-Jan, Niels, Mirte, Semen, Richard, Stefan, Johan, Wouter, Yolanda, Helma, Jan, Sebastian, Edwin, Willem, Han, Martin, Theo, Remco, Marco, Eelco, Simon, Gregory, Olivier en een speciale vermelding van de twee supertechnologen van de MicMec, Erwin en Meint: bedankt!

In de persoonlijke sfeer wil ik Dave, Arjan en Gerdy danken voor hun steun en vriendschap door de jaren heen. Arjan, Dave: De beurt is nu weer aan jullie! Tot slot kom ik bij het belangrijkste, de familie. Helaas konden mijn vader en schoonmoeder dit moment niet meer meemaken, ze zouden er zeker van hebben genoten. Mijn vader wil ik posthuum danken voor het bijbrengen van interesse in het waarom van de meest uiteenlopende zaken. Een brede wetenschappelijke interesse is een groot ding in het vakgebied van μ TAS. Van mijn moeder blijft me het motto “blijf maar gewoon, dan doe je al gek genoeg” bij. Ik hoop dit in de toekomst waar te zullen blijven maken. Mijn broers, Ebart, Rob en Ton dank ik voor het ontwikkelen van een teamgeest, onontbeerlijk bij het bedrijven van moderne wetenschap. Blijft over het belangrijkste van alles: de drie bloedjes en de zonnebloem. Remo, met jouw *big smile* bestaan er eigenlijk geen sombere dagen. Joran, jij verbaast me door je bijzondere geografische kennis (“Hoe heet dat eiland voor de kust van Afrika? Madagaskar!”) gekoppeld aan een bijzonder relativiseringsvermogen. Bij mijn eerste optreden als hoogleraar liet ik met enige trots mijn toga aan Joran zien. Zijn commentaar was kort maar duidelijk: “Stomme jurk”. En zo’n prachtige,

zelfstandige dochter als jij Line, daar zal menig een jaloers op zijn. Ik vind dat jij een uitgesproken talent voor informatietechnologie hebt; toen we je op 4 jarige leeftijd vroegen of je al die informatie over schooltijden, overblijven, briefjes etc. wel kon onthouden zei jij: "Jahoor, wat ik niet hoeft te onthouden stop ik altijd in m'n prullenbakje". Microsoft heeft daar later de "Recycle Bin" van gemaakt. Jij bent ook de jongedame van de protocollen: "Licht? Deur? Staan er manden achter?", en dan weten lekker alleen wij waar het over gaat! Tot slot Trudy, al 15 jaar en 9 dagen de zon in mijn leven! Ik dank je voor je continue steun en altijd enthousiaste stimulans tijdens mijn loopbaan en alle vrijheid die je me geeft mijn vak uit te oefenen. Ik hoop van harte dat we ondanks alle drukte in ons leven tijd zullen blijven houden om van en met elkaar te genieten: laat jouw zonnetje nog maar tot ver in het volgende millennium schijnen!

Mijnheer de rector, geachte toehoorders, dank voor uw aandacht, ik heb gesproken.

- ¹ P. Bergveld, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **BME-17**, (1970), 70.
- ² Gecommercialiseerd door Microsens SA, Neuchâtel, Zwitserland.
- ³ Richard Feynman, "There's plenty of room at the bottom", Lecture at the APS annual meeting at Caltech, Pasadena, CA, (USA), Dec. 1959.
- ⁴ H.T.C. van Lintel, F.C.M. van de Pol and S. Bouwstra, "A Piezoelectric micropump based on Micromachining of Silicon", *Sensor and Actuators*, **15**, (1988), 153-167.
- ⁵ A. Manz, N. Graber and H. M. Widmer, "Miniaturized Total Chemical Analysis Systems: A Novel Concept for Chemical Sensing", *Sensors and Actuators*, **B1**, (1990), 244-248.
- ⁶ S.C. Terry, J.H. Herman, J.B. Angell, "A Gas Chromatograph Air Analyzer Fabricated on a Silicon Wafer", *IEEE Trans. El. Dev.*, **26**, (1979), 1880-1886.
- ⁷ B.H. van der Schoot en P. Bergveld, *Sensors and Actuators*, **8** (1985), 11.
- ⁸ D.J. Harrison et al., *Science* **261**, (1993), 895; M.A. Burns et al. *Science* **282**, (1998), 484; M.U. Kopp et al., *Science* **280**, (1998), 1046. B.H. Weigl, P. Yager, *Science* **283**, (1999), 346.
- ⁹ J.T. Santini et al: "A Controlled-Release Microchip", *Nature*, **397**, (1999), 335-338.
- ¹⁰ "Biochips", Lehman Brothers, New York, USA, (1997).
- ¹¹ See homepage Affymetrix: <http://www.affymetrix.com/index.html>
- ¹² M. Freemantle, "Downsizing Chemistry", *Chemical and Engineering News*, (1999), 27-36.
- ¹³ Beide realisaties zijn uitgevoerd door TMP in samenwerking met MESA.
- ¹⁴ Proefschrift Simon Flink, Universiteit Twente.
- ¹⁵ Proefschrift Edwin Oosterbroek, Universiteit Twente.
- ¹⁶ Proefschrift Willem Tjerkstra, Universiteit Twente.
- ¹⁷ H. Davidse, "Je moet schieten anders kan je niet scoren" en andere citaten van Johan Cuijff, BZZTôH, Deh Haag, (1998).
- ¹⁸ D.J. Harrison and A. van den Berg (eds.), "Micro Total Analysis Systems '98", Kluwer Academic, Dordrecht, (1998).
- ¹⁹ G.M. Mala, D. Li and J.D. Dale, *DSC-Vol. 59 MEMS ASME*, (1996), 127-136.
- ²⁰ P.H. Paul, D.W. Arnold, D.J. Rakestraw, "Electrokinetic Generation of high Pressures Using Porous Microstructures", in: D.J. Harrison and A. van den Berg (eds.), "Micro Total Analysis Systems'98", Kluwer Academic, Dordrecht, (1998), 48-52.
- ²¹ Zie website van de vijfde workshop over DNA computing:
<http://dimacs.rutgers.edu/Workshops/DNA5/index.html>
website over het "Traveling Salesman" probleem:
<http://www.englib.cornell.edu/scitech/w96/DNA.html>
- ²² Website prof. Marc Madou: <http://www.biomems.net/>
- ²³ "Telematica in het onderwijs", beleidsnotitie Universiteit Twente, januari 1998.