



Universiteit
Leiden
The Netherlands

De blinde microscoop: van MRI op nanoschaal tot academische vorming

Oosterkamp, T.H.

Citation

Oosterkamp, T. H. (2012). *De blinde microscoop: van MRI op nanoschaal tot academische vorming*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/41694>

Version: Not Applicable (or Unknown)
License: [Leiden University Non-exclusive license](#)
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/41694>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

De blinde microscoop: van MRI op nanoschaal tot academische vorming

Prof.dr.ir. T.H. Oosterkamp

Universiteit Leiden

<http://www.physics.leidenuniv.nl/oosterkamp>

Inleiding

In de komende drie kwartier wil ik u graag iets vertellen over mijn werk. Ik ben hoogleraar in de experimentele natuurkunde in Leiden en zal om te beginnen iets vertellen over de experimenten die ik samen met anderen doe, met behulp van de blinde microscopen die we bouwen.

Daarnaast hoop ik ook dat het me zal lukken om u mee te nemen in de denkwijze van de natuurkundige bij het bedenken van nieuwe dingen en helaas natuurlijk ook bij het bedenken van dingen die achteraf al eerder door andere mensen blijken te zijn bedacht.

De experimenten doen we aan de universiteit. In de oorspronkelijke betekenis van het woord wordt met 'universiteit' de gemeenschap van studenten en docenten aangeduid. Idealiter is de universiteit een plek waar jonge mensen gevormd worden op allerlei vlakken zodat ze na hun studie een stevige basis hebben, waar ze nog heel lang mee voort kunnen. Want er is meer in het leven dan kennis of experimenteren.

Kort samengevat komt het erop neer dat ik eerst iets zal vertellen over de blinde microscoop en zijn toepassingen. Daarna wil ik u meenemen in de denkwerelden van de natuurkundige omdat ik wil uitleggen dat de nieuwe microscoop die we nu bouwen ook een prachtig experiment is over één van de fundamenteën van de natuurkunde.

Tastmicroscoop

In mijn onderzoek probeer ik nieuwe manieren te vinden om hele kleine dingen zichtbaar te maken. Dingen die zo klein zijn dat wij mensen ze niet kunnen zien. Dat kunnen biologische of biomedische dingen zijn, zoals de micropartikels die we samen met een oncologe, professor Susan Osanto, met Rogier Bertina, Yuana en anderen van het LUMC bestuderen.

Kleine deeltjes, tienduizend keer kleiner dan een

millimeter, die misschien kunnen verklaren waarom mensen met bepaalde soorten kanker, in het ziekenhuis belanden... met een bloedstollingsprobleem nog voordat de kanker bij ze is vastgesteld.

Toen we de micropartikels op een nieuwe manier gingen bekijken met een andere microscoop dan mensen tot dan toe hadden gedaan, had dat heel wat voeten in de aarde. We hebben eerst heel veel experimenten gedaan die mis gingen voordat we wisten hoe het moest. Toen het lukte zagen we dat er duizend keer meer van die deeltjes in ons bloed blijken te zitten, dan andere onderzoekers voor ons hadden gedacht. Zij konden namelijk alleen de grootste micropartikels tellen.

Het zou goed zijn als we in de toekomst die deeltjes makkelijker zouden kunnen bestuderen zodat we meer kunnen leren over de relatie tussen trombose en kanker. Het is nu eenmaal bij kanker erg belangrijk om er zo vroeg mogelijk achter te komen of iemand het heeft.

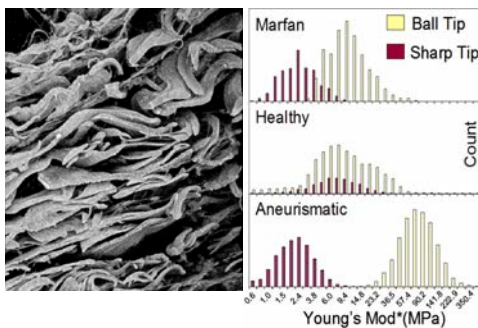
We bestuderen ook andere kleine dingen, bijvoorbeeld om te ontrafelen wat er mis kan gaan met

het weefsel in de belangrijkste slagader van ons lichaam, de aorta, zie figuur 1. Het weefsel in de wand van de aorta is gemaakt van kleine vezeltjes of fibers. We hebben gezien dat de fibers soms niet goed aan elkaar klitten. Dit zou kunnen verklaren waarom de aorta bij meer dan tien mensen in deze zaal vanaf hun 60^e levensjaar langzaam zal opzwellen als een ballon. We hebben nu de eerste stappen gezet om te onderzoeken of deze afwijking het gevolg of juist de oorzaak is van een chronische ontsteking die vaak met een aneurysma samengaat. Omdat de fibertjes in de aorta en de micropartikels zo klein zijn, gebruik ik in mijn experimenten graag een bijzondere microscoop: hij is namelijk blind.

Het is te vergelijken met een blindenstok. Daarmee kan ik de ribbeltjes op de voorkant van het katheder prima voelen. Als ik de stok heen en weer beweeg en goed voel of de stok misschien doorbuigt voel ik dat hier een ribbeltje zit en dan nog een tweede er vlaknaast.

Het bijzondere aan deze blinde microscoop is dat hij ook werkt voor oppervlakken die veel kleiner zijn. Ook als de ribbeltjes 10 tot 100 miljoen keer kleiner zijn of 100 miljoen keer dichter bij elkaar staan, dan werkt deze tastmicroscoop nog steeds. Op de tast kan deze microscoop de bobbeltjes nog steeds onderscheiden.

Mijn mentor in Leiden, professor Joost Frenken, gebruikt deze techniek onder andere om chemische reacties te bestuderen op hele kleine metaaldeeltjes. De reacties namelijk, zoals die in de katalysator van een auto plaatsvinden, waar giftige gassen moeten worden omgezet in minder schadelijke gassen.



Figuur 1: (links) Een 3D reconstructie, gemaakt met behulp van confocale (optische) microscopie, van een stukje van 200 micrometer van de adventitia (buitenste laag) van gezond aorta weefsel. De collageen vezels vormen een soort tagliatella achtige vezels die in elkaar grijpen. **(rechts)** Histogrammen van de gemeten stijfheid van aorta weefsel (opnieuw de adventitia) voor gezond weefsel en twee soorten afwijkend weefsel. Het blijkt dat gezond weefsel min of meer dezelfde stijfheid heeft ongeacht of je het indenteert met een scherpe of een botte naald. Voor Marfan of Aneurismatisch weefsel is dat erg verschillend.

De taal van de wiskunde

Natuurkundigen gebruiken de taal van de wiskunde bijvoorbeeld om te beschrijven waarom het licht dat we met onze ogen kunnen waarnemen niet zo geschikt is om hele kleine dingen die vlak naast elkaar zitten, goed van elkaar te kunnen onderscheiden.

De taal van de natuurkunde is een wonderlijke taal en heeft heel veel met wiskunde te maken. Ik zal een voorbeeld geven aan de hand van het kruisnoer

aan een ouderwetse telefoon. Dit snoer komt me nu heel goed van pas omdat het gemakkelijk uitrekt. En door de spiraal is het ook nog weer net wat zwaarder dan een gewoon touw of elastiek. Dat samen maakt dat een trilling heel langzaam van de ene kant naar de andere kant gaat.

Let op, ik ga het snoer nu laten wiebelen. Als ik dat langzaam doe ziet dat er zo uit. En als ik dat sneller doe, precies twee keer zo snel, dan krijgt de trilling een compleet ander patroon. Als ik het drie keer zo snel doe ziet u dit...

De verschillende vormen die het trillende telefoonsnoer maakt zijn niet toevallig zo met van die boogjes. Deze vorm heeft een naam. Het heet 'de sinus-vorm'.

Achter de sinus-vorm gaat een prachtige wiskundige werkelijkheid schuil die in allerlei verschillende situaties in onze wereld de kop op steekt. De Griekse wijsgeer Plato legde dat mooi uit. Het is alsof er een andere werkelijkheid bestaat die nog mooier is dan die, die wij gewend zijn. Hij noemde dat de wereld van de vormen. Onze werkelijkheid is daar een soort schaduw van.

De sinus is zo'n vorm, hij is mooi om zijn eenvoud en duikt op allerlei plaatsen op. Bijvoorbeeld bij een rechthoekige driehoek als je wilt weten wat de verhouding is tussen de overstaande zijde en de schuine zijde.

Maar ook weer als je de exponent neemt van een complex getal. E tot de macht i keer x , e^{ix} , waarbij i de wortel is van -1 , geeft ons ook weer een sinus te zien.

Het is een kunst apart om de verschillende wiskundige concepten op de juiste plekken te leren herkennen en toe te passen.

Trompet

Een trompet is geen telefoonsnoer, maar voor een natuurkundige scheelt het niet veel. Weet u waarom?

De luchtdruk in de trompet is binnen in de buis niet overal gelijk, en verplaatst zich, met de snelheid van het geluid, van het mondstuk naar het einde van de beker en terug. Omdat die snelheid is veel

groter dan de snelheid waarmee een trilling in het telefoonsnoer zich zonet verplaatst, is de trilling veel sneller. De verschillende frequenties horen wij als de verschillende toonhoogtes van de trompet.

Maar aan de basis van het verschijnsel ligt hetzelfde wiskundige concept, de sinus vorm.

Abstractie

Soms zijn de wiskundige concepten best wel ingewikkeld. Kinderen op de lagere school maken dat al mee. Bij rekenen leer je meestal in groep 6 over breuken. Je weet dan natuurlijk al wat een half brood is, maar grote mensen willen graag dat je ook weet wat één vijfde brood is. Of twee/vijfde brood. Als je voor het eerst leert wat breuken zijn is dat ingewikkeld en moet je daar een poos aan wennen. Op een gegeven moment moet je zelfs begrijpen wat er bedoeld wordt als je 10 moet delen door drie kwart. Je moet 'vermenigvuldigen met het omgekeerde' zeggen ze dan.

Om dat te begrijpen moet je soms je hersens een beetje oprekken, en als dat lukt, dan is 'vermenigvuldigen met het omgekeerde' geen trucje meer. Dan snap je waarom het tien keer vier gedeeld door drie moet zijn.

De kwantum mechanica en de algemene relativiteitstheorie zijn andere voorbeelden van werelden die een schaduw zijn van een mooie wiskundige vorm. We leven namelijk in een vrij bizarre wereld. In elk geval, als je probeert te begrijpen waarom elektrische stroom uit het stopcontact wel door een koperdraadje gaat maar niet door glas, bijvoorbeeld.

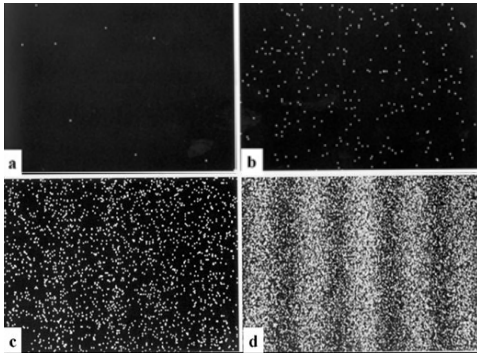
Die wereld van elektronen en atomen is anders dan de grote wereld die wij gewend zijn. In de wereld van de kwantum mechanica, zorgen de elektronen ervoor dat de atomen bij elkaar blijven en moleculen kunnen vormen die niet uit elkaar vallen. Atoomkernen zijn namelijk statisch geladen en net als je haren die uit elkaar gaan staan als je statisch bent zouden atoomkernen ook elkaar wegduwen. De elektronen houden het bij elkaar, maar dat kunnen de elektronen alleen maar omdat ze tegelijk op meerdere plaatsen kunnen zijn. Elektronen zijn op

te vatten als deeltjes, maar ze hebben tegelijkertijd ook een golfkarakter, zie figuur 2.

Dat is de kwantum mechanica en het duurt echt een paar jaar om daar aan te wennen. Maar het blijft bizar. Ook omdat we na honderd jaar nog steeds niet begrijpen waarom de regels van de kwantum mechanica niet op blijven gaan voor onze grote wereld terwijl onze grote wereld wel uit die kleine deeltjes is opgebouwd. Atomen en elektronen kunnen op meerdere plekken tegelijk zijn, maar een stoel is nooit op twee plekken tegelijk.

Om dit beter te begrijpen kijken we naar de algemene relativiteitstheorie. In deze theorie spreken we over ruimte niet alsof het een soort driedimensionaal ruitjespapier is, maar we nemen aan dat de ruimte vervormd is. De ruitjes zijn niet langer ruitjes, maar kunnen kromme vormen aannemen. Er ontstaat dan een zogenaamde kromme ruimte. Een aansprekend voorbeeld van een gekromde geometrie is in figuur 3 weergegeven.

De algemene relativiteitstheorie beschrijft hoe massa, bijvoorbeeld de massa van de zon, ervoor zorgt dat de ruimte krom wordt. De aarde vliegt door deze ruimte altijd rechtdoor omdat niemand aan de aarde loopt te trekken of te duwen. Maar



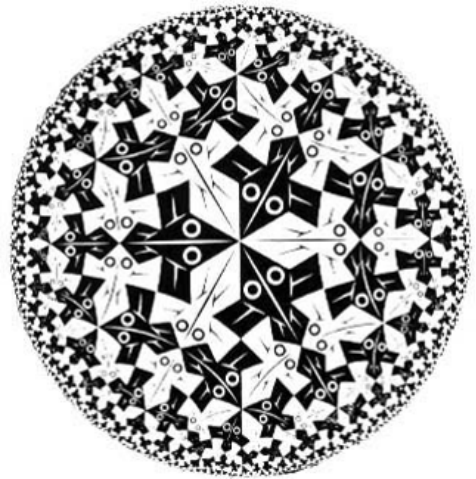
Figuur 2: Elektronen zijn deeltjes en golven tegelijk. **(a)** De camera die elektronen kan waarnemen, beeldt deze één voor één af, zodra een pixel geraakt wordt door een elektron. **(b, c, d)** Het gedrag van de elektronen wordt beschreven door een golfvergelijking, dit wordt beter zichtbaar naarmate meer elektronen afgebeeld zijn.

omdat de ruimte krom is gaat de aarde toch om de zon heen, ook al gaat de aarde rechtdoor. Er is in deze voorstelling dus geen zwaartekracht meer, want die is al verrekend in de kromming van de ruimte. De zwaartekracht van de zon maakt de ruimte gekromd.

Een bacterie een miljoen keer uitvergroten

Ik ga u nu meenemen naar de wonderlijke wereld die ons te wachten zou staan als we met een echte supermicroscopie naar bijvoorbeeld een bacterie zouden kunnen kijken.

Ik hoop immers dat ik ooit een microscoop kan bouwen waarmee we alle atomen van bijvoorbeeld een klein stukje van een bacterie te zien zouden krijgen. Daarvoor moet ik u uitleggen hoe klein een atoom is. Vroeger dacht ik altijd dat een atoom oneindig klein was. Maar dat is niet zo. Een atoom is maar een miljoen keer kleiner dan een zoutkorreltje. Er passen zes of acht zoutkorreltjes naast elkaar in een millimeter.



Figuur 3: Een voorbeeld van een gekromde geometrie, in dit geval de Anti-de Sitter geometrie. In deze afbeelding van Escher zijn de hoeken van de punten van de vissen (bijvoorbeeld de neus of de staart) voor elke vis hetzelfde, maar de afmetingen van de vissen worden kleiner naarmate je verder uit het centrum gaat. Naar de rand toe zijn er oneindig veel vissen.

Een miljoen is heel veel. Een miljoen is namelijk duizend keer duizend. Als je een millimeter duizend keer groter maakt heb je al een meter. Nog eens duizend keer groter is een kilometer. Dus om iets dat een millimeter groot is een miljoen keer te vergroten moet ik het zo groot maken als een kilometer.

Eiwitten

Omdat alles nu een miljoen keer is vergroot zijn atomen niet langer oneindig klein. Ze zijn nu zo groot als een korreltje zout.

De oude Grieken hadden het al bedacht. Alles om ons heen is opgebouwd uit kleine bouwstenen. Onzichtbaar kleine legoblokjes die op heel veel verschillende manieren aan elkaar geklikt kunnen worden. Er zijn meer dan honderd verschillende soorten atomen of legoblokjes en ze hebben allemaal een naam die we afkorten met één of twee letters. Met drie atomen, twee H-tjes en één O-tje bouw je bijvoorbeeld een water molecuul, H₂O, dat is dan zo groot als een kleine speldenknop.

Of je bouwt me één C-tje en twee O-tjes een ander molecuul, CO₂. Dat is een molecuul dat tegenwoordig vaak in het nieuws is.

En aan duizend of tienduizend legoblokjes heb je genoeg om de prachtigste eiwitten te bouwen. Een eiwit van tienduizend legoblokjes is ongeveer vijf nanometer groot, zo groot als een klein korrelig stukje kauwgom.

Het bijzondere aan de eiwitten is dat ze alleen of samen met andere prachtige machientjes vormen. Bijvoorbeeld machientjes die een paar peddels kunnen laten bewegen. Of machientjes die antibiotica moleculen doormidden kunnen knippen zodat de bacterie niet meer dood gaat van de antibiotica.

Om meer te leren over hoe deze machientjes werken en ook hoe ze samenwerken zouden we ze graag beter willen kunnen zien.

We willen hun vorm zien en dan niet alleen de buitenkant, zoals met de blindenstok mogelijk is, maar vooral ook de onderdelen binnenin de machine.

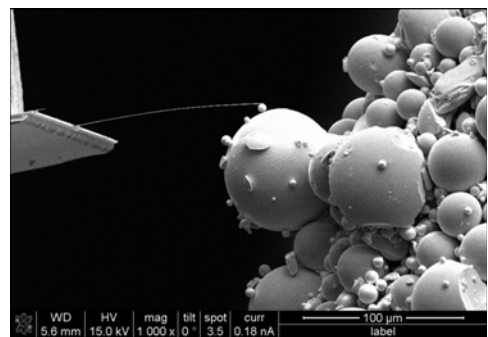
Als je wilt weten hoe een stofzuiger werkt, maak je de stofzuiger open om te zien wat er allemaal inzit. Koperdraad, magneten en schoepen die lucht

verplaatsen. Dat soort dingen. We willen dus graag onder het oppervlak van de bacterie kunnen kijken maar wel alle atomen afzonderlijk zien. En dat kan in de toekomst, hopelijk, met de microscoop die we nu met een groepje wetenschappers en technici aan het bouwen zijn.

MRFM: Magnetische resonantie kracht microscoopie

Drie mannen in de Verenigde Staten, John Sidles, Daniel Rugar en John Mamin, hebben ongeveer 20 jaar geleden een techniek bedacht en voor het eerst uitgeprobeerd. Het heet Magnetische Resonantie Kracht Microscopie en maakt gebruik van magnetisme. Deze techniek vertoont een boel overeenkomsten met de MRI scanner in het ziekenhuis. Atomen blijken van binnen namelijk vaak een heel klein magneetje te hebben. In een magneetveld gaan ze tollen. En met behulp van radiostraling kun je de tolletjes een dansje laten doen.

Om de magneetjes te voelen die zich binnenin een eiwit bevinden, bevestigen we een kleine magneet op de blindenstok, zie figuur 4. Door de aantrekkings- en afstotingskrachten tussen magneten zal de beweging van de magneetjes binnenin een eiwit van de bacterie de blindenstok laten bewegen! Wanneer je op deze manier individuele magneetjes



Figuur 4: Een opname gemaakt met een elektronenmicroscoop van een krachtsensor (blinden geleidestok) die net wordt voorzien van een klein bolvormig magneetje. De krachtsensor is meer dan 100 micrometer lang. De magneet is 4 micrometer in diameter. (Usenko et al., Arxiv 1007.1572)

in de eiwitten kunt voelen, dan zou je precies te weten kunnen komen waar de atomen binnen in de machientjes zitten. Misschien leren we dan hoe de machientjes, de eiwitten, ervoor zorgen dat een bacterie kan leven.

Hele kleine krachten

Ik zal vertellen hoe klein de krachten zijn die deze nieuwe microscoop zal moeten gaan meten. De magneetjes in een atoom zijn namelijk heel klein.

Hoe klein is dan de kracht die onze microscoop moet kunnen voelen?

Laat ik beginnen bij het gewicht van een pak suiker of liever van twee pakken Droste Cacao.

De kracht waarmee de aarde aan de Cacao trekt en daardoor de blindenstok doet doorbuigen is 10 Newton. Nu gaan we de kracht steeds met stappen van duizend kleiner maken. Een theelepel cacao is duizend keer lichter dan twee pakken, dan is de kracht 10 milliNewton en de doorbuiging is dan ook navenant kleiner. Als we nog een stap terug gaan komen we bij 10 microNewton en nog een keer 1000 keer kleiner zitten we op 10 nanoNewton. Dat vinden we nog best wel een grote kracht. Duizend keer kleiner dan hebben we 10 picoNewton, dat is de kracht die een motor eiwit binnen in een cel kan ontwikkelen. Maar dan zijn we er nog niet: duizend keer kleiner is 10 femto Newton, dan krijgen we 10 attoNewton, en daarna 10 zeptoNewton dat is wat we moeten gaan meten. Het heet trouwens Zepto omdat het zeven stappen van duizend waren. Sept is namelijk zeven. Net als in septiem of september. Maar zo klein is die kracht dus. 7 keer duizend achter elkaar. Duizend keer duizend keer duizend keer duizend keer kleiner dan het gewicht van twee pakken cacao. En dat is niet gemakkelijk te meten.

Elektronische en Fijn Mechanische Dienst

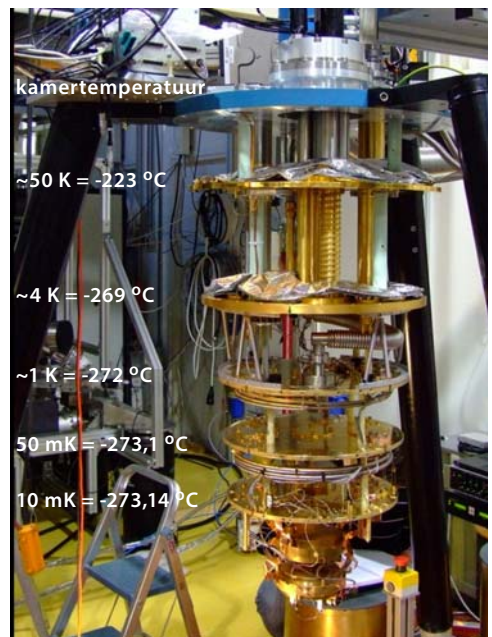
Dat is misschien een goed moment om iets meer te zeggen over wat er allemaal komt kijken bij het bouwen van deze microscoop. Het zal u duidelijk zijn dat niemand in z'n eentje een dergelijke microscoop zal proberen te gaan bouwen. Ik hoop ook dat u begrijpt dat studenten, promovendi, en gepromoveerden deze microscoop misschien

wel kunnen bedenken maar dat experimenten niet maar zo in één keer lukken.

Om de kracht van de magneetjes te meten, willen we kunnen meten of de blindenstok doorbuigt. Om te beginnen zou het dus fijn zijn als de blindenstok heel mooi stil staat.

Alles wat warm is trilt, en om onze krachtsensor stil te zetten helpt het enorm om hem koud te maken. Daarvoor moeten we het erg koud maken. Dat gebeurt in stappen, zie figuur 5, tot een temperatuur van 10 milliKelvin. Een honderdste graad boven de laagst mogelijke temperatuur. De temperatuur waarbij alles stil staat.

Dan zijn er radiopulsen nodig die het magneetje laten tollen en z'n dansje laten doen.



Figuur 5: Veel van onze experimenten vinden plaats bij zeer lage temperaturen. De koelkast is in deze foto ontdaan van de thermoskannen (grote cilindrische vacuüm vaten) die voor de benodigde isolatie moeten zorgen. Hoe dieper in de koelkast, hoe kouder het wordt. Iedere plaat bereikt een lagere temperatuur dan de bovenliggende, zoals aangegeven.

Het experiment moet natuurlijk beschermd worden tegen magnetische invloeden van buitenaf. Daarvoor plaatsen we het experiment binnenin een supergeleidende pot die heel netjes dicht moet blijven ondanks dat er allemaal draadjes naar binnen en naar buiten gaan. Eigenlijk is het een pot in een pot in een pot.

Tot slot moet de blindenstok heel precies verplaatst kunnen worden. Want we moeten met meer dan atomaire precisie de magneet aan de blindenstok bij de magneetjes van het eiwit in de buurt zien te krijgen en dan een eindje opschuiven om het volgende magneetje te voelen. Dat is een enorme klus.

Ik wil graag mijn dank uitspreken aan allen die hielpen om dat allemaal werkend te krijgen. We zijn nu bijna vier jaar bezig. We meten de beweging van de blindenstok op een compleet andere manier dan de paar andere groepen die wereldwijd aan deze techniek werken, in de hoop dat we daardoor kleinere krachten zouden kunnen gaan meten. Al na twee jaar bouwen en experimenteren konden we samen laten zien dat onze blindenstok de koudste en gevoeligste van de wereld is.

Afgelopen jaar hebben we de eerste magneetjes gevoeld en we hebben goede redenen om te mogen hopen om nog voor de zomervakantie de eerste afzonderlijke atomen te kunnen gaan onderscheiden op basis van het magnetisme van hun elektronen. Als we dat straks binnen vijf jaar klaar hebben gespeeld dan hebben we iets bereikt waar we samen echt trots op mogen zijn.

Tot slot wil ik u nog vertellen over een andere kant van de mooie microscoop, waar ik overdag hard aan werk om de reis naar de atomaire wereld van het bacterie ooit mogelijk te maken.

Maar ik heb u ook verteld over nog twee werelden. Die van de kwantum mechanica, waar elektronen op meerdere plaatsen tegelijk kunnen zijn en de wereld van de algemene relativiteitstheorie, waar de ruimte krom is.

Die hebben ook met de microscoop te maken. Het experiment waar ik nu over kom te spreken moet u maar zien als het experiment waar ik 's nachts

van droom. Dit experiment hoopt al die werelden namelijk te verbinden.

Geïnspireerd door Roger Penrose en in navolging van mijn collega in de experimentele natuurkunde, Dirk Bouwmeester, bereiden we nu een experiment voor dat heel erg lijkt op de microscoop. Aangespoord door Jan Zaanen, mijn mentor bij de theorie, willen we die vreemde kant van de kwantum mechanica verder ontleden.

Samen met Dirk Bouwmeester en enkele collega's uit Delft willen we gebruik maken van die kwantum eigenschappen van elektronen om te proberen om de blindenstok op twee plekken tegelijk te laten zijn.

Het magneetje binnen in een elektron kan tegelijk omhoog en naar beneden wijzen. En het kan de blindenstok dan tegelijk aantrekken en afstoten. Nou zult u zeggen, dat is zeker weer zo'n experiment dat nooit de eerste keer zal lukken. Het is misschien wel een experiment dat nooit gaat lukken. Onze ervaring is namelijk dat een zwaar ding, zoals een stoel, niet op twee plaatsen tegelijk kán zijn. Een natuurkundige die de kwantum mechanica goed begrijpt, snapt niet waarom dat zo is. Elektronen en atomen kunnen namelijk probleemloos op twee plaatsen tegelijk zijn. En een stoel is opgebouwd uit atomen en elektronen. Waarom kan de stoel dan niet wat de elektronen en de atomen wel kunnen? Ik denk dat het komt omdat de kwantum mechanica zich in een niet gekromde ruimte afspeelt. Wanneer de ruimte niet meer netjes recht is, lukt het niet meer helemaal om de wiskunde van de kwantum mechanica goed op te schrijven. Zware dingen zorgen ervoor dat de ruimte krom wordt en we begrijpen nog lang niet wat er dan met de kwantum mechanica gebeurt. Ik hoop dat het doen van experimenten en het nadenken over de experimenten ons op het goede spoor kan brengen.

Referenties

Voor de fibers in de aorta:

1. J.H.N. Lindeman, B.A. Ashcroft, J.W.M. Beenakker, M.H. van Es, N.B.R. Koekkoek, F.A. Prins, J.F. Tielemans, H. Abdul-Hussien, R.A. Bank, T.H. Oosterkamp; 2010, Defective collagen networks underlie aortic wall weakening in Marfan syndrome and abdominal aneurysms, Proc. National Academy of Sciences 107, 862-865

Voor de quantum mechanica golf-deeltjes paradox:

2. <https://nl.wikipedia.org/wiki/Tweespletenexperiment>