

# Kernspinresonantie en voeding

*Een spectrum van toepassingen*

Prof. Dr. John P.M. van Duynhoven

Inaugurele rede bij de aanvaarding van het ambt van buitengewoon  
hoogleraar in Magnetische resonantie in relatie tot voedingsmiddelen  
aan Wageningen University op 19 juni 2014



WAGENINGEN UNIVERSITY

WAGENINGEN UR

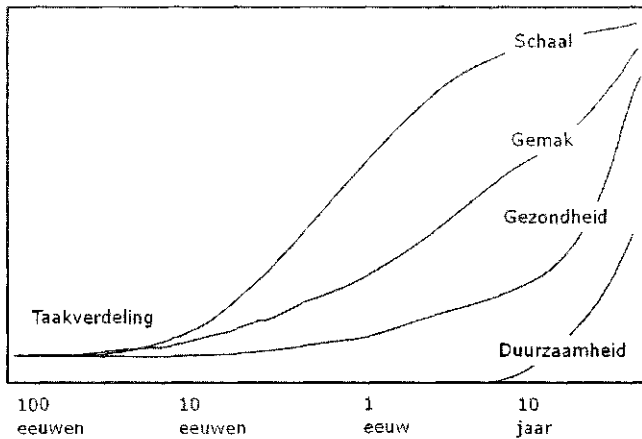
ISBN 978-94-6257-182-2

# Kernspinresonantie en voeding

*Een spectrum van toepassingen*

*Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,*

Van alle universitaire plechtigheden neemt de inaugurele rede een bijzondere plaats in. Terwijl de uitreiking van diploma's en de verdediging van een proefschrift een individu verheffen naar een hoger academisch niveau, wordt van de inaugurele rede een zekere nivellering verwacht (in de positieve zin van het woord). De discussies tijdens academische promoties eerder deze week in deze zaal gingen vaak alleen de kandidaat en de commissie aan, met een lijdzaam en soms ook in slaap sukkelend publiek. In deze lezing wil ik mij niet zozeer richten tot de aanwezige collega-specialisten, maar vooral tot iedere toehoorder in deze zaal. Ik prijs mij daarom gelukkig dat u allen zeer bekend bent met het onderwerp van mijn studies: voedsel en voeding. In mijn lezing zal ik u aan de hand van een meettechniek genaamd kernspinresonantie een blik geven op voedsel en voeding die velen van u nog niet kennen. Kernspinresonantie is een geavanceerde techniek die ik straks zal toelichten. U vraagt zich wellicht af waarom een dergelijke techniek toepassingen zou kunnen hebben in onze voedselvoorziening. Hoewel de afgelopen eeuwen zich hier grote veranderingen hebben voorgedaan, heeft de mensheid zich prima kunnen voeden zonder gebruik van kernspinresonantietechnieken. Neus, tong, ogen en vingers zijn bij de bereiding van voedsel dan ook biosensoren die zelfs met onze huidige stand van de techniek moeilijk te evenaren zijn. In Figuur 1 heb ik enkele ontwikkelingen aangegeven in onze voedselvoorziening, die de afgelopen decennia in een stroomversnelling zijn gekomen.



Figuur 1 Ontwikkelingen in onze voedselvoorziening door de eeuwen heen. Trends zijn zeer globaal weergegeven'

### Gemak dient de mens

Vanaf de vroegste geschiedenis zien we een beweging van zelfvoorziening naar *taakverdeling* binnen de voedselbewerking. De verdeling van taken in het verbouwen van gewassen en verwerking tot eetbare producten vond aanvankelijk nog plaats binnen de eigen groep. Maar in de eerste beschavingen zagen we al een zekere *schaalvergroting*, aanvankelijk ambachtelijk van aard, de laatste eeuwen ook op industriële schaal. Door deze ontwikkelingen hoefde een steeds kleiner deel van de bevolking zich nog bezig te houden met de voedselvoorziening. Dit proces heeft zich in de laatste decennia verder versneld: door toenemende arbeidsparticipatie is er ook druk gekomen op de tijd die binnenshuis aan maaltijdbereiding besteed kan worden. We zijn daarnaast mobieler geworden, meer maaltijden worden buitenshuis genuttigd of bereid. Door deze ontwikkelingen zal een nog groter deel van de voedselbewerking zich verplaatsen van het huishouden naar de industrie<sup>2</sup>. De industrie voorziet hierin door producten en ingrediënten te ontwikkelen die het mogelijk maken in vrij korte tijd een maaltijd te bereiden. De eisen die gesteld worden aan dergelijke op industriële schaal bereide producten zijn hoog: de consument wil een smakelijk, veilig, gezond en houdbaar product dat snel te bereiden is. Voor het ontwerp van efficiënte industriële bereidingsprocessen van dergelijke producten kan echter vaak maar beperkt worden terugvallen op huidige kennis.

### *Duurzaamheid*

Een effect van de toegenomen welvaart, niet alleen in de westerse wereld maar ook in de opkomende economieën, is dat er voor voedsel een toenemend beslag wordt gelegd op onze natuurlijke bronnen. Er is een groeiend bewustzijn dat dit niet alleen consequenties heeft voor het gebruik van fossiele brandstoffen, maar ook voor onze voedselproductie. Op dit moment is die zeer inefficiënt: een groot deel van de plantaardige voedselproducten belandt niet op het bord van de consument maar gaat verloren op het veld, tijdens transport of gedurende productie. Het is duidelijk dat uitbreiding van het areaal van landbouwgrond haar grenzen heeft bereikt en dus geen oplossing gaat bieden. Die zal gevonden moeten worden in een betere benutting van huidige bronnen. Alternatieve landbouwmethoden en hergebruik van wat nu beschouwd wordt als afval- of reststroom zullen hier de belangrijkste strategieën zijn. De eerste pogingen van de industrie om met afval- en reststromen voedselingredienten en -producten te produceren van hoge kwaliteit hebben laten zien dat ook hier veel van onze huidige kennis tekortschiet. De industrie realiseert zich echter terdege dat degene die er in zal slagen om voedsel van hoge kwaliteit te produceren op een duurzame manier, een belangrijk voordeel zal hebben op zijn concurrenten.

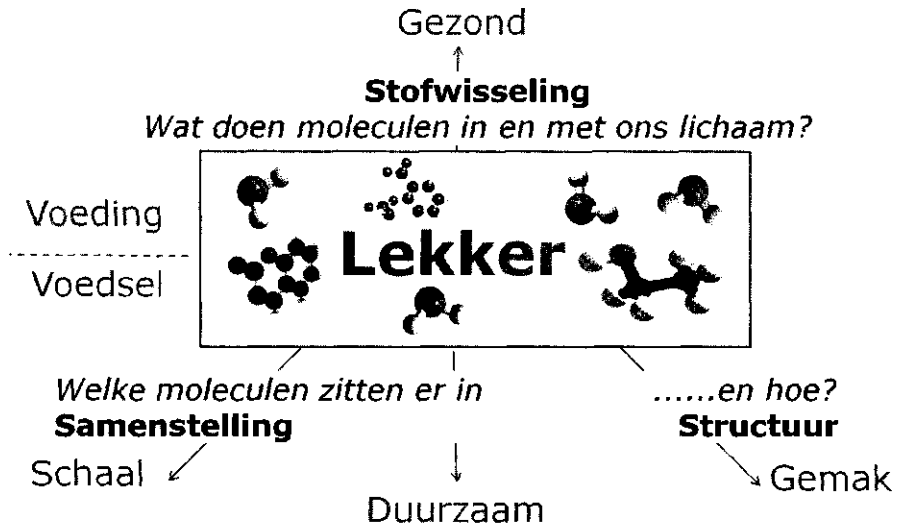
### *Gezonde voeding*

Behalve het bieden van een plezierige smaakervaring moet voedsel ook processen in ons lichaam aan de praat houden, en dat op een gezonde manier. Met andere woorden het moet ook dienen als voeding. Door de toegenomen efficiëntie in de landbouw en de industriële productie is ons voedsel relatief goedkoop geworden. De westerse bevolking geeft nu relatief een veel kleiner deel van het inkomen uit aan voedsel dan decennia geleden. Hoewel velen dat niet graag willen geloven, is door verbeterde controle- en productietechnieken ons voedsel veiliger dan ooit voor wat de aanwezigheid van schadelijke stoffen en organismen betreft'. Maar juist nu zien we dat overdaad aan voedsel die vroeger als luxe werd beschouwd alledaags is geworden en schadelijk voor onze gezondheid. De laatste decennia zien we een schrikbarende toename van ziekten die zijn toe te schrijven aan ongezonde eetgewoontes. Om dit een halt toe te roepen, heeft de voedselindustrie de afgelopen tien jaar ingezet op 'light' producten en 'functional foods'. Deze laatste producten zouden specifieke gezondheidsbevorderende effecten moeten bewerkstelligen, maar ondanks aanzienlijke investeringen zijn hier geen grote successen geboekt. Een meer fundamentele aanpak is nu aan de orde om te begrijpen hoe we met voeding een gezond leven kunnen leiden.

## Van meten aan eten naar weten

*'Research is four things: brains with which to think, eyes with which to see, machines with which to measure (and fourth, money)' - Albert Szent-Gyorgyi*

Voor grootschalige productie van gezond, lekker, duurzaam en gemakkelijk te bereiden voedsel kunnen we niet meer terugvallen op bestaande kennis van voedselverwerkingsprocessen. Willen we voedsel kunnen produceren dat aan al deze eisen voldoet, dan zullen we een fundamenteel begrip moeten hebben van wat smaak of gezondheid bepaalt. Daarvoor moeten we afdalen naar de bouwstenen van voedsel, en leven in het algemeen: de moleculen. Het zijn moleculen die smaak en houdbaarheid van ons voedsel bepalen, en ook de effecten van voeding op onze gezondheid. Willen we begrijpen hoe we met voeding een gezond leven kunnen leiden, dan zullen we inzicht moeten krijgen in de effecten op onze stofwisseling, met andere woorden: wat moleculen in en met ons lichaam doen. Willen we smakelijk en makkelijk te bereiden voedsel duurzaam produceren op een industriële schaal, dan moeten we inzicht krijgen in samenstelling en structuur (Figuur 2). Dit zijn echter grote knelpunten in het voedsel- en voedingsonderzoek: de huidige meettechnieken

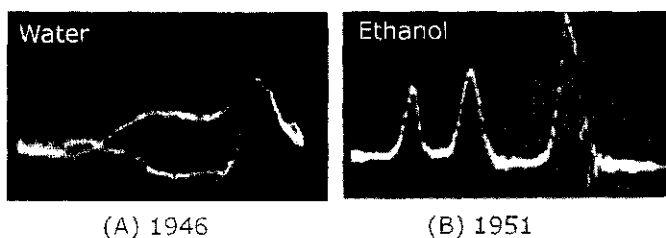


Figuur 2. Overzicht van huidige knelpunten om op grote schaal lekkere, gemakkelijke en duurzame voedselproducten te ontwikkelen die ook gezonde voeding zijn: metingen aan stofwisseling, samenstelling en structuur van voedsel.

schieten tekort om goed de effecten van voeding op onze stofwisseling en de samenstelling en structuur van ons voedsel te bepalen. Dit is nu waar we met een geavanceerde meettechniek als de kernspinresonantie een belangrijke bijdrage kunnen leveren. Om dat uit te kunnen leggen, is een beknopte beschrijving van de theorie van magnetische resonantie in relatie tot levensmiddelen op zijn plaats.

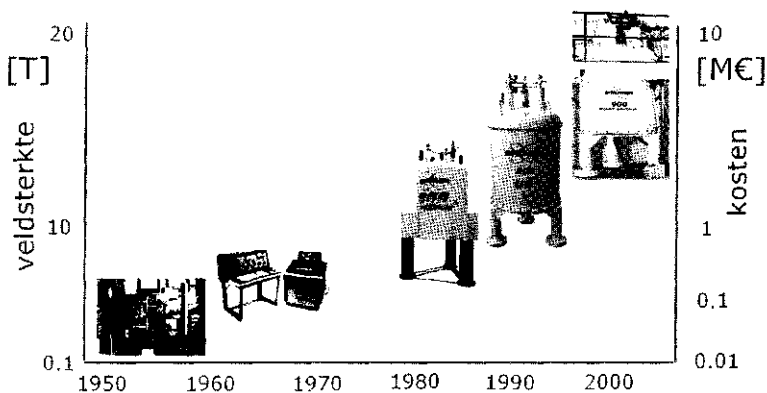
### *Kernspinresonantie technieken*

In de structuur van moleculen ligt de basis van de kwaliteit van voedsel en hoe we met voeding een gezond leven kunnen leiden. Met kernspinresonantie hebben we een techniek in handen die op moleculair niveau inzicht kan geven door het gedrag te bestuderen van een nog kleinere bouwsteen, het atoom. In de natuur bestaan de meeste moleculen uit koolstof-, waterstof-, zuurstof-, stikstof- en fosforatomen. Een interessante eigenschap van deze atomen is dat ze een kern bezitten die draait om zijn as, juist zoals een tol en de aarde om hun as draaien. Een dergelijke ronddraaiende beweging noemen we een spin. Door de elektrische lading van de ronddraaiende atoomkernen gaan deze kernspins zich gedragen als een magneetje. Dat levert zeer informatief gedrag op wanneer je deze kernspins in een magneetveld brengt. Net als een kompasnaald in het magneetveld van de aarde zullen deze kernspins zich uit gaan richten. Dit is een zeer interessante eigenschap omdat we weten dat we met elektrische velden magneten kunnen manipuleren, en *vice versa*: met bewegende magneten kunnen we elektrische golven genereren. Dit is ook de basis van de kernspinresonantie. We brengen daarbij materialen in een magneetveld en onderwerpen die aan radiogolven. Met radiogolven kunnen we kernspins kleine zetjes geven en uit evenwicht brengen, ze gaan dan een beweging uitvoeren die we ook zien als we een draaiende tol een zetje geven, de zogenaamde precessie. Vervolgens kunnen we met deze precederende kernspins ('magneetjes'), in een spoeltje een stroompje opwekken.



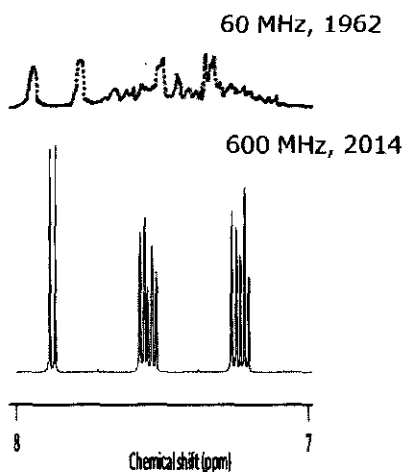
*Figuur 3 Enkele vroege <sup>1</sup>H kernspinresonantie (NMR) metingen aan (A) water<sup>3</sup> en (B) ethanol<sup>4</sup>.*

Dit experiment werd in 1946 voor het eerst uitgevoerd met water<sup>3</sup> en liet zien dat we inderdaad stroompjes opgewekt door kernspins kunnen waarnemen (Figuur 3A). We zien een breed signaal afkomstig van de kernspins van de waterstofatomen in een watermolecuul. In de eerste jaren waren dergelijke metingen voornamelijk interessant voor natuurkundigen. Zij waagden zich enkele jaren later aan een kernspinresonantie-meting aan een verbinding die bij consumptie interessantere effecten oplevert dan water, namelijk ethanol. Deze meting leverde drie signalen op (Figuur 3B), wat eerst werd beschouwd als een meetfout. Er was gelukkig een chemicus in de buurt, S. Dharmatti, die begreep dat deze drie signalen verklaard konden worden met de moleculaire structuur van ethanol<sup>4</sup>. Dit veroorzaakte flinke opwinding, want tot die tijd kon de atomaire samenstelling van een molecuul alleen bepaald worden door een materiaal uiteen te laten vallen in de afzonderlijke elementen. Dit waren zeer tijdrovende klussen en lieten uiteraard ook niets over van het molecuul. De mogelijkheden van kernspinresonantie, ook wel Nuclear Magnetic Resonance of NMR genoemd, werden daarna snel benut voor het ophelderen van molecuulstructuren. Willen we anno 2014 de structuur van een nieuw gemaakt of ontdekt molecuul weten, dan wordt snel de gang naar een zogenaamde NMR-spectrometer gemaakt. De voortgang die NMR hier gemaakt heeft, is enorm geweest. Deze is voor een groot deel te danken aan ontwikkelingen in de technologie om nauwkeurig radiogolven te kunnen genereren en stabiele en sterke magneten te fabriceren. Zoals u in Figuur 4 kunt zien, gaat de aanschaf van deze sterke magneten wel met een behoorlijk prijskaartje gepaard. Maar daar krijg je ook wat voor, namelijk een grote gevoeligheid om kernspins waar te nemen en verschillende kernspins van elkaar te onderscheiden.



Figuur 4 Ontwikkeling van NMR-spectrometers: beginnend met een zelfgebouwde (30 MHz, 0,7 T) machine tot een commercieel hoogveld (900 MHz, 21T) instrument.





*Figuur 5  $^1\text{H}$  kernspinresonantie (NMR) spectra van coumarine gemeten (boven) in 1962 op een veldsterkte van 1.4 T (60 MHz<sup>2</sup>) en (beneden) in 2014 in een magneetveld van 14 T (600 MHz<sup>2</sup>).*

Ik heb mijn eerste stappen in de NMR gezet door in de jaren tachtig bij de toen zeer hoge magneetvelden van 11.7 tot 14 Tesla (500-600 MHz) de structuur van een groot eiwitmolecuul op te helderen. Om NMR-instrumenten voorzien van dergelijke sterke magneten zo efficiënt mogelijk te gebruiken, werden ze door Nederlands Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) ondergebracht bij enkele universitaire centra. De Katholieke Universiteit Nijmegen, waar ik in de jaren tachtig studeerde, huisvestte destijds een dergelijke centrale NWO-hoogveld-NMR-faciliteit. Ondertussen zijn NMR-instrumenten gemeengoed in de meeste universitaire en industriële laboratoria. Voor mij was in die tijd de structuuropheldering van een groot eiwitmolecuul ook een klus van jaren, maar dat zou nu eerder een kwestie van weken zijn. Structuuropheldering kent ook een lange geschiedenis in het voedingsonderzoek. Dezelfde Dharmatti die natuurkundigen moest wijzen op de unieke eigenschap van NMR om moleculaire structuren te bepalen, heeft zich al in de jaren vijftig en zestig gericht op de analyse van verbindingen die belangrijk zijn voor smaak<sup>5</sup> en gezondheidseffecten<sup>6</sup>. In Figuur 5 ziet u het destijds door hem vrij moeizaam verkregen spectrum van coumarine, een smaakbepalend bestanddeel van kaneel. Vergelijk dit spectrum met het nu routinematig verkregen NMR-spectrum en u begrijpt de vooruitgang die geboekt is de afgelopen decennia. Van vrijwel elk bekend molecuul in ons voedsel is de moleculaire structuur met behulp van NMR opgehelderd. Hoewel NMR nog steeds voor structuuropheldering wordt ingezet, heeft het toepassingsgebied van NMR zich de afgelopen decennia aanzienlijk verbreed.

## *Complexe samenstellingen van voedselproducten*

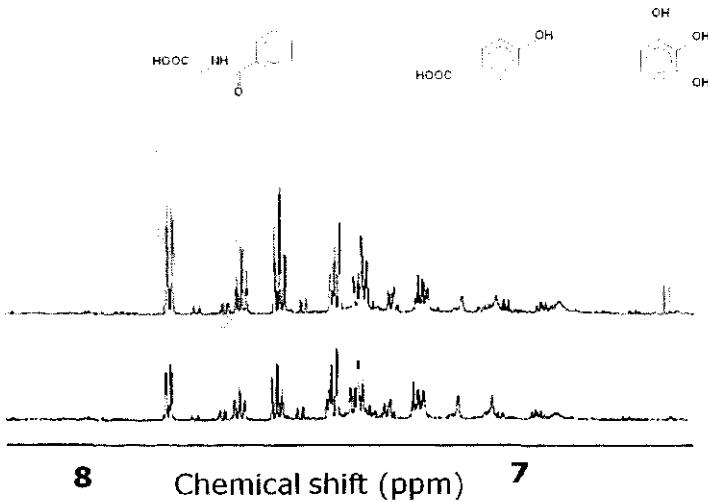
*'Wat je niet verwacht, kan je ook niet voorzien. Daar moet je je altijd op instellen.'*

*- Johan Cruijff*

De sterke reputatie van NMR als techniek om structuren van afzonderlijke moleculen in kaart te brengen, is niet altijd een zegen geweest. Lang zijn hierdoor andere unieke eigenschappen van NMR onderbelicht gebleven, namelijk lineariteit en wat ik noem een 'open blik'. Met lineariteit bedoel ik dat de intensiteit van de signalen die we in NMR-spectra waarnemen, rechtstreeks overeenkomt met de hoeveelheid kernspins in de meetspoel. Dit is een zeer belangrijk voordeel boven andere technieken die moleculen kunnen detecteren. Die andere technieken zijn meestal gevoelig voor storende neveneffecten waardoor signalen niet meer overeenkomen met het daadwerkelijke aantal moleculen. Dit is niet het geval voor NMR en deze techniek heeft daarnaast een open, bijna alziende blik voor de belangrijkste atomen die voorkomen in voedsel. Het maakt NMR in principe weinig uit in wat voor molecuul deze atomen aanwezig zijn, via de kernspin kunnen ze rechtstreeks gedetecteerd worden. Dat betekent dat er weinig voorkennis nodig is van het product waarvan je de samenstelling wilt weten. Ook dat is een belangrijk voordeel boven andere analytische technieken, want veel van onze voedingsproducten hebben een zeer complexe samenstelling die vaak maar gedeeltelijk bekend is.

### *Stofwisseling*

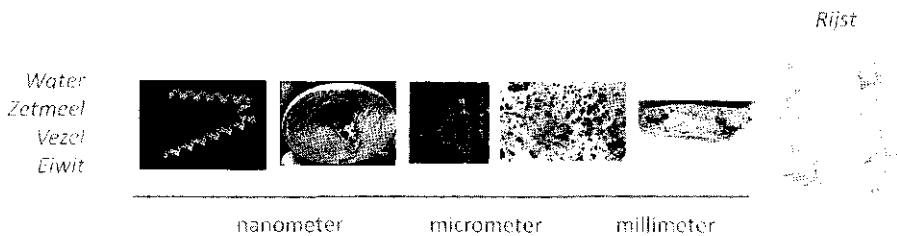
De open blik van NMR kunnen we ook inzetten om effecten van voeding op onze stofwisseling te meten. De meest voor de hand liggende manier om dat te doen is door te kijken naar de samenstelling van onze lichaamsvloeistoffen. In Figuur 6 ziet u een gedeelte van het NMR-spectrum van mijn urine. Zelfs in dit kleine deel van het NMR-spectrum ziet u al een aanzienlijk aantal signalen dat overeenkomt met verbindingen in mijn urine die iets zeggen over mijn gezondheidstoestand en wat ik de afgelopen 24 uur gegeten of gedronken heb. Dit laatste effect kunt u waarnemen in het NMR-spectrum van mijn volgende plas, nadat ik eerst enkele flinke koppen thee gedronken heb. U ziet hoe enkele signalen toenemen in intensiteit en er ook nieuwe verschijnen in het NMR-spectrum. Dit is een aardige illustratie van het vermogen van NMR om zonder voorinformatie nieuwe en onbekende moleculen waar te nemen in complexe mengsels, in dit geval urine. De structuren van deze moleculen kunnen dan vervolgens met NMR bepaald worden. Kennis van molecuulstructuren is een belangrijke stap om gericht onderzoek te kunnen doen naar mechanismen in het lichaam waar deze moleculen deel van uitmaken.



Figuur 6 <sup>1</sup>H kernspinresonantie (NMR) spectrum van urine voor (onder) en na (boven) drinken van een paar koppen thee. Drie structuren van afbraakproducten van thee zijn weergegeven.

### *Materiaaleigenschappen*

Onze waardering voor voedsel wordt niet alleen bepaald door samenstelling en gezondheidseffecten, maar voor een belangrijk deel ook door materiaaleigenschappen. Hiermee bedoel ik bijvoorbeeld de smeerbaarheid van margarine, de knapperigheid van brood of de kooktijd van rijst. Bij dit soort eigenschappen gaat het niet zozeer om welke moleculen er aanwezig zijn, maar vooral hoe ze zijn opgebouwd in een materiaalstructuur. De vraag die we hier willen beantwoorden is hoe verschillende moleculen op verschillende lengteschalen ten opzichte van elkaar gerangschikt zijn. Een voorbeeld van een dergelijke ‘multischaal’ rangschikking is de structuur van rijst zoals die is weergegeven in Figuur 7. Rijst bestaat voornamelijk uit water, zetmeel, vezels (cellulose) en eiwit, maar heeft geheel andere eigenschappen dan andere materialen met een vergelijkbare samenstelling. Dit illustreert hoe belangrijk ‘multischaal’ ordening is voor het begrijpen van voedselkwaliteit. Rijst is een belangrijk voedsel voor de wereldbevolking; koken van rijst legt een groot beslag op kostbare tijd en energie. Investerings in processen die kookgedrag van rijst kunnen verkorten, met behoud van kwaliteit van het gekookte product, kunnen daarom een directe bijdrage leveren aan gemak voor de consument en aan duurzaamheid. Inzichten in de structuurverandering van rijst tijdens koken zijn daarom belangrijk om industriële voorbewerkingprocessen van rijst te kunnen optimaliseren. Op elke



Figuur 7 Voorbeeld van 'multischaal' structuren in rijst<sup>8</sup>.

lengteschaal kan NMR waardevolle informatie leveren over het kookgedrag van rijst, maar Magnetic Resonance Imaging (MRI) is hierbij letterlijk het meest tot de verbeelding sprekend.

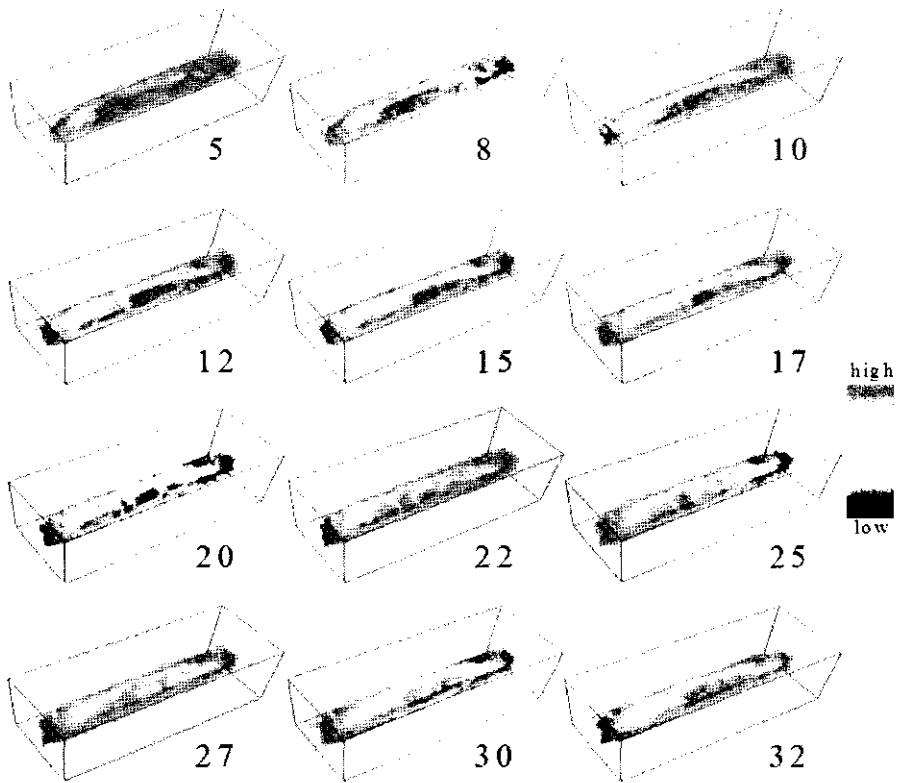
MRI is vooral bekend uit de medische diagnostiek, maar we kunnen deze techniek ook toepassen om te kijken naar de verdeling van moleculen in voedselproducten. Dit kan prachtige plaatjes opleveren van de interne structuur van producten, maar is vooral interessant om niet-invasief te kijken naar processen die zich afspelen tijdens opslag en verwerking. U ziet in Figuur 8 hoe we MRI hebben gebruikt om het transportgedrag van water tijdens het koken van een rijstkorrel te volgen<sup>9</sup>. Nu heeft een dergelijk filmpje op zich al esthetische waarde, maar de werkelijke meerwaarde zit in de validatie van simulatiemodellen die het kookgedrag van rijst voorspellen. Het volgen van watertransport tijdens verwerking en opslag van voedselproducten is een unieke toepassing van MRI. Binnen het Wageningse NMR-onderzoek is deze techniek nu al meerdere malen succesvol voor dit doel ingezet<sup>10-12,12,13</sup>.

## Nieuwe toepassingen van kernspinresonantie (NMR) in het voedsel- en voedingsonderzoek

In de voorgaande voorbeelden heb ik laten zien dat NMR een krachtig instrument is voor bepaling van complexe samenstellingen van voedselproducten en lichaamsvloeistoffen. Met NMR- en MRI-technieken kunnen we ook de verschillende lengteschalen afdekken in complexe materiaalstructuren. Er zijn echter gebieden waar verdere ontwikkeling van deze technieken in multidisciplinair verband noodzakelijk is om enkele nijpende knelpunten in het voedsel- en voedingsonderzoek op te lossen.

### Samenstelling van voedsel: smaak

Ik besprak eerder de unieke mogelijkheden van NMR als techniek om van complexe mengsels snel en zonder voorkennis de moleculaire samenstelling te bepalen. Zo



*Figuur 8 Indringing van water in een rijstkorrel tijdens koken, gemeten met MRI<sup>9</sup>.*

kunnen we de moleculaire basis bepalen van hoe we smaak en geur van voedsel beleven. Dit is zeer relevant in het licht van de noodzaak om consumenten smakelijke producten aan te bieden die met meer gemak te bereiden zijn en op een duurzamere manier geproduceerd zijn. Ook hier moeten productieprocessen radicaal anders worden ingericht en kan niet worden teruggevallen op huidige technieken. Een voorbeeld is de productie van thee, waar nu productietechnieken voor een deel dateren uit het begin van de vorige eeuw. Een relatief klein deel van de geplukte thee belandt daardoor uiteindelijk in het theekopje van de consument. Dit is niet acceptabel in het perspectief van een wereldwijd toegenomen vraag, waarin niet kan worden voorzien door productie-uitbreiding. Opzetten van een nieuwe theeplantage kost ruwweg 15 jaar, en zal ook een groot beslag leggen op beschikbare landbouwarealen. Voor radicale verbetering van theeverwerking kan nu echter maar zeer beperkt een beroep worden gedaan op inzichten op moleculair niveau. Willen we deze inzichten

op redelijke termijn verkrijgen, dan zullen we moeten inzetten op datagedreven technieken. Door de open blik van NMR kunnen we met deze techniek in korte tijd veel kwantitatieve informatie over de samenstelling van producten verkrijgen. Een groot voordeel van NMR is dat we van te voren weinig aannames hoeven te doen over de aard van de verbindingen die we denken te gaan aantreffen.

Ondanks alle unieke voordelen die NMR biedt om snel en betrouwbaar samenstellingen te bepalen van complexe mengsels, is het nog steeds een vrij ongevoelige techniek. Er zijn de laatste jaren wel grote stappen gezet in de verbetering van gevoeligheid, maar NMR moet hier in massaspectroscopische technieken toch zijn meerdere erkennen. Anderzijds worstelt de massaspectrometrie nog steeds met robuustheid en lineariteit. In tegenstelling tot NMR als primaire techniek, is de massaspectrometrie een secundaire techniek die voor kwantificering nog steeds standaarden nodig heeft. Maar we kunnen beide technieken complementair inzetten. Met deze inzet van NMR als 'globale' meettechniek en massaspectrometrie als meer 'specifieke' techniek is in het Netherlands Metabolomics Centre (NMC) de nodige ervaring opgedaan. De hoeveelheid data die zo verkregen kon worden, is enorm. Het menselijk brein schiet hier tekort om uit dergelijke datasets nog direct relevante informatie te kunnen vergaren; hiervoor zijn geavanceerde data-analysetechnieken noodzakelijk. In gezamenlijke NMC-projecten met de groep van Prof. Age Smilde (Universiteit van Amsterdam) hebben we dergelijke technieken succesvol benut om grote hoeveelheden data in relevante informatie te kunnen omzetten.

#### *Stofwisseling: functional foods werken (meestal) niet*

De belangstelling voor gezonde voeding is bepaald niet nieuw. Vijftien jaar geleden is de industrie al begonnen met uitgebreide onderzoeksprogramma's om een oplossing te vinden voor de toename van welvaartsziekten in de westerse wereld. Hierbij werd zwaar ingezet op zogenaamde 'functional foods', vaak exotische ingrediënten die bij dagelijkse consumptie een verbetering van lichamelijke of mentale prestaties, of verlaging van ziekterisico zouden bewerkstelligen. Dit is op een teleurstelling uitgelopen. Het bleek meestal onmogelijk om deugdelijk wetenschappelijk bewijs te leveren. De nekslag voor de meeste claims kwam met het in werking treden van strenge Europese regelgeving. Dit heeft geleid tot een terugval van het industriële onderzoek naar gezondheidsbevorderende voeding. Deze crisis is toe te schrijven aan enkele conceptuele denkfouten. Er is in de meeste gevallen uitgegaan van een 'magic bullet'-benadering waarbij gezondheidseffecten werden toegeschreven aan een enkel ingrediënt. Een dergelijke aanpak kan echter alleen succesvol zijn als er ook een 'single target' is, en daar zijn maar weinig voorbeelden van aan te wijzen als het gaat om het bevorderen van gezondheid. Verder is getracht om verbetering in gezondheid aan te tonen aan de hand van één, of een zeer beperkt aantal biomarkers voor risico op ziekte. Ook dit is

meestal een ongelukkige keuze geweest. Ook op de mechanistische onderbouwing van veel claims was het nodige af te dingen. Er werd meestal voetstoots aangenomen dat het hoofdingrediënt ook de actieve component in het lichaam zou zijn. Op basis daarvan is veel onderzoek gedaan naar gezondheidseffecten van geïsoleerde verbindingen in voeding. Ook dit werk bleek uiteindelijk van geen of zeer beperkt nut, omdat vaak voorbij werd gegaan aan de uitgebreide omzettingen die de meeste voedingscomponenten ondergaan in het menselijk lichaam. We zien nu twee belangrijke kenteringen in het denken over gezonde voeding, en hoe effecten daarvan te meten en te onderbouwen zijn.

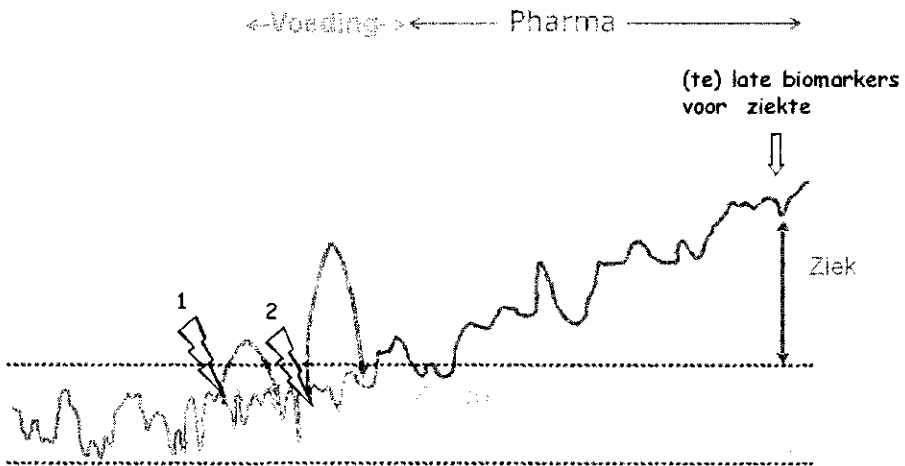
#### *Omzettingen van voedingsbestanddelen in het lichaam*

Recent werk binnen het NMC heeft laten zien dat verbindingen waarvan we sterk vermoeden dat ze betrokken zijn bij verlaging van hart- en vaatziekten, zeer ingrijpende structuurverandering ondergaan na inname. Een voorbeeld zijn de polyfenolen die in hoge concentraties voorkomen in bijvoorbeeld groente en fruit, maar ook in thee. Bij de omzetting van polyfenolen in ons lichaam spelen de microflora in ons verteringstelsel een grote rol, iets wat lang niet (h)erkend is<sup>14</sup>. Een knelpunt bij het verkrijgen van een beter begrip van omzettingen door darmflora en de wisselwerking met de stofwisseling in de menselijke gastheer, was de identificatie van de moleculen zoals die in de bloedsomloop kwamen. Justin van der Hooft heeft in zijn recent promotieonderzoek goed werk verricht bij de identificatie hiervan<sup>15</sup>. We hebben daarmee al een behoorlijk goed beeld gekregen van de moleculen die in ons lichaam circuleren na inname van thee. Om goed te begrijpen welke moleculen relevant zijn voor eventuele effecten op hart- en vaatziekten moet er nu een volgende stap worden gezet richting kwantificering<sup>16</sup>. Dit is een groot probleem voor huidige massaspectrometrische technieken, maar NMR heeft hier een beslissend voordeel omdat het een intrinsiek kwantitatieve techniek is. In een recente samenwerking van Unilever (Doris Jacobs) met Plant Research International (Ric de Vos) kon ongeveer een kwart van de nieuw geïdentificeerde afbraakproducten van zwarte thee in plasma gekwantificeerd worden door een slimme combinatie van NMR en massaspectrometrie<sup>17</sup>.

#### *Veerkracht*

Vijftig jaar geleden, toen gezondheid nog 'de afwezigheid van ziekte' was, werd een nieuwe definitie opgesteld. Gezondheid werd vervolgens omschreven als 'een algemene toestand van welbevinden'<sup>19</sup>. Op dit moment zien we een verschuiving naar een nieuwe definitie die zich laat omschrijven als 'het vermogen om zich aan te passen aan veranderende omstandigheden'<sup>20</sup>. Deze dynamische omschrijving doet meer recht aan de ontwikkelingen in de volksgezondheid en biedt ook meer openingen voor het aantonen van gezondheidseffecten van voeding. Dit heb ik schematisch

weergegeven in Figuur 9, waar u ziet hoe metabolisme in gezonde personen gereguleerd wordt binnen een zekere bandbreedte (homeostase). Door verkeerde voeding en levensstijl kan deze homeostatische regulering verloren gaan en medisch ingrijpen wordt dan noodzakelijk (de 'pharma'-aanpak). Willen we eerdere ingrijpen met verandering van voeding- en of levensstijl, dan zullen we vroege aanwijzingen willen hebben dat onze gezondheid in gevaar is. Een lastige consequentie is dat gezondheid dan onder dynamische condities zal moeten worden gemeten<sup>21</sup>. In Figuur 9 ziet u hoe door zogenaamde 'challenge'-testen het metabole systeem uit evenwicht wordt gebracht en vervolgens wordt gekeken hoe veerkrachtig het systeem hier op reageert. Op dit moment wordt door Parastoo Fazelzede in een gezamenlijk project van het Netherlands Metabolomics Centre (NMC) en het Top Institute Food & Nutrition (TIFN) gekeken of deze aanpak geschikt is om het effect van voeding op de gezondheid van spier-, hart- en vaatstelsel te onderzoeken. Hier wordt NMR<sup>22</sup> gezamenlijk ingezet met geavanceerde massaspectrometrische technieken om een beeld te krijgen van tijdsafhankelijke effecten op metabolisme. Deze tijdsafhankelijke metaboliëtenprofielen worden tevens gebruikt om effecten van genexpressieniveau te onderzoeken met behulp van transcriptomics technieken<sup>23</sup>. Naar verwachting gaat dit een goede



Figuur 9 Conceptuele weergave van een 'challenge test' als middel om metabole veerkracht te bepalen als maat voor gezondheid<sup>19</sup>. Afhankelijk van gezondheidstoestand zullen challenge testen '1' en '2' een verschillende response opwekken.



biologische onderbouwing geven van de metabole effecten die we gaan waarnemen in verschillende voedingsinterventiestudies.

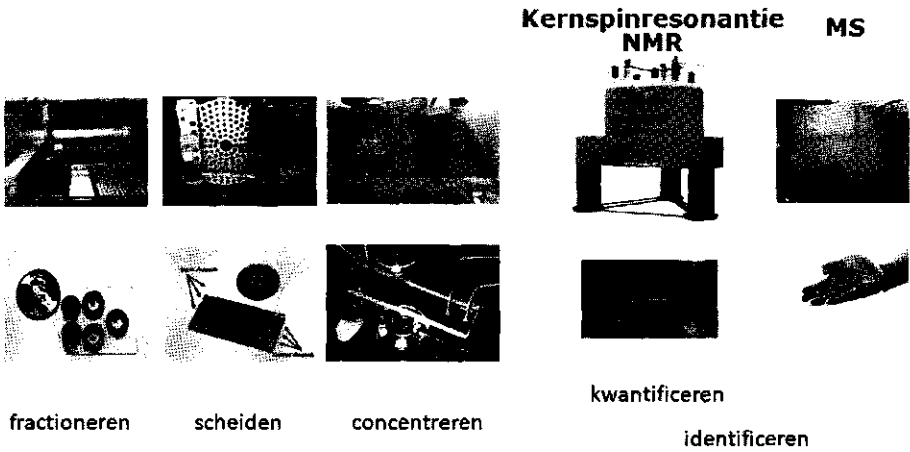
### *Mesoschaal structuur van voedsel*

Ik heb al eerder aangegeven hoe NMR en MRI ingezet kunnen worden voor het bestuderen van materiaalstructuren op verschillende lengteschalen. Ik wil mij in mijn leeropdracht gaan richten op de mesoschaal. Dit is het gebied tussen de nano- en microschaal, een voor veel technieken lastig gebied, zeker als het complexe voedselmaterialen betreft (Figuur 7). Ook voor NMR is het een behoorlijke uitdaging om in dit gebied relevante metingen te kunnen doen. Ik zal aan de hand van twee toepassingen laten zien wat op korte termijn haalbaar kan zijn.

Allereerst de *half-kristallijne* materialen. Dit mag wellicht niet uw eerste associatie met voedsel zijn, maar bekende voorbeelden zijn margarine en chocola. Deze bestaan voor een belangrijk deel uit netwerken van vetkristallen. De industrie heeft zich recent gerealiseerd dat de huidige productie van voedsel(bestanddelen) met vetkristal netwerken niet duurzaam is en dat er efficiënter gebruik moet worden gemaakt van energie en grondstoffen. De huidige productieprocessen zijn de afgelopen eeuw echter zodanig geoptimaliseerd, dat daar weinig winst meer te behalen is. Nu radicaal nieuwe processen worden ontwikkeld, realiseert de industrie zich dat veel kristallisatieprocessen maar gedeeltelijk begrepen worden, zeker waar deze zich afspelen op de mesoschaal. De ordening die hier optreedt, blijkt zeer belangrijk te zijn voor de verwerkbaarheid van bijvoorbeeld margarine. Binnen Unilever heeft Adrian Voda laten zien dat met zogenaamde spindiffusiemetingen kwantitatieve informatie kan worden verkregen over mesoschaalordering in vetkristallen<sup>24</sup>. De toepassing van spindiffusiemetingen staat voor toepassing op voedselmaterialen nog in de kinderschoenen; met steun van de Stichting Technische Wetenschappen (STW) gaan we deze techniek nu verder uitwerken.

Een tweede materiaalkundig onderzoeksveld betreft de zogenaamde *zachte watercontinue materialen*. Deze zijn alom vertegenwoordigd in bijvoorbeeld mayonaise, ketchup of sauzen. In dit soort materialen zien we dat we met ogenschijnlijk weinig vast materiaal, zoals eiwit of zetmeel, in staat zijn om water als het ware te verdikken. Hier spelen netwerken van langgerekte eiwit- of koolhydraatmoleculen een grote rol. Veel van de eiwitten of koolhydraten die nu worden gebruikt voor waterstructurering, worden echter niet op een duurzame wijze geproduceerd. Gelukkig zijn er uitstekende mogelijkheden om gebruik te gaan maken van bestaande reststromen in de landbouw en de voedingsindustrie. Maar ook hier geldt dat nieuwe processen moeten worden ontworpen, en dat vrij fundamentele kennis nog moet worden opgebouwd. Een

belangrijk hiaat in onze kennis is weer de ordening van eiwit- en koolhydraatnetwerken op de mesoschaal. Na een haalbaarheidsstudie in het Unilever lab door Gert-Jan Goudappel bekijkt Daan de Kort nu in zijn promotieproject of het diffusiegedrag van kleine deeltjes door deze netwerken informatie kan opleveren over hoe deze netwerken zijn opgebouwd. Deze deeltjes hebben een diameter (rond 10 nm) die kleiner is dan de openingen in de mesoschaal netwerken. Voor het volgen van het diffusiegedrag van deze deeltjes heeft hij al enkele mooie NMR-methodes ontwikkeld en toegepast. Een volgende stap is om te bestuderen of dergelijke metingen ook mogelijk zijn tijdens opslag of tijdens verwerking van producten.



*Figuur 10 Schematisch voorbeeld van koppeling van microfluidic monstervoorbewerkingstechnieken met NMR-microcoil detectie.*

## Multidisciplinaire samenwerkingen

*'Scientists tend to resist interdisciplinary inquiries into their own territory. In many instances, such parochialism is founded on the fear that intrusion from other disciplines would compete unfairly for limited financial resources and thus diminish their own opportunity for research.'* - Hannes Alfvén

Ik heb tot nu toe sterk de nadruk gelegd op de kracht van NMR om informatie te vergaren over complexe structuren en samenstellingen van voeding, en effecten daarvan op de stofwisseling van consumenten. Om hier wetenschappelijke doorbraken te bewerkstelligen zullen we de huidige NMR-methodes verder moeten ontwikkelen. Dit behoeft een sterke theoretische en experimentele basis in deze wetenschappelijke discipline. Maar willen we uiteindelijk de hiervoor beschreven industriële en maatschappelijke problemen echt oplossen, dan zal NMR samen met andere technieken ingezet moeten worden.

### *Samenstelling complexe mengsels*

Justin van der Hooft heeft in zijn promotieonderzoek hier in Wageningen<sup>25</sup> laten zien wat bereikt kan worden met de huidige integratie van NMR, massaspectrometrie en scheidingstechnieken om in complexe mengsels de structuren van onbekende moleculen op te helderen. Van een indrukwekkend aantal afbraakproducten van thee in urine is de structuur opgehelderd, maar dit was wel een klus van jaren. Een stap in meer efficiënte structuuropheldering in complexe mengsels kan gezet worden door nieuwe 'microfluidics' concentratie- en scheidingstechnieken, zeer gevoelige NMR-microspoelen en massaspectrometrie te gaan integreren (Figuur 10). Een eerste studie met het lab van Prof. Hankemeier in Leiden heeft de haalbaarheid van dit idee al laten zien<sup>26</sup>. Verdere ontwikkelingen kunnen alleen in multidisciplinaire samenwerkingen tot stand komen. Een samenwerking tussen de groepen van Prof. Hankemeier (Universiteit Leiden), Prof. Velders (Wageningen University) en de Nederlandse industrie is nu in de maak.

### *Mesoschaalstructuuranalyse*

Ook binnen structuuranalyse van materialen worden de krachtigste oplossingen geboden door de inzet van complementaire technieken. Dit is zeer zeker het geval als er verschillende lengteschalen in het geding zijn. Kernspinresonantie vindt hier aangewezen partners in verstrooiing- en diffractietechnieken zoals SAXS and SANS. Gemotiveerd door enkele succesvolle toepassingen in het Unilever laboratorium in Vlaardingen<sup>24</sup> voorzie ik dat deze combinatie een grote vlucht zal nemen. Door de Europese en Nederlandse overheden is en wordt aanzienlijk geïnvesteerd in faciliteiten met krachtige neutronen- en elektronenbundels. Voorbeelden zijn de faciliteiten

in Delft en Grenoble voor respectievelijk neutronen- en röntgenverstrooiing en -diffractie. Ik heb hoge verwachtingen van een recent door de Stichting Technische Wetenschappen (STW) goedgekeurd project waarbij de Universiteiten van Wageningen en Delft, met brede steun van de Nederlandse voedingsindustrie, de combinatie van NMR met verstrooiingstechnieken zoals SAXS en SANS uit gaan werken voor bepaling van mesoschaalstructuren in voedselproducten.

## Onderwijs

De ontwikkelingen die ik tot nu toe besproken heb, komen maar in beperkte mate aan bod in het huidige universitaire onderwijs curriculum. Ik wil in mijn onderwijs een brug slaan tussen enerzijds diepgang in methodologie en anderzijds toepassing daarvan in multi-disciplinaire samenwerkingen. Ik wil graag een bijdrage leveren aan de recent opgerichte Netherlands Magnetic Resonance Research School (NMARRS). Deze school is een gezamenlijk initiatief van Nederlandse NMR-groepen en is georganiseerd rond de Nederlandse ultra-hoog veld NMR Grid (uNMR-NL). Ik wil ook hier achtergrond in de methodologische principes van NMR verbinden met uitdagende toepassingen in het voedingsonderzoek. Voor het opleiden van een bredere groep gebruikers van NMR en MRI wil ik meewerken aan het opzetten van een nieuwe cursus 'Basics and Applications of Magnetic Resonance in Food and Plant Sciences'. Gezien het brede toepassingsgebied van NMR en MRI, zal deze cursus ingepast gaan worden in het onderwijsprogramma van de onderzoekscholen VLAG (voedsel en voeding) en EPS (plant).

## Dankwoord

Op het eind van mijn betoog wil ik allereerst enkele personen bedanken die mij sterk gevormd hebben in mijn wetenschappelijke ontwikkeling. Ik heb mijn eerste stappen in de kernspinresonantie gezet in het toenmalige lab van Biofysische Chemie van Prof. Hilbers. Na het afronden van mijn hoofdvak in zijn groep heb ik de gelegenheid om een promotieonderzoek te doen met beide handen aangegrepen. Ik heb in mijn promotietijd niet alleen een hele goede theoretische en experimentele basis in de kernspinresonantie gekregen, maar vooral een hele ouderwetse goede en degelijke vorming in het bedrijven van wetenschap. Ik ben na mijn promotie bijna vier jaar werkzaam geweest als universitair docent bij de toenmalige Technische Universiteit Twente. Ook dat was een goede leerschool, vooral wat de toepassing van kernspinresonantie in andere wetenschappelijke disciplines betrof. Dat succes in de wetenschap voor een belangrijk deel berust op de kwaliteit van persoonlijke interacties was daarbij een goede les. Ik heb daar zeker voordeel van gehad bij mijn overstap naar de industrie.



naar Henk Van As die al die tijd verantwoordelijk is geweest voor de dagelijkse begeleiding van postdocs, en recent ook van Daan de Kort als promovendus. Henk, ik denk dat de kwaliteit van het NMR- en MRI-werk in Wageningen voor een belangrijk deel op jouw inbreng en toewijding zijn terug te voeren. Ik hoop dat onze samenwerking nog veel vruchten gaat afwerpen.

Herbert van Amerongen en Raoul Bino wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen en de vrijheid om mijn eigen weg te zoeken in Wageningen. De nieuwe directeur van het Wageningen NMR Centrum, Aldrik Velders, wil ik bedanken voor de samenwerking de afgelopen jaren. Ik hoop dat we nog lang kunnen optrekken als 'partners in crime' bij het optimaal inzetten van de middelen die ons in het WNMRC ter beschikking staan.

Mijn hernieuwde academische loopbaan in Wageningen is pas echt begonnen met de begeleiding van de promotieprojecten van Daan de Kort en Parastoo Fazelzede. Jullie inzet en enthousiasme bezorgen me de meest enerverende en plezierige uren in Wageningen.

Mijn ouders hebben dit moment helaas niet mogen meemaken. Opgroeien in een café in een klein Brabants dorp is wellicht geen vanzelfsprekend vertrekpunt voor een academische loopbaan. Maar als ik terugblik ligt deze dag in het verlengde van een jeugd waarin vrijheid met verantwoordelijkheid gepaard ging.

Bianca, Jos en Nadine: ik realiseer me dat kernspinresonantie voor jullie vaak gelijk staat met een wat afwezige echtgenoot en vader. Laat me nu zeggen dat van mijn bijna dertig jaar die ik in dit gebied actief ben geweest, de laatste tien jaar met jullie het meest bijzonder waren.

*Ik heb gezegd.*

## Referenties

1. Walstra P, van Boekel M, *Voedsel en voeding: zin en onzin*. Wageningen: Wageningen Publishers, 2007.
2. Smith L, Ng S, Popkin B, *Trends in US home food preparation and consumption: analysis of national nutrition surveys and time use studies from 1965-1966 to 2007-2008*. Nutrition Journal 2013;12:45.
3. Bloch F, Hansen W, Packard M, *The nuclear induction experiment*. Physical Review 1946;474-85.
4. Arnold J, Dharmatti S, Packard M, *Chemical effects on nuclear induction signals from organic compounds*. J Chem Phys 1951;19:507.
5. Dharmatti S, Rao K, Vijayaraghavan R, *The construction and working of a wide line nuclear magnetic resonance spectrometer and the measurements of some chemical shifts*. Il Nuovo Cimento Series 10 1959;11:656-69.
6. Dharmatti, S, Govil, G, Kanekar, CR, Khetrpal, CL, and Virmani, *Proton magnetic resonance in coumarins* YP, Proceedings of the Indian Academy of Sciences, Section A 56(2), 71-85. 1962.
7. de Roo, N. 2014.
8. Van As H, Van Duynhoven J, *MRI of plants and foods*. J Magn Reson 2013;229:25-34.
9. Mohoric A, Vergeldt F, Gerkema E, de Jager A, Van Duynhoven J, Van Dalen G, Van As H, *Magnetic resonance imaging of single rice kernels during cooking*. J Magn Reson 2004;171:157-62.
10. Esveld D, van der Sman R, Witek M, Windt C, Van As H, van Duynhoven J, Meinders M, *Effect of morphology on water sorption in cellular solid foods. Part II: Sorption in cereal crackers*. Journal of Food Engineering 2012;109:311-20.
11. Mohoric A, Vergeldt F, Gerkema E, van Dalen G, van den Doel L, van Vliet L, Van As H, van Duynhoven J, *The effect of rice kernel microstructure on cooking behaviour: A combined microCT and MRI study*. Food Chemistry 2009;115:1491-9.

12. Jin X, van der Sman RGM, Gerkema E, Vergeldt FJ, Van As H, Van Boxtel AJB, *Moisture distribution in broccoli: measurements by MRI hot air drying experiments*. *Procedia Food Science* 2011;1:640-6.
13. Jin X, Van Boxtel AJB, Gerkema E, Vergeldt FJ, Van As H, Van Straten G, Boom RM, van der Sman RGM, *Anomalies in moisture transport during broccoli drying monitored by MRI?* *Procedia Food Science* 2012;158:65-75.
14. Van Duynhoven J, Vaughan EE, Jacobs DM, Kemperman RA, van Velzen EJ, Gross G, Roger LC, Possemiers S, Smilde AK, Dore J et al, *Metabolic fate of polyphenols in the human superorganism*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:4531-8.
15. van Duynhoven J, Vaughan EE, van Dorsten F, Gomez-Roldan V, de Vos R, Vervoort J, van der Hooft JJ, Roger L, Draijer R, Jacobs DM, *Interactions of black tea polyphenols with human gut microbiota: implications for gut and cardiovascular health*. *The American journal of clinical nutrition* 2013;98:1631S-41S.
16. van Duynhoven J, Vaughan EE, van Dorsten F, Gomez-Goldan V, de Vos R, Vervoort J, van der Hooft J, Roger LC, Draijer R, Jacobs D, *Interactions of black tea polyphenols with human gut microbiota: implications for gut and cardiovascular health*. *Am J Clin Nutr* 2013;98:1-11.
17. van DJ, van der Hooft JJ, van Dorsten FA, Peters S, Foltz M, Gomez-Roldan V, Vervoort J, de Vos RC, Jacobs DM, *Rapid and Sustained Systemic Circulation of Conjugated Gut Microbial Catabolites after Single-Dose Black Tea Extract Consumption*. *J Proteome Res* 2014.
18. Greef Jvd, Stroobant P, Heijden Rvd, *The role of analytical sciences in medical systems biology*. *Current Opinion in Chemical Biology* 2004;8:559-65.
19. International Health Conference, *Preamble to the Constitution of the World Health Organization*. 1946.
20. Machteld H, Knottnerus JA, Green L, van der Horst H, Jadad A, Kromhout D, Leonard B, Lorig K, Isabel M, S et al, *How should we define health?* *BMJ* 2011;343.
21. Vis DJ, Westerhuis JA, Jacobs DM, van Duynhoven JP, Wopereis S, van Ommen B, Hendriks MM, Smilde AK, *Analyzing metabolomics-based challenge tests*. *Metabolomics* 2014;1-14.



22. Mihaleva VV, Korhonen SP, van Duynhoven J, Niemitz M, Vervoort J, Jacobs DM, *Automated quantum mechanical total line shape fitting model for quantitative NMR-based profiling of human serum metabolites*. *Analytical and bioanalytical chemistry* 2014;406:3091-102.
23. Wopereis S, Wolvers D, van Erk M, Gribnau M, Kremer B, van Dorsten FA, Boelsma E, Van Duynhoven J, Garczarek U, nubben N et al, *Assessment of inflammatory resilience in healthy subjects using dietary lipid and glucose challenges*. *BMC medical genomics* 2013;6:44.
24. Voda, A., Goudappel, G. J, Adel, R. den, and Duynhoven, J. van, *Applications of Magnetic Resonance in Food Science*. *Magnetic Resonance in Food Science*, 61-71. 2013. London, Royal Society of Chemistry.
25. van der Hooft J, de Vos R, Bino R, Mihaleva V, Ridder L, de Roo N, Van Duynhoven J, Vervoort J, *Structural elucidation and quantification of phenolic conjugates present in human urine after tea intake*. *Anal Chem* 2012;84:7263-71.
26. Schoonen JW, Vulto P, de RN, van DJ, van der Linden H, Hankemeier T, *Solvent exchange module for LC-NMR hyphenation using machine vision-controlled droplet evaporation*. *Anal Chem* 2013;85:5734-9.



