NATUURKUNDIGE VOORDRACHTEN 2025 - 2026

NIEUWE REEKS NO. 104



Jaarboek 2025 - 2026 van de

KONINKLIJKE MAATSCHAPPIJ VOOR NATUURKUNDE

onder de zinspreuk

Diligentia

Beschermvrouwe
Hare Koninklijke Hoogheid
Prinses Beatrix der Nederlanden

Ereleden
Prof. dr. P.J. (Peter) Sterk
Prof. ir. P. (Peter) Hoogeboom

Bestuurders
Prof. dr. J.M. (Jan) van Ruitenbeek, voorzitter
Dr. A.P. (Lex) Zandee, penningmeester
Mr. J.W. (Jan) Andringa, secretaris, juridische zaken
Ing. A.J.G. (Tonny) Regensburg, inschrijving nieuwe leden
Ir. S.A.J. (Bas) Buise, contactpersoon voortgezet onderwijs
D. (Dorine) Schenk MSc, redactie jaarboek
Prof. dr. R.J. (Robert) Baatenburg de Jong
M. (Megan) Hulscher MSc
Prof. dr. ir. F.J. (Fons) Verbeek

DILIGENTIA • Lange Voorhout 5 • 's-Gravenhage
Opgericht 1793 • www.natuurwetenschappen-diligentia.nl



Het Diligentia-bestuur. **V.l.n.r.:** Jan Andringa, Tonny Regensburg, Lex Zandee, Megan Hulscher, Fons Verbeek, Dorine Schenk, Jan van Ruitenbeek, Bas Buise. Op de foto ontbreekt Robert Baatenburg de Jong.
foto 26 februari 2026

Voorwoord

Dit voorjaar opende een nieuwe tijdelijke tentoonstelling in Rijksmuseum Boerhaave in Leiden, met de titel *Waarheid? Kunst van de twijfel*. Dit thema raakt aan wat de kern van een wetenschappelijke houding is: nieuwsgierigheid en twijfel. Twijfel wordt vaak begrepen als twijfel aan de heersende overtuigingen. Maar de echte wetenschapper twijfelt aan de eigen inzichten. Zou de werkelijkheid ook anders in elkaar kunnen steken? Zou ik iets gemist kunnen hebben? Daarmee gepaard gaat het besef dat zijn/haar kijk op de werkelijkheid altijd kan worden vervangen door een nieuwe interpretatie zodra meer gegevens beschikbaar komen.

Wetende dat wetenschap zich voortdurend verbetert en vernieuwt, biedt ons lezingenprogramma een waaier van wetenschapsgebieden waarin inzichten verschuiven. Soms langzaam, soms heel plots. Veel van die nieuwe inzichten komen voort uit de ontwikkeling van nieuwe technologie, en ook daar besteden we graag aandacht aan.

Bij de samenstelling van het programma proberen we rekening te houden met de volle breedte van de exacte wetenschappen, en de belangrijkste ontwikkelingen voor het voetlicht te brengen. Een zeker toeval speelt ook een rol. Zo was er in dit seizoen veel aandacht voor verschillende vernieuwingen op het gebied van (elektronen)microscopie, met heel verschillende technieken en toepassingen. Een mooie reeks werd verder gevormd door de lezing van prof. Van Suijlekom, die sprak over de wiskunde van golfverschijnselen, waarna delen hiervan terugkwamen in de lezingen van prof. Aerts over seismologie van sterren, en in de lezing van prof. Slabbekoorn over de rol van geluid in de biologie.

Dit seizoen werd ook gemarkeerd door het vertrek van Peter Hoogeboom uit het bestuur. Peter heeft maar liefst 27 jaar deel uitgemaakt van het bestuur, en heeft heel veel taken uitgevoerd op het gebied van ICT, secretariaat en publicaties. Als dank hebben wij hem voorgedragen als erelid van Diligentia. De algemene ledenvergadering heeft die voordracht gevolgd en hem tot erelid benoemd.

Verder rest ons u veel leesplezier bij het terugblikken op de mooie lezingen van het afgelopen seizoen.

Het bestuur

Inhoud

1. Artikelen behorende bij de lezingen

vakgebied*		datum	titel en spreker	pagina
			KENNISMAKINGSLEZING	
1.1	E	22/09/25	**Prof. dr. ing. J.W. (Jan Willem) Erisman**, Waar is de balans tussen ecologie en economie?	6
			REGULIERE LEZINGEN	
1.2	N	06/10/25	**Prof. dr. P. (Peter) Zijlstra**, Het onzichtbare zichtbaar maken. Optische sensoren voor individuele biomoleculen	14
1.3	B/X	20/10/25	**Prof. dr. T.R. (Tinde) van Andel**, Hoe kwam rijst Suriname binnen? Van romantische legende tot wetenschap	22
1.4	M	03/11/25	**Prof. dr. A.F. (Adam) Cohen**, Geneesmiddelen: een reis door de tijd, het lichaam en de maatschappij	28
1.5	N	17/11/25	**Prof. dr. F. (Freya) Blekman**, Belangrijke vragen, gigantische machines en kleine deeltjes	38
1.6	M	01/12/25	**Prof. dr. E.J.W. (Eus) van Someren**, Waarom slapeloosheid centraal zou moeten staan bij begrijpen, voorkomen en behandelen van psychiatrische problematiek	44
1.7	N	15/12/25	**Prof. dr. S. (Sara) Bals**, 3D-karakterisering van nanodeeltjes onder realistische omstandigheden	50
1.8	N	05/01/26	**Prof. dr. J.M. (Jan) van Ruitenbeek**, Nanofysica, met een twist	56
1.9	T	02/02/26	**Dr. ir. M.J. (Jeannette) Heiligers**, Ruimtestofzuiger op zonlicht	64
1.10	N	16/02/26	**Prof. dr. ir. S.J. (Sense Jan) van der Molen**, Schadevrij kijken met hoge resolutie	66
1.11	W/N	03/02/26	**Prof. dr. W.D. (Walter) van Suijlekom**, Opgetrommeld voor de wiskunde: spectra en meetkunde	72
1.12	S/N	16/03/26	**Prof. dr. C.C. (Conny) Aerts**, Asteroseismologie: daar zit muziek in!	80
1.13	B/E	30/03/26	**Prof. dr. H.W. (Hans) Slabbekoor**n, Gezondheid, biodiversiteit en geluid: een akoestisch perspectief op een urbane wereld	88
			DE NOBELPRIJS 2025 VOOR GENEESKUNDE/FYSIOLOGIE VERKLAARD	
1.14	M	13/04/26	**R. (Renee) van de Wetering MSc en prof. dr. R.E.M. (René) Toes**, Hoe het immuunsysteem in toom wordt gehouden	96
			NAGEKOMEN MANUSCRIPTEN	
1.15	C	17/02/25	**Prof. dr. W.L. (Wim) Noorduin**, Maak het met mineralen! Hoe eenvoudige chemie nieuwe werelden opent	104
1.16	M	03/03/25	**Prof. dr. B. (Bas) Bloem**, De ziekte van Parkinson: voorkómen, afremmen en betere zorg	114

* *voor aanduiding vakgebieden zie pagina 142*

2. Uit de vereniging

2.1	Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia'	126
2.2	Jaarverslag over het seizoen 2025-2026	129
2.3	Diligentiaprijs voor scholieren	133
2.4	Bestuursledenlijst van Diligentia	138
2.5	Alfabetisch register van de voordrachten in de seizoenen 1996-1997 t/m 2025-2026	142
2.6	Excursies en bedrijfsbezoeken	151

Colofon 152

1.1 Waar is de balans tussen ecologie en economie?

Prof. dr. ing. J.W. (Jan Willem) Erisman
Centrum voor Milieuwetenschappen, Universiteit Leiden
universiteitleiden.nl/medewerkers/jan-willem-erisman

- Lezing gehouden op 22 september 2025 voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage.
- Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.
- Deze eerste lezing van het seizoen, onze KENNISMAKINGSLEZING, was vrij toegankelijk, zowel in de zaal als thuis via een interactieve livestream.

Samenvatting van de lezing
De afgelopen jaren is de stikstofproblematiek in alle heftigheid in het nieuws en de spanningen zijn groot. Nederland kent een zeer intensief landgebruik, met veel mensen, dieren, industrie, transport en allerlei andere activiteiten. Wat al deze activiteiten gemeen hebben: ze leiden tot meer stikstofoxiden en ammoniak in lucht en bodem en dat leidt weer tot milieuschade. Het stikstofvraagstuk gaat daarom eigenlijk over een goede balans tussen economie en ecologie: we willen onze huidige activiteiten kunnen voortzetten zonder in te moeten leveren op de staat van het milieu. Daarmee is de stikstofproblematiek ook een goed voorbeeld voor andere duurzaamheidsproblemen: als we de stikstofproblematiek kunnen oplossen, kunnen we ieder duurzaamheidsprobleem aan.

De lezing behandelt de historie van de stikstofproblematiek, de complexiteit van het vraagstuk en de mogelijke oplossingen. Tot slot wordt ingegaan op de ontwikkelingen rond de melkveehouderij op Schiermonnikoog, waar na lange tijd een oplossing is gevonden.

Inleiding
De stikstofproblematiek is in Nederland uitgegroeid tot een symbooldossier waarin de spanningen tussen economische groei en ecologische duurzaamheid scherp zichtbaar worden. Stikstof is enerzijds essentieel voor landbouwproductie, anderzijds veroorzaakt overmatige uitstoot schade aan ecosystemen, biodiversiteit, milieu en klimaatverandering. Landbouw is zelf ook zeer kwetsbaar voor klimaatverandering, wat leidt tot droogte, overmatige neerslag en verzilting. Nederland staat door zijn intensieve landgebruik voor een complexe opgave: hoe kunnen economische activiteiten in stand worden gehouden zonder dat de ecologische draagkracht verder onder druk komt te staan?

Hier worden achtereenvolgens de historische ontwikkeling van stikstofgebruik in de landbouw, de economische context van het voedsel- en landbouwsysteem, de stikstofcrisis en mogelijke oplossingsrichtingen besproken. Door het stikstofvraagstuk in een bredere context te plaatsen, wordt duidelijk hoe een duurzame balans tussen economie en ecologie gevonden kan worden. Aan het einde zal ook worden ingegaan op potentiële oplossingen.

Historie van stikstof in de landbouw
Kennis over het belang van stikstof voor de landbouw bestaat al sinds de oudheid. Karel de Grote voerde het drieslagstelsel in, waarbij wintergranen, zomergranen en braak elkaar opvolgden. Dit werd ingevoerd om de bodemvruchtbaarheid op peil te houden. De Romeinen pasten vruchtwisseling met peulvruchten toe om stikstof in de bodem aan te vullen en gebruikten organische bemesting en minerale meststoffen zoals as en mergel. Deze vroege vormen van bodembeheer zijn uitgebreid gedocumenteerd door Romeinse agronomen zoals Plinius de Oudere [1].

De wetenschappelijke basis voor stikstof werd gelegd in de achttiende eeuw [2]. In 1772 ontdekte Daniel Rutherford het bestaan van stikstof, dat hij omschreef als een gas dat "vlammen dooft en het leven vernie-

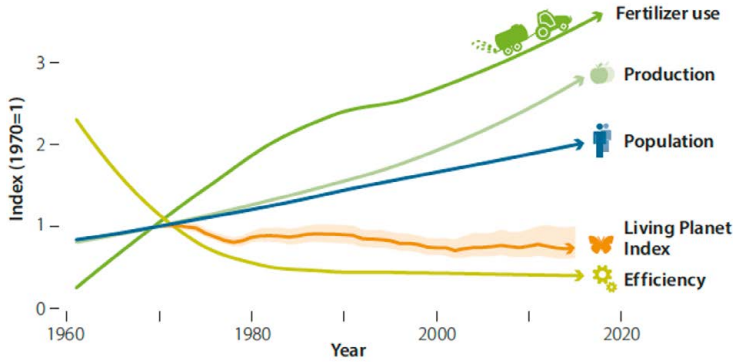
tigt" [3]. Antoine Laurent Lavoisier gaf het gas in 1790 de naam *azote*, 'geen leven' [4]. De atmosfeer bestaat voor 79% uit dit stikstofgas en dit is onschadelijk voor het leven op aarde. Alle organismen hebben daarentegen wel reactief stikstof nodig voor het biologische systeem. Reactief stikstof wordt in de natuur gevormd bij bliksem, vulkaanuitbarstingen en door bacteriën, *Nitrobacter,* die in symbiose leven met planten die via hun wortels suikers uitwisselen met ammoniak die door deze bacteriën gevormd is. De natuurlijke vorming van reactief stikstof is erg klein en om zo veel mogelijk reactief stikstof in het natuurlijke systeem te houden heeft de natuur zeer complexe en ingenieuze systemen ontwikkeld en dit vormt de basis van de biodiversiteit op aarde. Je zou kunnen zeggen dat biodiversiteit bestaat als gevolg van een gebrek aan stikstof.

Voor de voeding van mensen is landbouwproductie nodig, wat bemesting met reactief stikstof vergt. Een belangrijke doorbraak in de landbouwchemie kwam van Justus von Liebig, die in 1840 de Wet van het Minimum formuleerde. Deze wet stelde dat groei wordt bepaald door de voedingsstof die in de minst beschikbare mate aanwezig is [5].

Aan het einde van de 19e eeuw wees Sir William Crookes in zijn Presidential Address voor het Royal College of Chemistry op de noodzaak om stikstof uit de atmosfeer vast te leggen ten behoeve van de ontwikkeling van bemesting en verhoging van de landbouwproductie [6]. Dit leidde tot de ontwikkeling van het Haber-Boschproces. Fritz Haber patenteerde in 1908 een methode om ammoniak te produceren uit stikstof en waterstof met behulp van een katalysator. Carl Bosch schaalde dit proces op naar industriële productie, waarvoor in 1910 de eerste ammoniakfabriek in Ludwigshafen werd geopend [7]. Haber en Bosch ontvingen beiden de Nobelprijs voor hun bijdrage aan de ontwikkeling van kunstmest en de voedselvoorziening. Hun primaire drijfveer was echter gericht op de productie van munitie en drijfgas om Duitsland in de oorlogsvoering te helpen.

Na de Tweede Wereldoorlog werd kunstmest grootschalig toegepast. Onder invloed van landbouwminister en later Eurocommissaris Sicco Mansholt werd sterk ingezet op productieverhoging via modernisering en intensivering (verhoging van de productie per hectare en/of per dier). Dit leidde tot hoge productiviteit per hectare en per dier, lage voedselprijzen en een sterke internationale exportpositie. Wereldwijd is de productie van voedsel sterker gestegen dan de wereldbevolking, mede als gevolg van de toepassing van kunstmest (figuur 1).

Als gevolg van het beleid gericht op productieverhoging daalde het aantal boerenbedrijven in Nederland drastisch, van ongeveer 500.000 direct na de oorlog tot circa 10% daarvan nu. Deze schaalvergroting en intensivering ging gepaard met aanzienlijke milieuschade: verlies aan biodiversiteit (figuur 1),



Figuur 1: Het wereldwijde verloop van voedselproductie, kunstmestgebruik, bevolking, Living Planet Index (biodiversiteit) en stikstofefficiëntie.
Data: WHO, FAOStat, WWF

achteruitgang van bodem- en waterkwaliteit, en toenemende broeikasgasemissies.

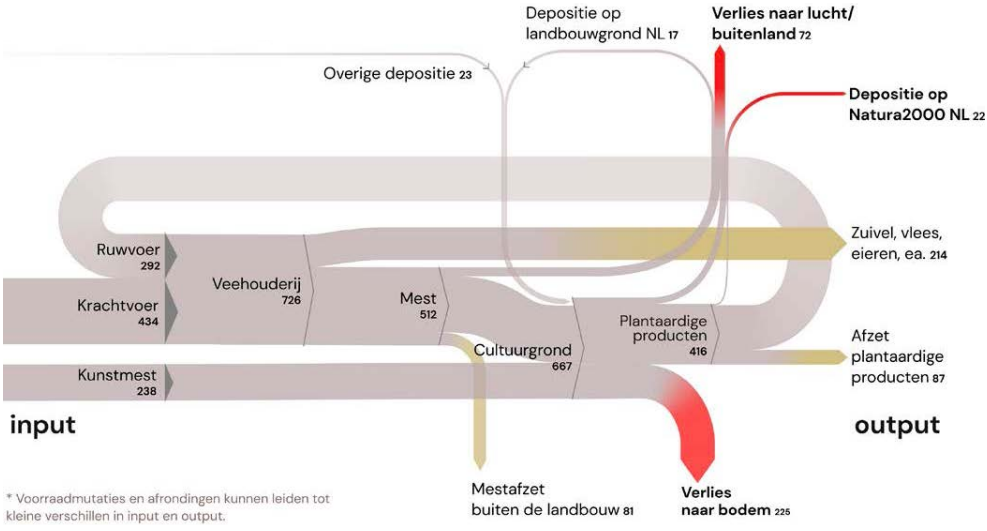
Efficiëntie van stikstof in voedselsysteem en fossiele brandstoffen

In natuurlijke ecosystemen is de stikstofefficiëntie hoog, doordat stikstof slechts in beperkte mate wordt omgezet naar reactieve vormen. De landbouw voegt daarentegen grote hoeveelheden stikstof toe, wat leidt tot aanzienlijke verliezen naar lucht, bodem en water. Hoewel stikstofaanvoer cruciaal was om de groeiende bevolking te voeden, leidde de voortdurende toevoeging tot afnemende meeropbrengst en toenemende verliezen. In de jaren tachtig leidde dat tot zorg over de waterkwaliteit maar al gauw kwam daar ook de achteruitgang van de natuurkwaliteit bij als gevolg van emissie, verspreiding en neerslag van ammoniak die vervluchtigt uit de mest.

Biodiversiteit nam af doordat stikstofminnende soorten zoals brandnetels en grassen gingen domineren, terwijl symbiotische relaties tussen plantenwortels en schimmels verdwenen. In Nederland bedraagt de landbouwkundige stikstofefficiëntie circa 50%: de helft van de aangevoerde stikstof komt terecht in landbouwproducten zoals melk, vlees, gewassen en eieren, de rest gaat verloren als emissies naar bodem, lucht en water [8,9].

De andere component van de stikstofproblematiek is de toepassing en verbranding van fossiele brandstoffen. Fossiele brandstoffen worden gebruikt voor productie van kunstmest en maken grootschalig transport van veevoer en landbouwproducten mogelijk. Hiermee leveren fossiele brandstoffen een belangrijke bijdrage aan de ontwikkeling en intensivering van de landbouw. Bij de verbranding van fossiele brandstoffen in de industrie, bij energieproductie of in het vervoer worden stikstofoxiden (NO_x) gevormd die zich door de lucht verspreiden en neerslaan op natuurgebieden. De stikstofefficiëntie hiervan is nul omdat het een ongewenst bijproduct is.

De Nederlandse stikstofbalans laat zien dat de efficientie in de landbouw landelijk zo'n 50% is (figuur 2). Van het krachtvoer en de kunstmest die ons land binnenkomen gaat ongeveer de helft in producten zitten (melk, gewassen, vlees, eieren). De andere helft gaat ofwel als verlies naar het bodem- en grondwater of naar de lucht. Dit zijn de verliezen die het milieu verontreinigen en bijdragen aan achteruitgang van natuur en biodiversiteit.



Figuur 2: De stikstofbalans van Nederlandse landbouw in kiloton/jaar.

Bron: OntspannenNederland.nl

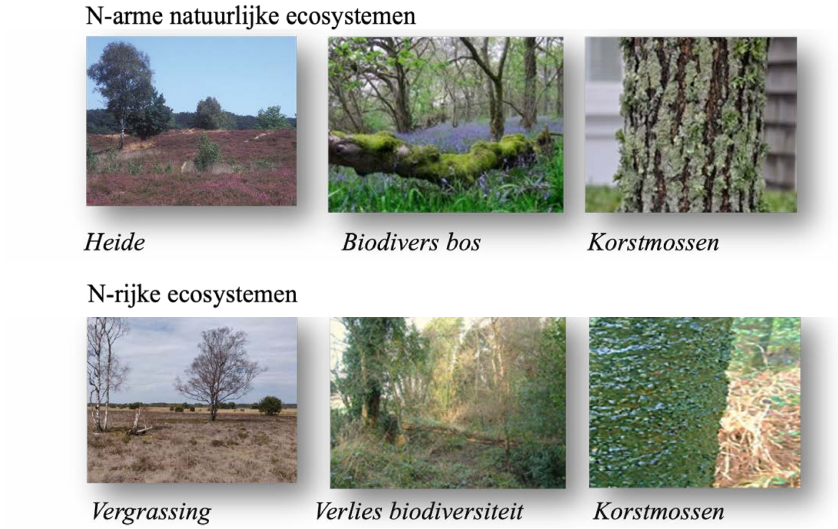
De voedsel- en landbouweconomie

Het huidige landbouw- en voedselsysteem is het resultaat van beleid gericht op verhoging van productiviteit, concurrentiekracht, lage consumentenprijzen en export. Beleid gericht op de export bestaat al sinds 1840 omdat landbouwexport toen een grote bijdrage leverde aan de Nederlandse economie. Deze bijdrage is sterk verkleind. De agroketen is gespecialiseerd, technologisch geavanceerd en georganiseerd rond grote multinationals en coöperaties die opereren op een internationale markt. Boeren zijn afhankelijk van ketenpartijen die standaardproducten tegen lage prijzen afzetten op de wereldmarkt. Deze ketens en ook de industrie van voerleveranciers, loonwerkers, adviseurs en andere bedrijven hebben een verdienmodel ontwikkeld waarbij deze bedrijven meer verdienen als de boer meer produceert. Er is dus een enorme druk op het verhogen van de productie. Dit leidt tot schaalvergroting, kostprijsdruk en beperkte mogelijkheden voor verduurzaming.

De primaire landbouw draagt circa 1,4% bij aan het bruto binnenlands product (BBP), goed voor ongeveer 10 miljard euro omzet. Inclusief de verwerkende industrie, veevoerproducenten en exportactiviteiten bedraagt het aandeel van de agroketen 7,5% van het BBP, met een omzet van circa 40 miljard euro. Ongeveer een kwart van de productie wordt binnen Nederland geconsumeerd, terwijl 75% wordt geëxporteerd. Tegelijkertijd is circa 50% van de Nederlandse voedselconsumptie afhankelijk van import. Dit maakt de voedselketen mondiaal en complex: een gemiddelde maaltijd legt gemiddeld 30.000 kilometer af voordat deze op ons bord belandt.

De stikstofcrisis

Nederland heeft een zeer intensief landgebruik met veel mensen, dieren, industrie, transport en allerlei andere activiteiten bij elkaar. Dat maakt dat de leefomgevingkwaliteit sterk onder druk staat en dat er grote opgaven zijn als het gaat om klimaat, biodiversiteit, bodem-, lucht- en waterkwaliteit. De stikstofproblematiek is al meer dan zes jaar in het nieuws en een oplossing lijkt nog niet nabij. Nederland zit op slot omdat door de stikstofproblematiek er bijna geen vergunningen afgegeven kunnen worden voor woningbouw, duurzame energieprojecten en verduurzaming van landbouw. Het is voor verschillende kabinetten een hoofdpijndossier gebleken. Menig geitenpaadje werd gezocht en door de rechter afgesloten. Stikstof is ook de kanarie in de kolenmijn. Het



Figuur 3: Biodiversiteitsverlies door stikstofbelasting van heide, bos en boomschors (korstmossen).

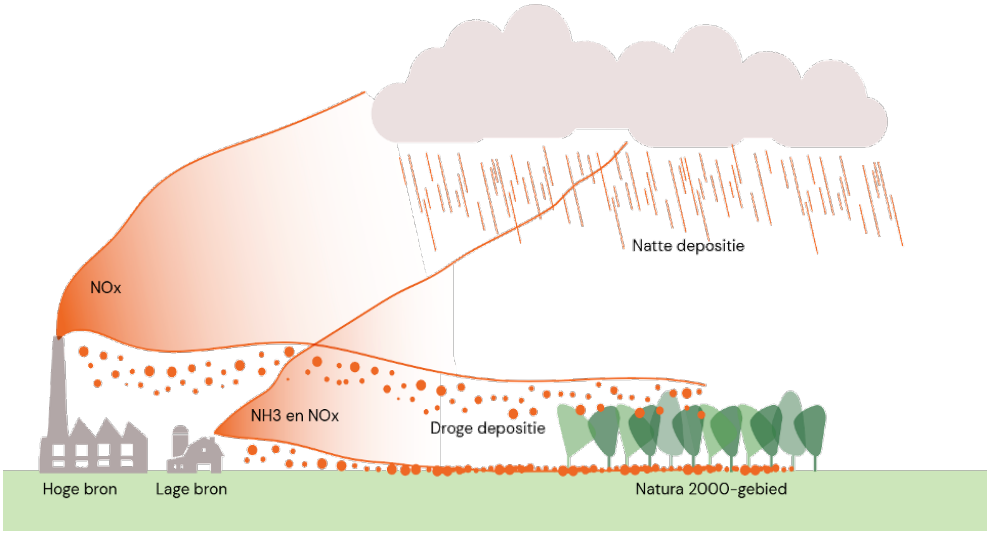
vraagstuk gaat over de sterk gegroeide landbouwproductie die ver buiten de grenzen van de leefomgevingkwaliteit is getreden, waar natuurkwaliteit er een van is, naast kwaliteit van water, lucht, bodem, klimaat, zoönosen, geur en landschap. Het is duidelijk dat er veel ontwikkeling nodig is om landbouw en natuur in de toekomst gebiedsgericht duurzaam te ontwikkelen.

De stikstofcrisis komt voort uit de verplichtingen van de Europese Vogel- en Habitatrichtlijn (VHR). De VHR heeft tot doelstelling om de biodiversiteit in Europa te beschermen. Hiertoe hebben landen Natura 2000-gebieden aangewezen die een netwerk vormen van gebieden die representatief zijn voor te beschermen habitats en soorten, en die in stand gehouden moeten worden en beschermd tegen verslechtering. Natura 2000-gebieden staan zwaar onder druk door stikstofdepositie. Stikstofdepositie leidt tot biodiversiteitsverlies als gevolg van het uitschakelen van de biodiversiteit in natuurlijke processen, overwoekering van zeldzame soorten door stikstofminnende soorten en door bodemverzuring, processen die ook bekend zijn vanuit de landbouw (figuur 3). Bij verhogen van bemesting neemt de kruidenrijkdom van grasland sterk af en verzuurt de bodem, waarbij bemesting met kalk een gangbare methode is om dit tegen te gaan. In de natuur profiteren stikstofminnende soorten als bramen, brandnetels en grassen van de stikstofdepositie en deze overwoekeren zeldzame soorten die daardoor verdwijnen. De depositie leidt ook tot bodemverzuring en daarmee uitspoeling van nutriënten, waardoor er een gebrek ontstaat aan voedingstoffen.

Model voor verspreiding en depositie

De natuur kan wel met een bepaalde lage hoeveelheid stikstofdepositie omgaan zonder ernstige effecten. Die grens, de kritische depositiewaarde (KDW), verschilt per habitat en geeft aan dat het risico op effecten groter wordt naarmate de overschrijding van de KDW hoger is en langer voortduurt. De KDW voor stikstof wordt in vrijwel alle Natura 2000-gebieden overschreden, vaak met een factor twee of meer.

Sinds de Raad van State in 2019 het Programma Aanpak Stikstof (PAS) ongeldig verklaarde, is vergunningverlening vrijwel stilgevallen. De economische schade wordt geschat op miljarden euro's. Vergunningen zijn nodig voor alle bronnen die stikstof uitstoten, zoals landbouw, woningbouw, energieproductie, wegenbouw (verkeer) en industriële proces-



Figuur 4: Verspreiding en depositie van NO_x en NH_3.

Bron: OntspannenNederland.nl

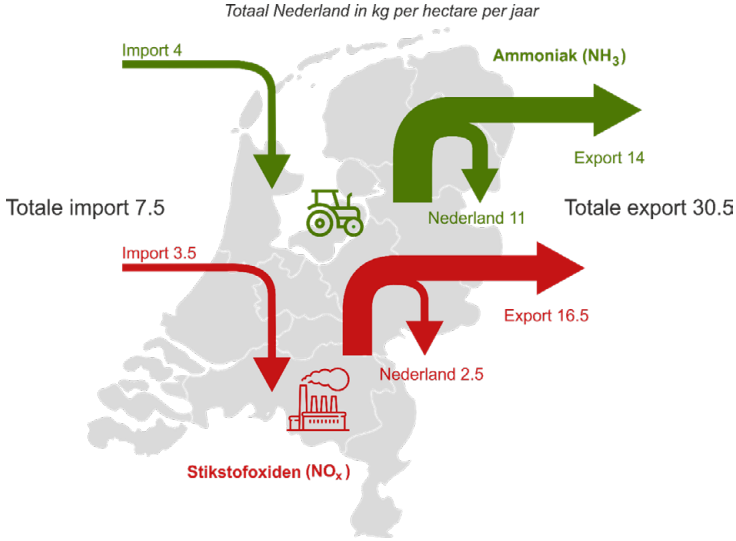
sen. Bij vergunningverlening wordt een inschatting van de (extra) uitstoot ingevoerd in een model dat de verspreiding en depositie van de uitstoot berekent. Als er binnen een straal van 25 km Natura 2000-gebieden zijn die een overschrijding van de KDW hebben en de depositie hier extra aan bijdraagt, is een passende beoordeling nodig of een vergunning verleend kan worden.

Het model houdt rekening met de karakteristieken van stikstofoxiden en ammoniak. Beide componenten komen in de lucht en worden door de wind verspreid en belanden zo als gas, als fijnstof of opgelost in regen in de natuurgebieden (figuur 4). Er is een groot verschil tussen de twee stoffen, wat maakt dat stikstofoxiden veel verder weg transporteren en er maar 15% van in Nederland blijft terwijl dat voor ammoniak 45% is (figuur 5). Daarnaast zit de landbouw dicht tegen de natuurgebieden, waardoor de lokale belasting hoog is. Helaas is het onmogelijk om met metingen alle bronnen te kwantificeren en overal de neerslag te bepalen. Daarom gebruiken we hiervoor modellen, zoals de verspreidingsmodellen OPS en Aerius. Schattingen van de uitstoot vormen de invoer, het model gebruikt de meteorologie om vervolgens de verspreiding en de neerslag te berekenen. De modellen worden uitgebreid getoetst aan metingen, zodanig dat de kwaliteit van de berekeningen hoog is. De modellen vormen de internationale standaard. Ze hebben wel enige onzekerheid, vooral als het erom gaat te berekenen hoeveel de uitstoot van een bedrijf bijdraagt aan de neerslag op de natuurgebieden. Het is evenmin mogelijk om te bepalen wat een bedrijf bijdraagt aan de effecten.

Succesvol beleid en oplossingsrichtingen

Om perspectief te kunnen bieden voor Nederlandse ondernemers zou je de bijdrage aan de stikstofbelasting van de natuur moeten opdelen in een aandeel buitenland, fossiele bronnen uit Nederland (NO_x) en Nederlandse landbouw (NH_3). Ieder is verantwoordelijk om het aandeel zodanig terug te brengen dat de overschrijding van de KDW teruggebracht wordt tot niveaus waarbij de natuur in stand kan blijven [10].

Voor vermindering van het aandeel uit het buitenland moeten er afspraken met buurlanden gemaakt worden en afspraken op Europees niveau. Aanscherping van de richtlijn National Emission Ceilings (NEC) is hiervoor noodzakelijk. Aangezien Nederland en Vlaanderen de stikstofemissies fors gaan reduceren is er een mogelijkheid om dat in onderhandelingen



Figuur 5: Invoer en uitvoer van NO_x en NH_3 in Nederland [9].

met andere landen mee te nemen. Nederland heeft hier een inspanningsverplichting.

Vanuit het gedrag van stikstof redenerend zou je de uitstoot van biomassa en fossiele bronnen als industrie, energieproductie en verkeer uit Nederland anders moeten behandelen dan de ammoniak uit de landbouw. NO_x verspreidt snel door de lucht en de afvang door de natuur is beperkt. De doelen voor sectoren die NO_x uitstoten zijn haalbaar omdat de NO_x-emissies gestaag dalen. Verreweg de meeste bronnen hebben een opgave voor klimaat en door het kiezen van de juiste technologie loopt NO_x hierin mee.

Dan resteert het deel ammoniak uit de landbouw. Een startpunt voor succesvol landbouwbeleid is een gemeenschappelijk gedragen beeld over welke landbouw we in Nederland willen hebben, passend binnen de kaders van leefomgevingkwaliteit, landschap, biodiversiteit en klimaat en ook binnen Europa. Betrek daar vanaf het begin de boeren bij. Normeer vervolgens de landbouwactiviteiten per gebied zodanig dat de doelen voor leefomgevingkwaliteit gehaald worden. Als dat per gebied gebeurt is er de mogelijkheid om binnen het gebied te verhandelen of uit te wisselen. Dit betreft normen voor stikstofuitstoot, waterkwaliteit en klimaat. Zorg voor tussendoelen en voldoende budget dat nodig is voor de omschakeling van bedrijven. Essentieel is dat boeren perspectief krijgen, wat betekent dat ze op lange termijn duidelijkheid moeten hebben en het beleid consistent over lange termijn wordt doorgevoerd. Ze moeten de ruimte krijgen en financiële ondersteuning om de doelen op hun bedrijf te realiseren. Betrokkenheid bij het toekomstbeeld van de landbouw moet worden gegarandeerd en de regeldruk moet worden verminderd.

Een duurzaam toekomstperspectief vraagt om een systeembenadering, met duidelijke normen per gebied, consistent langetermijnbeleid en financiële ondersteuning. Boeren moeten betrokken worden bij het proces en perspectief krijgen om hun bedrijfsvoering aan te passen.

Schiermonnnikoog

Het voorbeeld van Schiermonnikoog laat zien dat gebiedsgerichte samenwerking effectief kan zijn: zeven melkveehouders verminderden hun veestapel met 38% en verwerkten een derde van hun melk tot lokale kaas onder de naam *Van Schier*. Hiermee daalde de stikstofuitstoot aanzienlijk en konden alle boeren blijven voortbestaan.

Conclusie

De stikstofproblematiek staat symbool voor de bredere spanning tussen economische groei en ecologische duurzaamheid. De historische focus op productieverhoging heeft geleid tot grote successen in voedselzekerheid en export, maar ook tot ernstige milieuproblemen. Een oplossing vraagt om structurele systeemverandering waarin landbouw en ecologie in balans worden gebracht. Wanneer Nederland erin slaagt dit vraagstuk op te lossen, kan dit dienen als blauwdruk voor bredere duurzaamheidsuitdagingen.

Referenties

1. Tietz T, von Minckwitz C. **2023**. *Agricultural nutrient management in historical perspective*. Journal of Agrarian Studies 12(2):45-62.
2. Galloway JN, Leach AM, Erisman JW, Bleeker A. **2017**. *Nitrogen: the historical progression from ignorance to knowledge, with a view to future solutions*. Soil Research 55(6):417-426.
3. Rutherford D. **1772**. *Experiments on air*. In: *Essays and Observations, Physical and Literary*. Edinburgh. p. 141-159.
4. Lavoisier AL. **1790**. *Traité Élémentaire de Chimie*. Paris: Cuchet.
5. von Liebig J. **1840**. *Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Agricultur und Physiologie*. Braunschweig: Vieweg.
6. Crookes W. **1898**. *The wheat problem*. London: Longmans, Green, and Co.
7. Smil V. **2001**. *Enriching the earth: Fritz Haber, Carl Bosch, and the transformation of world food production*. Cambridge (Massachusetts): MIT Press.
8. Erisman JW, Sutton MA, Galloway J, Klimont Z, Winiwarter W. **2008**. *How a century of ammonia synthesis changed the world*. Nature Geoscience 1(10):636-639. doi.org/10.1038/ngeo325.
9. Erisman JW, de Vries W, red. **2021**. *Stikstof: De sluipende effecten op natuur en gezondheid*. Amsterdam: Uitgeverij LIAS.
10. Erisman JW, Backes C, de Vries W. **2023**. *Van deposition- naar emissiebeleid: Voorstel over hoe om te gaan met de KDW in wetgeving, vergunningsverlening en beleid*. Leiden: Leiden University.

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:

De QR-code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.
Geen QR-scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Erisman" in op de zoekbalk.

1.2 Het onzichtbare zichtbaar maken. Optische sensoren voor individuele biomoleculen

Prof. dr. P. (Peter) Zijlstra
Molecular Biosensing, Department Applied Physics, TU Eindhoven
tue.nl/en/research/researchers/peter-zijlstra

– Lezing gehouden op 6 oktober 2025 voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage.
– Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Samenvatting van de lezing
Ons lichaam functioneert dankzij biomoleculen zoals eiwitten en DNA. Bij ziekte raken de concentraties van deze moleculen in het bloed uit balans. Daarom is het belangrijk om biomoleculen te kunnen detecteren en bestuderen, wat een cruciaal onderzoeksgebied is voor gezondheidszorg en diagnostiek.

Het probleem is dat biomoleculen extreem klein zijn – slechts enkele nanometers – waardoor traditionele sensoren ze niet kunnen waarnemen. In ons lab werken we aan een nieuwe generatie optische sensoren die deze onzichtbare moleculen zichtbaar maken met behulp van metalen nanostructuren. Anders dan gewoon goud hebben deze minuscule structuren unieke optische eigenschappen (bijvoorbeeld plasmonische resonanties) dankzij hun kleine afmetingen.

In deze lezing behandel ik de fysica en de optische eigenschappen van metalen nanostructuren. Vervolgens ga ik in op verschillende toepassingen van metalen nanostructuren voor het optisch detecteren van biomoleculen. Tot slot komt de maatschappelijke waarde van deze sensoren aan de orde, vooral binnen de gezondheidszorg.

Inleiding
In moderne ziekenhuizen vormen centrale laboratoria het hart van de diagnostiek. Bloedmonsters van patiënten worden geanalyseerd met geavanceerde technieken zoals immunoassays, chromatografie en massaspectrometrie. Deze analyses geven inzicht in concentraties van biomarkers zoals hormonen, enzymen en ontstekingsfactoren, en zijn cruciaal voor het stellen van een diagnose en het bepalen van een behandelplan.

Het meten van biomoleculen in vloeistoffen zoals bloed en urine is een grote uitdaging. Biomoleculen zoals hormonen, enzymen of signaalstoffen zijn extreem klein (ongeveer 1-5 nm; figuur 1a). Bovendien komen ze vaak in zeer lage concentraties voor, soms in het femto- tot picomolair bereik (ongeveer 103-106 moleculen per microliter). Dit maakt directe detectie moeilijk, omdat de signalen die ze genereren zwak zijn en gemakkelijk verloren gaan in ruis.

Om deze uitdaging te overwinnen, maken biosensoren gebruik van een transducer (figuur 1b). Een transducer zet de interactie tussen het biomolecuul en een herkenningselement (bijvoorbeeld een antilichaam, receptor of enzym) om in een meetbaar signaal en versterkt dit. Zo wordt een nauwelijks detecteerbare binding vertaald naar een elektrisch, optisch of chemisch signaal dat eenvoudig kan worden geanalyseerd.

Er bestaan verschillende soorten transducers. Chemische transducers gebruiken vaak enzymatische reacties om een verandering in kleur of pH te genereren. Elektrische transducers meten veranderingen in stroom, spanning of impedantie wanneer een biomolecuul bindt aan een elektrode. Optische transducers detecteren variaties in lichtabsorptie, fluorescentie of brekingsindex en bieden unieke voordelen: ze zijn niet-invasief, zeer gevoelig en kunnen meerdere analieten tegelijk meten. Een bekend voorbeeld van een optische sensor is de covid-test (figuur 1c): hierin binden gouden nanodeeltjes aan een papie-

ren teststrip (het herkenningselement) en geven een optisch signaal (een rood gekleurde streep) die een positieve test weergeeft.

Enkel-molecuul-detectie

Door deze combinatie van een herkenningselement en een krachtige transducer kunnen biosensoren biomoleculen detecteren met hoge specificiteit en gevoeligheid. Dit kan in de toekomst essentieel worden voor toepassingen in diagnostiek, monitoring en gepersonaliseerde geneeskunde. Veelbelovende nieuwe technologieën gebruiken transducers die het signaal dusdanig versterken dat detectie van één enkel molecuul mogelijk wordt. Deze nieuwe generatie sensoren kan individuele moleculen registreren, wat een enorme sprong vooruit in de gevoeligheid betekent.

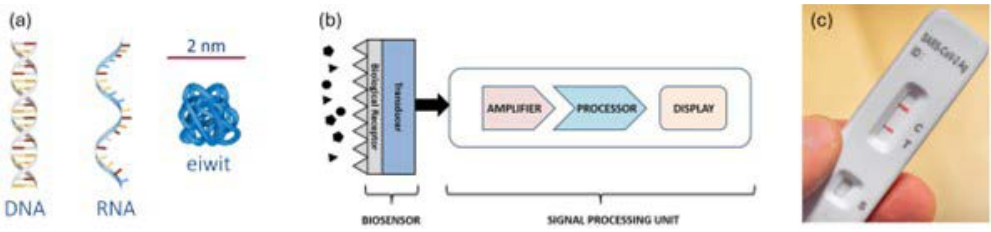
Op de Technische Universiteit Eindhoven werken we in de Molecular Biosensing Group aan het ontwikkelen van optische sensoren met enkel-molecuulgevoeligheid. Deze techniek is gebaseerd op het gebruik van transducers die bestaan uit metalen nanodeeltjes met zogenaamde plasmonresonanties – een plasmon is een gekwantiseerde collectieve oscillatie (trilling). In het eerste deel van dit artikel beschrijf ik de fysica van plasmonresonanties, het detectiemechanisme, en laat ik een typische sensorrespons zien. In het tweede deel maak ik de sprong naar enkel-molecuul-sensoren welke geschikt zijn voor het continu monitoren van biomarkerconcentraties. Dit opent de deur naar snelle interventies waarbij niet slechts een statische momentopname wordt gemeten (zoals nu gebruikelijk is), maar een dynamisch beeld van de fluctuaties van biomarkerconcentraties in de tijd.

Biomoleculen detecteren met plasmonresonanties

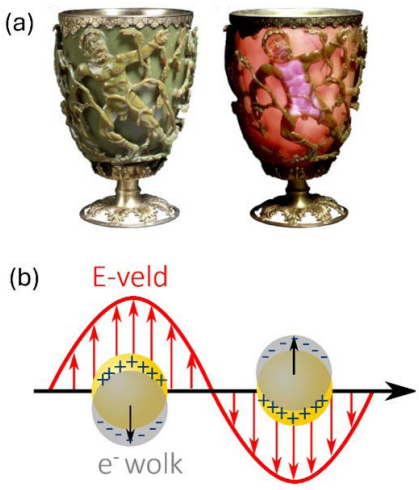
Lang vóór de moderne plasmonica benutten glasmakers plasmonische nanodeeltjes (meestal goud en zilver) om rijke kleuren te creëren. In middeleeuwse glas-in-lood-ramen zorgen deze metaal-nanodeeltjes voor selectieve absorptie en verstrooiing: hun plasmonresonanties absorberen bepaalde golflengten, wat dieprode tinten oplevert. De Lycurgus Cup (4e eeuw, figuur 2a) is beroemd om zijn dichroïsme: de kop kleurt groen wanneer licht van het glas reflecteert, en rood als licht wordt doorgelaten. Ook dat effect komt voort uit nanodeeltjes, die afhankelijk van de belichtingsrichting een andere kleur hebben.

Een plasmonresonantie (figuur 2b) is een collectieve oscillatie van vrije elektronen in een materiaal (bijvoorbeeld een metaal) dat door een extern elektromagnetisch veld wordt belicht. In eenvoudige termen gedraagt de wolk van elektronen in het metaal zich als een aangedreven, gedempte harmonische oscillator die zich verplaatst over een bepaalde afstand door een aangelegde kracht (het elektrische veld van licht). De amplitude van de elektronoscillatie piekt bij de resonantiegolflengte.

Bij resonantie oscilleren de vrije elektronen en stapelen zij zich op aan tegenoverliggende zijden van het nanodeeltje. Dit produceert zeer sterke nabije vel-



Figuur 1: a: Schematische weergave van biomoleculen, hun structuur en typische grootte. **b**: Schematisch ontwerp van een biosensor, waar biologische receptoren het te detecteren biomolecuul (de zwarte deeltjes links) vangen. Een transducer converteert de biomoleculaire binding naar een sterk optisch, elektrisch of chemisch signaal. **c**: Voorbeeld van het gebruik van een optische transducer in de covid-test.
Figuur 1a uit azolifesciences.com, figuur 1b uit [1]



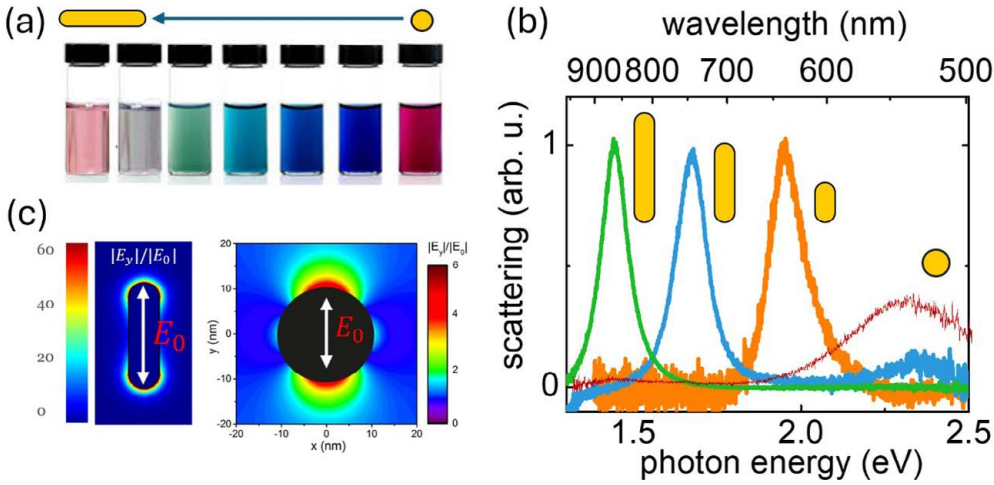
Figuur 2: **a**: Foto van de Lycurgus Cup in het British Museum in London. Als licht reflecteert is de kop groen. Met een lichtbron in de kop lijkt hij rood. **b**: De oorsprong van deze kleur licht is de aanwezigheid van gouden nanodeeltjes (gouden bolletjes <100 nm in diameter) in het glas. Als metaal heeft goud geleidingselektronen, welke reageren op het elektrisch veld van licht en daardoor groen licht reflecteren maar rood licht doorlaten.

Figuur 2a uit britishmuseum.org/collection/object/H_1958-1202-1

den die afvallen als $1/r^3$, waarbij r de afstand is vanaf het deeltje. Dergelijke veldversterking zorgt ervoor dat de plasmonresonantie 'voelt' wat zich in de directe omgeving van het deeltje bevindt. Hierdoor kunnen metalen deeltjes worden gebruikt om biomoleculen te detecteren: het blijkt namelijk dat een gouden deeltje van kleur verandert als er een biomolecuul aan bindt. Het gouden deeltje 'vertaalt' de aanwezigheid van een biomolecuul dus in een optisch signaal (een kleurverandering) dat we kunnen meten in een microscoop.

Sterke nabije velden en biomoleculaire detectie

Om dit beter te begrijpen bekijken we de polariseerbaarheid van een heel klein bolletje (veel kleiner dan de golflengte van het licht). De polariseerbaarheid geeft aan hoe gemakkelijk de elektronenwolk verplaatst wordt door een extern elektromagnetisch veld (bijvoorbeeld licht). Voor golflengtes waar de elektronwolk gemakkelijk wordt verplaatst (bijvoorbeeld door de aanwezigheid van een resonantie) absorbeert en verstrooit het deeltje efficiënt. Voor een klein, bolvormig nanodeeltje met een diëlektrische constante ε_l (gerelateerd aan de brekingsindex n via $\varepsilon = n^2$) in een homogene omgeving met di-



Figuur 3: **a**: Foto's van gouden nanodeeltjes die zijn gesynthetiseerd in ons lab. De verschillende kleuren komen door de plasmonresonantie die afhangt van de vorm van het deeltje. **b**: Optische spectra van een aantal vormen (uit (a)), welke laten zien dat de plasmonresonantie afhangt van de vorm van het deeltje en verschuift naar het rood (naar langere golflengte) voor staafjes. **c**: Numerieke simulatie van het nabije veld, welke laat zien dat het veld in het geval van nanostaafjes vele malen hoger is dan bij bolletjes.

Figuur 3a aangepast uit [2]

elektrische constante ε_m is de polariseerbaarheid α:

$$\alpha(\omega) = 4\pi R^3(\varepsilon_m - \varepsilon_l)/(\varepsilon_l + 2\varepsilon_m)$$

Dit is de zogenaamde Clausius-Mossotti-vergelijking welke de optische eigenschappen van nanoschaalmaterialen (bijvoorbeeld deeltjes of moleculen) relateert aan macroscopische optische eigenschappen, waarbij R de radius is van het deeltje.

De resonantieconditie volgt uit het nulpunt van de noemer: $\varepsilon_l + 2\varepsilon_m = 0$. Deze resonantieconditie heeft een interessant gevolg: omdat $\varepsilon_m = n_m^2$ expliciet in de resonantieconditie staat, leidt een kleine verandering in brekingsindex (bijvoorbeeld binding van biomoleculen aan het deeltjesoppervlak) tot een meetbare verschuiving van de plasmonresonantie. Dit vormt de basis van labelvrije biosensing: men volgt de spectrale verschuiving van de plasmonresonantie (met andere woorden: de kleurverandering van het deeltje) met behulp van optische spectroscopie.

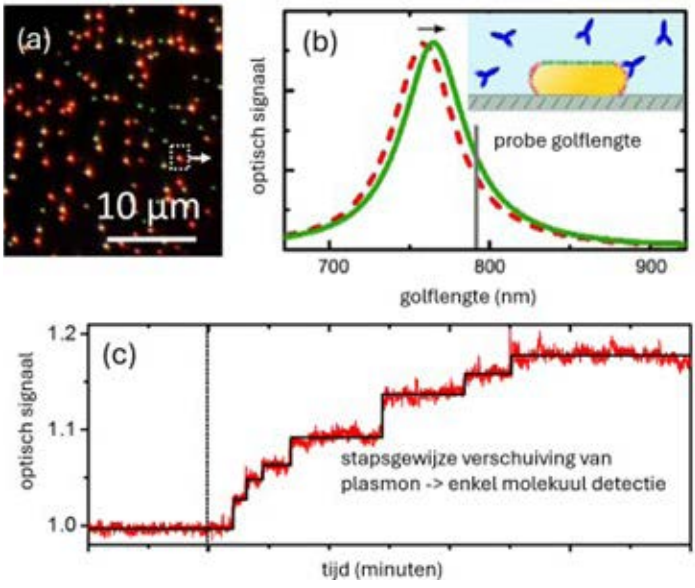
De plasmonresonantie hangt niet alleen af van het materiaal van het deeltje (via ε_l) en de omgeving (via ε_m), maar ook van de vorm van het deeltje. Nanostaafjes, bijvoorbeeld, bezitten een plasmonresonantie die gepaard gaat met een grotere afstand tussen de positieve en negatieve ladingen op het deeltje (figuur 2b). Hierdoor veranderen de optische eigenschappen. In het bijzonder (figuur 3):

- is de resonantie sterker naar rood verschoven (naar langere golflengte) waar demping lager is en de plasmonresonantie een hogere kwaliteit heeft;
- zijn de nabije velden bij de uiteinden van de staaf sterker, wat de interactie met gebonden biomoleculen vergroot.

Het resultaat hiervan is een grotere spectrale verschuiving per biomolecuul, en daardoor een significant hogere gevoeligheid.

Enkel-molecuul-detectie

Wij hebben dit in ons lab gebruikt om sensoren te ontwikkelen met de ultieme enkel-molecuul-gevoeligheid [3,4]. In 2012 hebben wij een spectroscopietechniek ontwikkeld met hoge gevoeligheid waarmee wij resonantieverschuivingen van minder dan 1 nm konden detecteren (figuur 4). Dit maakte het mogelijk om binding van individuele eiwitmoleculen real-time te volgen. In een typisch sensing-experiment worden de deeltjes in eerste instantie geïmmo-



Figuur 4: a: Typische microscoopafbeelding waar iedere vlek de aanwezigheid van een individueel nanodeeltje weergeeft. Ieder deeltje verstrooit een iets andere kleur omdat ieder deeltje een iets andere vorm heeft. **b**: Principe van enkel-molecuul-detectie, waarbij verschuivingen van de plasmonresonantie worden gemonitord door de deeltjes te belichten met een bepaalde probe-golflengte. **c**: Biomoleculen die binden aan de receptoren op het gouden deeltje veroorzaken een stapsgewijze verschuiving van de plasmonresonantie, welke zichtbaar wordt door een stapsgewijze verandering van de intensiteit op de camera.

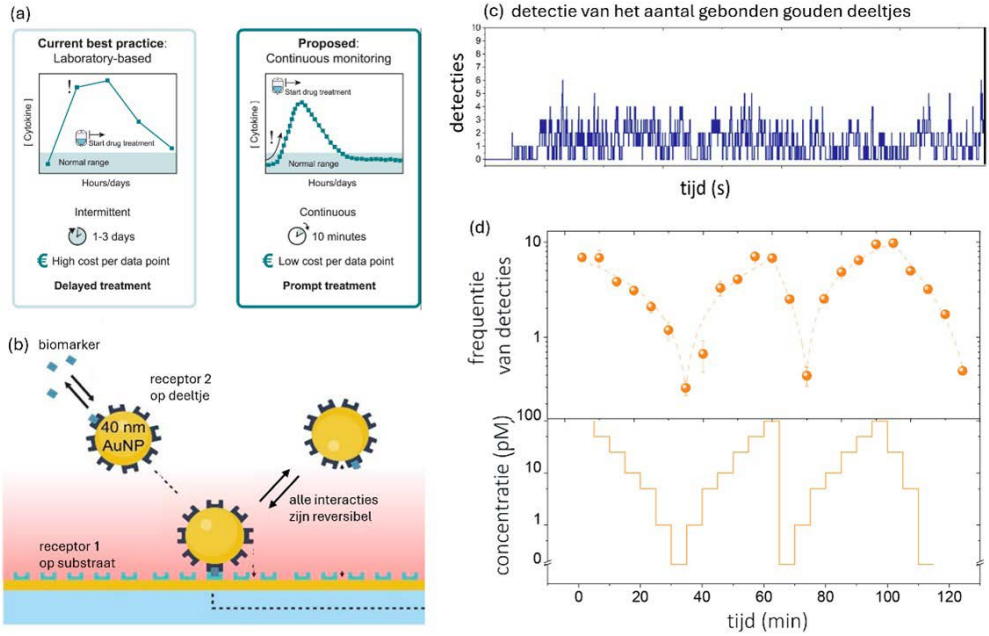
Figuur aangepast uit [4]

biliseerd op een glasplaatje en vervolgens gefunctionaliseerd met biologische receptoren via reeds ontwikkelde thiol-chemie [5]. De aanpak berust op het meten van de plasmonverschuiving door de lichtabsorptie of -verstrooiing van een individueel deeltje te meten in een microscoop. Dit kan bijvoorbeeld gemeten worden door de deeltjes te belichten met een bepaalde golflengte (de probe-golflengte). Na het binden van een biomolecuul aan de receptoren verschuift de plasmonresonantie, wat gedetecteerd wordt als een stapsgewijze verandering van het absorptiesignaal.

Continue monitoring van biomarkerfluctuaties

Het nadeel van deze aanpak is dat de techniek de biomarkerconcentratie meet op een bepaalde tijd: het is een momentopname. Voor bepaalde aandoeningen, zoals sepsis, kan het levensreddend zijn om continu de concentratie van specifieke biomarkers te volgen (figuur 5a) [6]. Ziektes zoals sepsis ontwikkelen zich razendsnel; elke vertraging in interventie verhoogt het risico op orgaanfalen en uiteindelijk sterfte. Een sensor die real-time veranderingen detecteert, zou artsen in staat stellen onmiddellijk in te grijpen. Momenteel is echter slechts één type continue sensor breed beschikbaar: de glucosemonitor, gebruikt door diabetespatiënten. Voor andere biomarkers bestaat deze mogelijkheid nog niet.

De reden hiervoor ligt in de concentraties van moleculen in ons lichaam. Glucose komt voor in millimolaire concentraties, relatief hoog en daardoor



Figuur 5: a: Het doel van een continue biosensor om de frequentie van metingen te verhogen, om snellere behandeling mogelijk te maken. **b**: Schematische illustratie van een plasmonische biosensor welke gebruikmaakt van reversibele interacties om biomoleculaire concentraties continu te kunnen volgen in de tijd. De sensor gebruikt kleine gouden bolletjes voor signaalversterking, en kan hierdoor heel kleine biomarkers meten (hier DNA met een gemiddelde radius van ~1 nm). **c**: Alle moleculaire bindingen zijn reversibel, het signaal van de sensor is dus een digitaal signaal met een continue serie kortdurende detecties (~1-5 seconden in duur). **d**: De frequentie van de detecties is direct gerelateerd aan de biomolecuulconcentratie. Door middel van een kalibratie kan de concentratie van een biomarker worden gemonitord met een tijdsresolutie van ongeveer 10 minuten.

Figuur 5a uit [7]; figuur 5b-d aangepast uit [8]

goed detecteerbaar. De meeste biomarkers, zoals cytokines, hormonen of signaalmoleculen, bevinden zich echter in het nano- tot picomolaire bereik. Deze extreem lage concentraties maken het technisch uitdagend om betrouwbare, continue metingen uit te voeren met conventionele sensortechnologie.

Detectie van kleine moleculen

De sensortechnologie die hierboven beschreven is, is een krachtige technologie voor enkel-molecuul-detectie, maar is beperkt tot relatief grote moleculen (>5 nm) om een detecteerbare plasmonverschuiving te veroorzaken. Voor continue sensoren zijn verreweg de meeste biomarkers kleiner dan dit, en vereisen daarom een andere technologie.

Een veelbelovende benadering is het detecteren van individuele moleculen door middel van een zogenaamde 'sandwich assay' (figuur 5b). Hierbij is het biomolecuul gebonden aan het sensoroppervlak (het substraat), terwijl een complementaire binding plaatsvindt met een gouden nanodeeltje. Dit nanodeeltje wordt vervolgens optisch gedetecteerd in een microscoop (figuur 5b). Het voordeel van deze methode is dat de grootte van het signaal afhangt van het nanodeeltje, maar niet van het formaat van de biomarker. Dit geeft dus mogelijkheden om veel kleinere biomarkers te detecteren.

De sensor is gebaseerd op een zogenoemde *nanoparticle-on-film* (NPoF) architectuur, waarbij individuele goud-nanodeeltjes dynamische interacties aangaan met een goudoppervlak. Door deze interacties optisch te volgen met hoge signaal-ruis-verhouding, kunnen bindings- en ontbindingsgevallen van afzonderlijke moleculen worden waargenomen. Deze aanpak is geschikt voor verschillende typen biomoleculen, waaronder enkelstrengs DNA, micro-RNA en eiwitten. Het grote voordeel van deze sensor is dat hij dankzij de reversibiliteit van de interacties continu kan blijven meten zonder complexe regeneratiestappen [8].

Een belangrijk resultaat van het werk is dat de sensor ook betrouwbaar functioneert in complexe biologische matrices, zoals bloedserum. Dit wordt bereikt door een combinatie van zorgvuldig ontworpen oppervlaktechemie en zeer kleine probe-deeltjes, wat zorgt voor efficiënte massatransportprocessen en het onderdrukken van niet-specifieke binding. Daarnaast hebben wij een concept van *kinetische analyse* ontwikkeld, waarmee specifieke signalen kunnen worden onderscheiden van achtergrondruis. Samen leidt dit tot robuuste, continue metingen bij concentraties die tot nu toe praktisch onbereikbaar waren.

Vooruitzichten

Buiten de plasmonische sensoren die ik hier behandel, zijn er verschillende andere platforms ontwikkeld voor de detectie van individuele biomoleculen [9,10]. De impact van continue biosensing zou revolutionair zijn: vroegtijdige detectie van infecties, monitoring van therapierespons, en zelfs preventieve interventies voordat symptomen optreden. Het pad naar deze toekomst vraagt om doorbraken in nanotechnologie, data-analyse en biocompatibele materialen. Er is nog een lange weg te gaan richting daadwerkelijke toepassing van enkel-molecuul-detectie in de kliniek, maar de start is gemaakt.

Referenties

1. Tetyana P, Shumbula PM, Njengele-Tetyana Z. **2021**. *Biosensors: design, development and applications* [Internet]. Nanopores, IntechOpen. doi.org/10.5772/intechopen.97576.
2. Zijlstra P, Bullen C, Chon JWM, Gu M. **2006**. *High-temperature seedless synthesis of gold nanorods*. J Phys Chem B 110(39):19315-19318. doi.org/10.1021/jp0635866.
3. Zijlstra P, Paulo P, Orrit M. **2012**. *Optical detection of single non-absorbing molecules using the surface plasmon resonance of a gold nanorod*. Nat Nanotech 7(6):379-382. doi.org/10.1038/nnano.2012.51.
4. Beuwer MA, Prins MW, Zijlstra P. **2015**. *Stochastic protein interactions monitored by hundreds of single-molecule plasmonic biosensors*. Nano Lett 15(5): 3507-11. doi.org/10.1021/acs.nanolett.5b00872.
5. Institute for Complex Molecular Systems. **2015**. *Single-molecule detection using plasmons in metal nanoparticles* [Internet]. youtube.com/watch?v=HCdMXhvRD9A.

6. Gouveia G, et al. **2025**. *Continuous biosensing to monitor acute systemic inflammation, a diagnostic need for therapeutic guidance*. ACS Sens 10(1):4-14. doi.org/10.1021/acssensors.4c02569.
7. Buskermolen AD, Michielsen CMS, de Jong AM, Prins MWJ. **2024**. *Towards continuous monitoring of TNF-a at picomolar concentrations using biosensing by particle motion*. Biosens Bioelectron 249:115934. doi.org/10.1016/j.bios.2023.115934.
8. Oliveira de Miranda L, …, Zijlstra P. **2025**. *A dynamic nanoparticle-on-film biosensor for subpicomolar continuous monitoring in complex matrices with single-molecule resolution* [Internet]. chemrxiv.org/doi/full/10.26434/chemrxiv-2025-mdd7v-v2 [aangeboden].
9. Masuda K, et al. **2026**. *Future directions in all-optical label-free single-molecule sensing*. npj Biosens 3:3. doi.org/10.1038/s44328-025-00069-4.
10. Buskermolen AD, et al. **2022**. *Continuous biomarker monitoring with single molecule resolution by measuring free particle motion*. Nat Commun 13(1):6052. doi.org/10.1038/s41467-022-33487-3.

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:

De QR-code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.
Geen QR-scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Zijlstra" in op de zoekbalk.

1.3 Hoe kwam rijst Suriname binnen? Van romantische legende tot wetenschap

Prof. dr. T.R. (Tinde) van Andel
Naturalis Biodiversity Center, Leiden
Wageningen University & Research
Universiteit Leiden
naturalis.nl/wetenschap/onderzoekers/tinde-van-andel

- Lezing gehouden op 20 oktober 2025 voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage.
- Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Samenvatting van de lezing
Tijdens mijn veldwerk in Suriname naar het kweken van traditionele rijst door marrons, hoorde ik diverse legendes. Vrouwen zouden rijst in hun haar verstopt hebben voor ze de slavernij ontvluchtten, uit Afrika hebben meegenomen, of in Suriname op de savanne in het wild hebben aangetroffen. Door historici en antropologen zijn deze verhalen afgedaan als romantische kletspraatjes, en bovendien: in de tijd waarin deze voorouders van de marrons leefden, was er helemaal nog geen rijst in Suriname. De West-Indische Compagnie had immers geen toegang tot de gebieden in West-Afrika waar rijst werd verbouwd. De archieven en historische literatuur zwijgen over deze verhalen, maar over vrouwen, planten en landbouw worden over het algemeen weinig woorden vuil gemaakt.

Hoe verifieer je zulke legendes? In deze lezing vertel ik hoe ik met multidisciplinaire onderzoeksmethodes en een aantal slimme studenten en onderzoekers heb achterhaald of deze legendes op waargebeurde feiten zouden kunnen zijn gebaseerd. Daarnaast vertel ik hoe onze ontdekkingen niet altijd gewaardeerd werden door de gevestigde wetenschappers.

Dit verslag van de lezing is geschreven door Megan Hulscher MSc.

Rijst is een van de meest verbouwde gewassen ter wereld, maar heeft ook een enorme onvertelde geschiedenis. In de collectie 'Economische Botanie' van Naturalis Biodiversity Center staan een aantal grote houten dozen die in 1928 van het landbouwproefstation te Paramaribo naar de voorganger van Naturalis zijn verscheept. Deze dozen zaten vol met trossen rijst (figuur 1). Dit bleken allemaal monsters te zijn van rijstsoorten die men in Suriname probeerde te kweken. Rijst komt van oorsprong niet voor in Suriname, dus hoe kwam rijst in het binnenland terecht?

Rijst verbouwen in het regenwoud

In tegenstelling tot het dichtbeboste binnenland, bestaat de kust van Suriname uit brakwatermoerassen. Tijdens de Europese kolonisatie van Zuid-Amerika sloegen de Portugezen en Spanjaarden Suriname over, maar Nederlanders daarentegen niet. Nederland bestond immers zelf grotendeels uit brakwatermoeras. De Nederlandse kolonisten startten plantages aan de kust en haalden slavenarbeid uit Afrika om polders, dijken en dammen aan te leggen. Hier werd suikerriet, koffie, cacao of katoen gekweekt. De slavernij was erg wreed en oneerlijk, waardoor veel mensen de slavernij zijn ontvlucht. Via de witzand-savanne kwamen ze in het dichtbegroeide Amazonegebied terecht, waar de slavenhouders hen niet meer konden achterhalen. Het binnen-



Figuur 1: Tinde van Andel met trossen rijst van het landbouwproefstation in Paramaribo.
Foto: Maike Putman

land van Suriname kent grote rivieren met gevaarlijke stroomversnellingen waar de Nederlanders niet veilig overheen konden, dus daarachter zaten de vluchtelingen veilig.

Deze nazaten van de tot slaaf gemaakten heten marrons, en wonen zowel in de stad als in het binnenland van Suriname, met name langs de grote rivieren. Hun voorouders zijn tussen 1650 en 1850 de slavernij ontvlucht. Deze voorouders namen toen ze vluchtten zaden en stekjes mee van de plantages waar ze moesten werken, zodat ze in het binnenland hun eigen voedsel konden kweken. In het bijzonder gaat het uitgevoerde onderzoek over het cultiveren van rijst in het binnenland van Suriname, en waar deze rijst vandaan is gekomen. Rijst komt niet van nature voor in Zuid-Amerika, dus alle rijst moet daarnaartoe gebracht zijn. De oorspronkelijke, inheemse inwoners van Suriname kweken geen rijst, dus het is kenmerkend voor marrons.

Rijst kweken in het midden van een regenwoud is een intensief proces. Voor een rijstveld moet er eerst een groot aantal bomen gekapt en gebrand worden. Het kweken gebeurde zelden als monocultuur; er stonden vaak ook cassave, bananen en groenten op het terrein. Wanneer de rijst na vier tot vijf maanden rijp was, werd het met de hand geplukt, tot trossen gebonden en gedroogd.

Voor het onderzoek werd er van elke rijstsoort een aantal pluimen verzameld. Bovendien werd er nagevraagd wat de lokale naam van de rijst was, wat deze naam betekent en hoe de rijstsoort aan deze naam komt. Eenmaal terug in het laboratorium van Naturalis werden er gedetailleerde foto's van gemaakt. De verzamelde rijstvariëteiten konden er zeer verschillend uitzien: wit, bruin, gestippeld, glad, behaard, en nog meer (figuur 2). De buitenste schil is extreem hard, dus de rijst moest eerst gepeld worden (figuur 3). Het pellen van de rijst gaat al eeuwen op dezelfde manier in het binnenland van Suriname. Met een Afrikaanse vijzel en stok sla je de korrels van de takken. Met extra kracht komen de schillen los van de korrels. Dit leg je samen op een groot houten bord, en gooi je herhaaldelijk in de lucht zodat de wind de schillen wegblaast en de korrels op het bord blijven liggen. Dit proces wordt in Suriname 'waaien' genoemd.

Rijst speelt in de traditionele cultuur van marrons een essentiële rol bij rouwrituelen. Om respect te tonen aan hun voorouders, offeren marrons tijdens begrafenissen zelfgekweekte rijst. Dit symbolische offer wordt 'trowé nyang' ('eten weggooien') genoemd.



Figuur 2: Variëteiten van Saramaccaanse rijst in Jawjaw, Suriname.

Foto: Tinde van Andel



Figuur 3: Het dorsen van de rijst in Suriname op de traditionele (Afrikaanse) manier.

Foto: Tinde van Andel

Voor veel marron-vrouwen is dit een van de belangrijkste redenen om rijst te blijven kweken op traditionele wijze.

De wetenschap van verhalen vertellen

Orale geschiedenis, het vertellen en overdragen van verhalen, is onmisbaar in dit onderzoek. Aan de Marowijnerivier woonde een traditioneel genezer, Ruben Mawdo. Hij nodigde mij uit om het rijstveld van zijn schoondochter te bekijken. Hier groeide een rijstsoort die 'Sapali' heette. Later bleek dat deze specifieke rijst alleen hier te vinden was. De zoon van Mawdo vertelde dat Sapali een vrouw was die deze rijst had meegenomen tijdens de ontsnapping van de plantage. Toen zijn voorouders het bos in vluchtten kwamen ze op een witzand-savanne terecht. Sapali nam de zaden mee en deelde ze met anderen. Andere mensen vertelden dat hun voorouders rijst in hun haren vlochten voordat ze wegliepen van de plantage, want ze hadden geen tassen of zakken. Dit was verrassend, omdat rijst in Suriname niet verbouwd werd als commercieel plantagegewas, zoals koffie, cacao, katoen, indigo en suiker. Anderen zeiden dat rijst met hun voorouders mee was gekomen uit Afrika.

Hoe verifieer je een verhaal? In dit geval was het belangrijk om rijst te verzamelen, herbariumspecimens te maken en foto's hiervan te maken. Specimens zijn gedroogde individuele planten die in een herbarium bewaard worden voor botanisch onderzoek (figuur 4).



Figuur 4: Specimen van de rijstvariëteit Sapali.
Foto: Naturalis Biodiversity Center

Hierna heb ik meer mensen gevraagd naar de rijstsoort 'Sapali'. Bij een andere kweekster stond deze bekend als 'Sapa'. De oma van mijn PhD-student, Anna Prisiri Samson (96 jaar oud), kon niet lezen of schrijven maar vertelde dat Sapali en Sa Anna samen zijn ontsnapt. 'Sa' is kort voor 'Sisa' (zuster), dus het moeten zuster Pali en zuster Anna zijn geweest. André Mozes, een trommeldeskundige uit Den Haag, origineel afkomstig uit de regio van de Tapanahonirivier, zei dat Ma Sapa van de Tempati-kreek moet zijn gevlucht. Er werd hout gekapt op beboste plantages daar. Toen de eigenaar van de houtplantage zijn arbeiders aan een suikerplantage wilde verkopen, kwamen de tot slaaf gemaakten in opstand en zijn ze gevlucht. De opstanden aan de Tempati-kreek zijn bekend in de archieven: dat gebeurde in 1757. Dat betekent dat Sapali gevlucht is rond 1757. Agnes



Figuur 5: Rijst wordt in het haar gevlochten.
Foto: Alice Bertin

Abiten Awedu, de zus van genezer Ruben Mawdo, vertelde dat Sapali in Da Apagi woonde, een dorp aan de Tapanahoni-rivier. Dit was nadat de Aukaners vrede hadden gesloten met de kolonisten, in 1760. Ook dit was een bevestiging van het tijdpad van Sapali's vluchtroute.

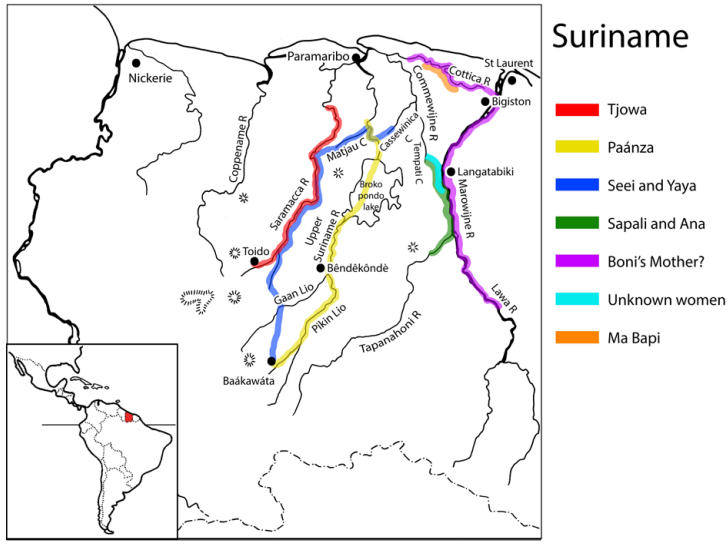
Al deze verhalen zijn aan ons verteld in de lokale talen, dus alles moest met een tolk. De verhalen werden opgenomen en later is alles opgeschreven en vertaald. De zoon van Ruben Mawdo had verteld dat Sapali rijst in haar haar had gevlochten, maar hoe kan dat? Mijn tolk Edith was zelf ook marron en kon dit voordoen. Edith vlocht handenvol rijst in het haar van haar dochter (figuur 5). Ze vertelde dat mensen ook stekjes van cassave en zaadjes van okra in hun haar konden vlechten. Dit was een vervoersmethode voor als je geen kleding aanhad; de kans was minimaal dat ze je haar gingen doorzoeken.

Dankzij financiering van NWO kon er nog meer onderzoek uitgevoerd worden. Samen met PhD-student Nicholaas Pinas zijn er uiteindelijk 100 vrouwen geïnterviewd en 400 rijstvariëteiten verzameld [1]. Heel veel rijstsoorten zijn vernoemd naar vrouwen, zoals Ma Pansa, Ma Ayengena en Milly. Van een aantal dames hebben we de vluchtroutes kunnen reconstrueren aan de hand van de verhalen (figuur 6).

De archieven in!

Een andere methode om de verhalen te verifiëren is literatuuronderzoek. De beschikbaarheid van bestaand onderzoek over marrons en rijst was zeer beperkt. Eén antropoloog, André Köbben, had in de jaren 1960 een aantal dames geïnterviewd die vertelden dat Sapali rijstkorrels in haar haar had verstopt [2]. Verder kwam dat niet naar voren in de literatuur. Een andere belangrijke antropoloog die veel onderzoek deed naar marrons is Richard Price [3]. Hij had het onjuiste standpunt dat vrouwen geen plek hadden in de orale geschiedenis, en dat er géén rijst in Suriname was voor 1730. Vrouwen hebben wel degelijk een orale geschiedenis, maar dit gaat over andere onderwerpen dan bij mannen. Bovendien motiveerde dit mij te bewijzen dat er wél rijst in Suriname was voor 1730.

In de gedigitaliseerde Nederlandse archieven is er gelukkig een hoop te vinden. Een verslag van een expeditie uit 1712 beschrijft hoe soldaten een mar-



Figuur 6: Kaart van Suriname met vluchtroutes van verschillende marron-vrouwen die rijst hebben meegenomen tijdens hun vlucht.
Kaart: Michiel van der Hoeven

ron-dorp aan de Saramacca-rivier overvielen. Om de mensen uit te schakelen moesten hun voedselbronnen vernietigd worden. De klerk schreef op wat hij aantrof: geiten, kalkoenen, eenden, en een enorme hoeveelheid gewassen zoals bananen, cassave, mais, yams en … rijst! Dat was in 1712, dus ruim voor 1730. Een ander bewijs kwam uit een brief van gouverneur Cornelis van Aarssen van Sommelsdijk. In een brief uit 1686 beschrijft hij dat er twee soorten rijst groeien: een witte en een zwarte. Witte rijst komt uit Azië, zwarte rijst uit Afrika. Dit was destijds bulkvoedsel voor soldaten en tot slaaf gemaakten om honger en opstanden te voorkomen. Ook in 1668, toen de Zeeuw Abraham Crijnssen Suriname veroverde, schreef hij dat er rijst groeide. Het bleek er al die tijd gewoon te zijn [4].

DNA-bewijs

De laatste methode die is uitgevoerd is DNA-onderzoek. Marieke van de Loosdrecht (Wageningen Universiteit) vergeleek de marron-rijst met wereldwijde genetica [5]. Het resultaat was fascinerend: we vonden de originele Afrikaanse rijst en we vonden Aziatische rijst die via de Portugezen al in de 16e eeuw in West-Afrika werd verspreid. Bovendien vonden we ook Javaans DNA. Suriname is de enige plek ter wereld waar Afrikaanse en Javaanse rijst elkaar ontmoetten, doordat de Nederlanders na de afschaffing van de slavernij contractarbeiders uit Java haalden. Die namen hun eigen rijst mee, die vervolgens kruiste met marron-rijst.

Het verhaal van de marron-vrouwen is dus bevestigd met behulp van meerdere overeenkomstige verhalen, archiefonderzoek en DNA-analyse. De informatie die wij hadden over Sapali was voldoende bevestiging voor het Rijksmuseum in Amsterdam om Sapali een van de hoofdpersonen van de slavernijtentoonstelling in 2021 te maken. Tot slaaf gemaakten hebben nauwelijks geschreven teksten achtergelaten. Het enige bewijs van het bestaan van Sapali is een rijstkorrel en de verhalen die mensen 270 jaar aan elkaar hebben doorverteld. De rijst wordt nog steeds gekweekt om haar te herinneren.



Figuur 7: De dorps-zadenbank in Brokopondo, Suriname werd geopend door nakomelingen van Ma Pansa.

Foto: Nicholaas Pinas

Om de unieke rijstsoorten te bewaren hebben we samengewerkt met het Surinaamse Rijstinstituut. Levende zaden van de marron-rijst liggen nu in de Wereldzadenbank te Spitsbergen. In Suriname zelf is er in 2024 een lokale zadenbank geopend in een van de dorpen, voorzien van zonnecellen en een diepvries. De marron-vrouwen kunnen hier hun zaden veilig opslaan en ruilen met elkaar. Tijdens de opening werd het de Moeder Pansa-zadenbank genoemd. De aanwezigen op de opening waren allemaal nazaten van de originele Ma Pansa uit 1739. Zij dragen haar achternaam nog steeds met trots (figuur 7). Zo is de cirkel van 270 jaar geschiedenis, van een rijstkorrel in het haar tot een moderne zadenbank, eindelijk rond.

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:

De QR-code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.
Geen QR-scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Andel T." in op de zoekbalk.

Referenties

1. van Andel T, Maat H, Pinas N. **2024**. *Maroon women in Suriname and French Guiana: rice, slavery, memory*. Slavery Abolition 45(2):187-211.
2. Köbben A. **1968**. *Continuity in change – Cottica Djuka society as a changing system*. Bijdragen tot de taal-, land- en volkenkunde 124(1):56-90.
3. Price R. **1983**. *First-time: the historical vision of an Afro-American people*. Baltimore: Johns Hopkins University Press. p. 8.
4. Elfrink T, Hoef M, Montfort J, Bruins A, van Andel T. **2024**. *Rice cultivation and the struggle for subsistence in early colonial Suriname (1668-1702)*. New West Indian Guide/Nieuwe West-Indische Gids 98(3/4):306-329.
5. van de Loosdrecht MS, …, van Andel T, et al. **2024**. *Maroon rice genomic diversity reflects 350 years of colonial history*. Mol Biol Evol 41(10):msae204.

- - -

1.4 Geneesmiddelen: een reis door de tijd, het lichaam en de maatschappij

Prof. dr. A.F. (Adam) Cohen
Afdeling nierziekten, LUMC, Leiden
universiteitleiden.nl/medewerkers/adam-cohen

– Lezing gehouden op 3 november 2025 voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage.
– Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Samenvatting van de lezing

In Luxor beschreven Egyptische priesters op een 20 meter lang document hun recepten voor geneesmiddelen, gebaseerd op planten. Nu, 3500 jaar later, krijgen we bijna dagelijks te horen dat een extract van de tropische wierookboom onze gewrichten soepel maakt. Die reis heeft niet veel opgeleverd zou je zeggen, maar vertelt ons veel over het denken van *Homo sapiens* over ziekte en gezondheid. Vanaf het begin van de 19e eeuw ontstaat een toenemend begrip van de fysiologie en de organische chemie. De apotheek van de jaren 1935 bevatte echter maar vijf tot tien werkelijk nuttige middelen, waarvan vele nog plantaardig waren. De nieuwe inzichten kwamen werkelijk op gang na 1950 en dat gaf ons het huidige pakket van circa 19.000 middelen. Dat is een fascinerende wetenschappelijke ontwikkeling. Maar het heeft ons ook opgezadeld met een enorme kostenpost, grote ongelijkheid in wereldwijde beschikbaarheid en verdere ontwikkeling die door sommigen als niet duurzaam wordt beschouwd. De Egyptische priesters schreven dat hun middelen niet hielpen zonder precies omschreven bezweringsformules. Die van ons werken heel goed op fysiologische systemen – maar of ze werkelijk helpen is niet altijd duidelijk. Zouden de bezweringsformules van onze tijd, markt en aandeelhouderskapitalisme, hun werking in de toekomst behouden?

Iedere Nederlander wordt wekelijks meerdere malen geconfronteerd met een behandeling met geneesmiddelen. Ongeveer 60% van alle Nederlanders kreeg in 2024 een geneesmiddel toegediend en dat getal loopt op tot 90% van de ouderen. Daarnaast is er een dagelijkse stroom van berichten over geneesmiddelen. Die gaan van reclames voor middelen die de gewrichten soepel houden tot doorbraken bij de behandeling van allerlei nare ziektes.

Die stroom van berichten heeft allerlei oorzaken. Uiteraard is er een aanzienlijke commerciële activiteit bij betrokken – of dat nou de fabrikant van een middel voor soepele gewrichten of een door durfkapitaal gefinancierde startup is. Voorbeelden zijn er te over (figuur 1). Dagelijks zien we op de televisie een wat oudere bekende voetballer capsules aanprijzen die gewrichten en spieren soepel houden, het immuunsysteem ondersteunen en de botten sterker maken. Onderzoekers uit Velsen rapporteerden een wondermiddel tegen de langdurige effecten van een covid-infectie en veel van dat soort nieuws haalt het NOS-journaal, zelfs als er bij veel wetenschappelijke experts twijfel bestaat.

Het is dus interessant om dat hele speelveld eens te overzien. Van belang is daarbij dat moderne geneesmiddelen een biologisch werkingsmechanisme hebben (**werken**) maar dat dat niet wil zeggen dat het tot een verbetering van de gezondheid leidt (**helpen**). Er zijn geneesmiddelen die helpen, maar



Figuur 1: Voorbeeld van commerciële aanprijzing van middelen met gezondheidsclaims.

niet werken. Er zijn er ook die werken, maar niet helpen. Deze twee termen zullen regelmatig terugkomen in de drie delen van dit stuk. De historie beschrijft de periode van circa 2000 voor onze jaartelling tot het heden waarin er geneesmiddelen zijn die helpen maar (meestal) niet werken. Het tweede deel gaat over geneesmiddelen die werken en steeds vaker ook helpen – soms spectaculair. Het derde deel betreft de maatschappelijk kosten.

Historie

Causaliteitsbehoefte – een universeel menselijke eigenschap

Ergens in de evolutie van *Homo sapiens* ontwikkelt zich de noodzaak om bij ervaringen een oorzaak te zoeken. Dat wordt uitvoerig uitgelegd door Immanuel Kant, die het als een essentiële component van die ervaring beschrijft. Later wordt in de Duitse literatuur daarvoor het woord *Kausalbedürfnis* gebruikt. Die behoefte om een oorzaak te vinden hebben we allemaal en zeker bij het schijnbaar willekeurig optreden van ziekte. Bij plotseling onverklaarbaar overlijden van een bekende kent iedereen het fenomeen. Er wordt gezocht naar een oorzaak – te veel gedronken? gerookt? stress? – alles is goed als het maar een soort verklaring geeft, want zonder dat is het moeilijk te verwerken.

De periode rond 1500 VGJ

Bij geneesmiddelen kunnen we dat terugvinden vanaf ongeveer 1500 voor onze gangbare jaartelling (VGJ) in Egypte in de papyri uit Luxor (figuur 2). De bekendste tekst is de Papyrus Ebers die nu wordt bewaard in Leipzig. Het gaat daar in uitgevouwen vorm om 40 m papyrus geheel gewijd van behandelingen van allerlei ziektes. De proporties van de verschillende, meestal plantaardige componenten zijn precies beschreven, net als de bij de behandeling essentiële magische incantaties. De causaliteit die de zieke Egyptenaar een zekere mate van rust gaf, was heel anders dan de onze. Ziekte was daar het binnendringen van allerlei boze geesten en die moesten er als het even kon weer uit.

In India vinden we uit die periode in de Charaka Samhita – een tekst met allerlei remedies – weer andere behandelingen. De ayurvedische geneeskunde trachtte vooral balans te brengen in hun ziektemodel dat gebaseerd was op de vijf elementen ruimte (akasha), lucht (vayu), vuur (teja), water (jala) en aarde (prithvi). Ongeveer een paar millennia later komt daar nog de Chinese traditionele farmacopee bij, de Shennong Ben Cao Jing (神农本草经).



Figuur 2: De Edwin Smith Papyrus (1600 VGJ) is een voorbeeld van de gedetailleerde recepten in de Egyptische geneeskunde. “Van een bejaarde een jongeman maken: Neem 100 kg bittere amandelen en maal ze en droog ze in de zon. Dan dorsen tot je kaf en de kernen hebt en scheid die. Neem gelijke delen en meng met water tot een deeg. Het deeg moet lang gekookt worden, dan gedroogd en het poeder nogmaals gekookt tot er olie afkomt. Bewaar de olie. Bij mannen verjongt het de huid en verwijdert rimpels, alle tekenen van ouderdom en kwade sappen in het lichaam. Heeft zijn nut heel vaak bewezen.”

Wat moet de moderne mens nu met deze behandelingen? Soms wordt er een soort ervaringswaarde aan toegekend. Het kan toch niet zo zijn dat 5000 jaar ervaring iets heeft opgeleverd dat niet werkt? De helers in Egypte, China of India zullen toch wel gemerkt hebben wat wel en niet hielp?

Het antwoord is teleurstellend. Verreweg het grootste deel van de behandelingen kan de zieke Egyptenaar, Chinees of Indiër niet beter hebben gemaakt – bekeken vanuit ons moderne medische standpunt. Er zijn uitzonderingen, want te midden van de duizenden toegediende stoffen waren er met zo'n sterke werking dat dat wel moest opvallen. Uiteraard waren dat middelen als opium, cocaïne, cannabis en alcohol, waar de gebruiker de afwijkende ervaringen wel moest opmerken. Verder nog twee middelen voor malaria (kinine en artemisinine) en die hebben een vrij onmiddellijk effect op een ziektebeloop dat goed bekend was (de regelmatige koortspieken van malaria). Voor de rest heeft het toeval weinig opgeleverd.

Kwakzalverij?

Als we vandaag door de drogisterij lopen zien we dat dus gewoon doorgaan (figuur 3), ondanks een wetenschap die dat grotendeels ontkracht of hevige pogingen van de Vereniging tegen de Kwakzalverij en allerlei internetsites die deze vorm van behandeling vaak ridiculiseren. Dat kan makkelijk vanuit een technocratische positie maar ontkent het blijkbaar universele culturele principe dat mensen hun causaliteitsbehoefte willen bevredigen en als dat lukt voelen ze zich beter en **helpt** zo'n behandeling. Vanuit die gedachte is de menselijke neiging om heel veel complexe behandelingen te construeren – zonder enig begrip van de onderliggende biologische principes – volstrekt begrijpelijk. Veel ziektes gaan vanzelf over of worden chronisch. Voor spontaan herstel of berusting is de causaliteit ook onduidelijk. Dat geeft onrust en ook de causaliteit van het spontane herstel kan worden toegevoegd door middelen in te nemen. Als het overgaat komt dat door het middel. Als de aandoening blijft kan het nog altijd zijn dat hiermee erger is voorkomen. Dat voelt een stuk beter dan overgeleverd te zijn aan de grillen van het leven en verklaart de populariteit van middelen door de eeuwen heen. De duizenden middelen die over de hele wereld ontwikkeld zijn door een aantrekkelijke variëteit van genezers **werken** bijna allemaal niet in farmacologische zin maar **helpen** enorm goed bij het bevredigen van onze universeel menselijke *Kausalbedürfnis*. De vraag is nu hoe we de overgang hebben gemaakt naar onze moderne hoogtechnologische geneesmiddelen.



Figuur 3: Enige millennia na de Egyptische versie is er nog steeds bittere amandelolie tegen rimpels.

De periode van onze jaartelling

De eerste 1700 jaar gebeurt er op dat gebied opvallend weinig. De Grieken en Romeinen nemen veel van de Egyptische geneeskunde over en de dokter uit de 18e eeuw had zijn (er waren nauwelijks vrouwelijke artsen) patiënten weinig te bieden dat **werkte.** Maar blijkbaar had dat de positie van de arts weinig beïnvloed over de afgelopen 4000 jaar; mogelijk een teken dat ze wel konden **helpen.** De behoefte aan causaliteit was uiteraard niet afgenomen.

In Engeland werkte de arts William Withering rond 1780, en hij behandelde patiënten met hartfalen – geheel onwetend van de oorzaak van die ziekte – met een veelheid aan allerlei plantaardige geneesmiddelen zonder enig succes. Zijn boek *An Account of the Foxglove* uit 1785 markeert een belangrijk moment in de geschiedenis van de geneeskunde. Een volksgenezeres wees Withering op de heilzame werking van een extract van de bladeren van vingerhoedskruid. Hij zag daar zelf spectaculaire effecten van en ontwikkelde het eerste werkzame middel

voor deze ziekte, allemaal prachtig beschreven in zijn boek (figuur 4). Hij is de eerste die zich realiseert dat er iets in de plant moet zitten dat dat effect heeft.

In het begin van de 19e eeuw wordt het dan mogelijk om zuivere stoffen uit planten te isoleren. Stoffen als morfine, atropine, scopolamine en cocaïne komen in zuivere vorm beschikbaar en het blijkt dat extreem lage doses van dergelijke stoffen een groot effect kunnen hebben. De verwondering daarover leidt tot een nieuw specialisme, de farmacologie. De 19e-eeuwse farmacologen zijn overigens weinig bezig met ziektes of de behandeling daarvan. Zij onderzoeken de effecten van deze stoffen, die ze vergiften noemen, op de normale lichamelijke functies van dier en mens. Dokters verkeren eigenlijk nog volledig in het model dat al duizenden jaren bestaat. Rond 1900 geeft de arts Stokvis college aan de Amsterdamse Universiteit over geneesmiddelen en we kunnen die colleges vandaag nog teruglezen omdat ze door een assistent zijn opgetekend (figuur 5). De toepassing in de geneeskunde is nog geheel gebaseerd op ervaring en hoewel op hetzelfde moment een veel wetenschappelijker farmacologische wetenschap aan het ontstaan is, lijken de twee elkaar nog niet ontmoet te hebben. Werken en helpen zijn dus nog betrekkelijk strikt gescheiden.

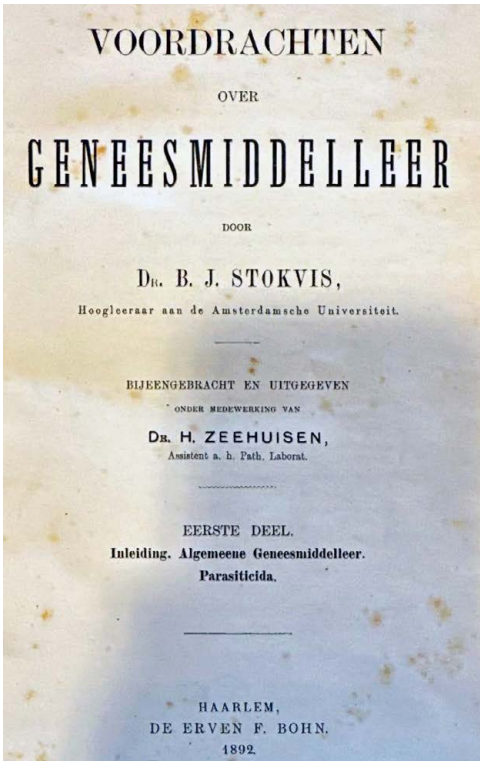
Synthese

Dat verandert door de opkomst van de synthetische organische chemie. De drijfveer daarvoor was vooral industrieel, onder andere door de sterk groeiende vraag naar kleurstoffen in de textielindustrie. Bij het Duitse bedrijf Bayer wordt een rode kleurstof gesynthetiseerd, Prontosil. Microbiologen ontdekken dat de stof een sterke antibacteriële werking heeft – het is een van de sulfonamiden. De uitvinder, Gerhard Domagk, behandelde er een streptokokkeninfectie van de hand van zijn eigen dochter mee in 1935 en de gebruikelijke behandeling – amputatie – was niet nodig. De hiervoor toegekende Nobelprijs mocht hij van het naziregime niet in ontvangst nemen – dat gebeurde pas in 1947.

Als bij toverslag verandert het chemische bedrijf in een farmaceutisch bedrijf. Voor het eerst wordt ook het financiële effect van deze innovatie zichtbaar – en er ontstaan disputen over de patenten. Ook maken andere bedrijven vergelijkbare sulfonamiden. Rond die tijd wordt ook steeds duidelijker wat de werkingsmechanismen van geneesmiddelen zijn.



Figuur 4: William Withering, de propagandist van digitalisblad voor hartfalen, in 1785.


VOORDRACHTEN

OVER

GENEESMIDDELLEER

DOOR

Dr. B. J. STOKVIS,

Hoogleeraar aan de Amsterdamsche Universiteit.

BIJEENGEBRACHT EN UITGEGEVEN

ONDER MEDEWERKING VAN

Dr. H. ZEEHUISEN,

Assistent a. h. Path. Laborat.

EERSTE DEEL.

Inleiding. Algemeene Geneesmiddelleer.

Parasiticida.

HAARLEM,

DE ERVEN F. BOHN.

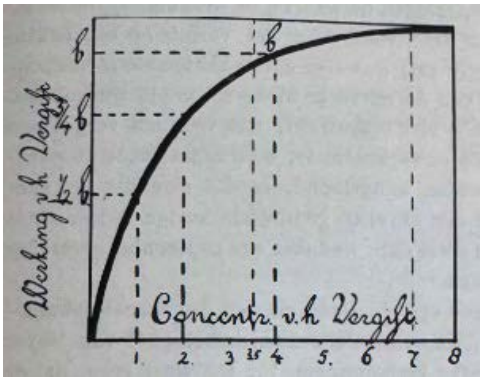
1892.

Figuur 5: De geneesmiddelleer van Stokvis: veel middelen maar weinig werking.

Werking

De farmacologen bestudeerden de effecten van de uit planten geïsoleerde substanties als atropine op preparaten van organen of bloedvaten. Het was aan het begin van de 20e eeuw wel bekend dat die effecten afhingen van de hoeveelheid van de stof en dat die relatie niet lineair was. Er kwam een moment dat verdere verhoging van de dosis geen toename van het effect meer veroorzaakte (figuur 6). Een theorie was dat de toegediende moleculen aan componenten op een cel bonden, dus als al die bindingsplaatsen bezet waren had verdere toename van het aantal moleculen geen effect meer. Die bindingsplaatsen werden receptoren genoemd. Het was duidelijk dat die bindingsplaatsen specificiteit hadden (dus alleen bepaalde moleculen konden een effect bereiken op een bepaalde receptor). Maar hoe ze eruitzagen was niet bekend. Desondanks leidt het bij elkaar komen van de synthetische chemie met het begrip van geneesmiddelwerking en fysiologie tot het doelgericht ontwikkelen van werkzame geneesmiddelen. Vanaf ongeveer 1950 geeft dit een enorme explosie, gedreven door toenmalige bedrijven als Wellcome (VK), Bayer (Duitsland), Merck (VS), Janssen (België) en ons eigen Nederlandse Organon.

De farmacologie als wetenschap ontwikkelt zich verder, in parallel. We kennen pas sinds 1980 de moleculaire structuur van de receptoren en pas sinds 2010 is



Figuur 6: Storm van Leeuwen schetst in zijn *Algemeene Pharmacologie* uit 1900 het effect van pilocarpine (geïsoleerd uit de *Pilocarpus jaborandi* uit Zuid-Amerika) op contractie van de kattendarm.

de driedimensionale vorm van een bepaalde receptor (de G-eiwit-receptor) bekend (figuur 7). Die kennis samen met computerontwerp van moleculen maakt het mogelijk steeds meer potentiële geneesmiddelen te vinden. Het werd duidelijk dat de geneesmiddelwerking maar via een beperkt aantal wegen kon verlopen:

- het stimuleren of remmen van een bepaald receptorsysteem in een bepaald orgaan of populatie van cellen;
- het stimuleren of remmen van eiwitkanalen die ionen transporteren over de celwand;
- het stimuleren of remmen van enzymen in het lichaam – bijvoorbeeld enzymen die bepaalde lichaamseigen, fysiologisch actieve moleculen maken;
- het stimuleren of remmen van de synthese van eiwitten door effecten op DNA;
- het remmen van dergelijke systemen in micro-organismen.

Het grote aantal middelen dat **werkt** leverde een nieuw probleem op. Een molecuul met een duidelijke werking op een van de bovenstaande mechanismen zou niet automatisch **helpen –** dat wil zeggen dat patiënten zich beter voelen, beter functioneren of langer overleven (liefst alle drie). Dat kon alleen proefondervindelijk worden vastgesteld. Dat is de reden dat rond 1950 de methodologie werd geïntroduceerd om de effectiviteit van geneesmiddelen onbevooroordeeld vast te stellen, door de Engelse statisticus Austin Bradford Hill. Dat is de nu alom gebruikte gerandomiseerde (dus het lot bepaald wie welke behandeling krijgt) gecontroleerde (er is een controlegroep op placebo of een vergelijkbaar middel) trial. Tevens werd in de jaren ook duidelijk dat geneesmiddelen negatieve effecten kunnen hebben en zo ontstond de registratieprocedure van nieuwe geneesmiddelen. Daarbij wordt de balans tussen werking en bijwerkingen beoordeeld en als die positief uitvalt mag een geneesmiddel tot de markt worden toegelaten.

Wat werkt helpt niet altijd

We hebben gezien dat er middelen zijn die helpen maar niet werken. Naast de inmiddels bekende farmacologische effecten zijn er immers de gunstige

effecten op onze causaliteitsbehoefte. Op zich is dat geen probleem – totdat allerlei vooral commerciële partijen daar gebruik van gaan maken en farmacologische werkingsmechanismen gaan gebruiken om onze causaliteitsbehoefte te bevredigen.

Allerlei middelen voor soepele gewrichten of betere huid bevatten nu bestanddelen met een biologische werking (bijvoorbeeld op cellen in een kweek) en in de reclame wordt dat beschreven als 'ondersteunt de werking van spieren' met daarbij de waarschuwing 'Europese gezondheidsclaim lopende'. Voor de ongeinformeerde consument is dat erg verwarrend – de causaliteitsbehoefte vraagt om actie, het moderne wetenschappelijke jargon lijkt vertrouwenwekkend en dat Europa er zich mee bemoeit is bemoedigend. Het abonnement op dagelijkse capsules van € 60 per maand is dan snel afgesloten. Maar het middel werkt misschien wel op een cel, maar helpt alleen de omzet van de producent.

Het kan verwarrender – vooral als we niet goed weten hoe ziektes of aandoeningen komen. Bij mannen neemt de productie van het mannelijk geslachtshormoon testosteron door de testikels met de leeftijd af. Met de leeftijd nemen bij mannen ook de energie, spiermassa en libido af. Het lijkt dan bijzonder logisch om dat aan te vullen met toegediende testosteron – en je zou makkelijk kunnen aannemen dat dat dan ook helpt. Als je op het internet kijkt is het aantal mogelijkheden om deze afnemende functies te herstellen legio. Niet alleen met toegediende testosteron, maar ook met middelen als extract van de zaagpalm, dus hier zie je moderne middelen die daadwerkelijk werken (testosteron) vermengd worden met 4000 jaar oude middelen met effect op onze causaliteitsbehoefte. Maar het is niet zeker dat dat werkende hormoon testosteron ook helpt tegen ouderdom. Gelukkig is dat uitgezocht in een gecontroleerde trial. De oudere mannen met testosterontekort en actieve testosteron hadden inderdaad een hogere score op een test voor seksuele activiteit. Helaas was die test een samengestelde score die onder andere 'flirten met anderen' als deelscore had. De mannen zouden dus uitsluitend onsuccesvol hebben kunnen flirten – de scores voor spierkracht en vitaliteit waren hetzelfde als met placebo. Het is dus maar de vraag of een oudere man die voortdurend en mogelijk onsuccesvol met anderen aan het flirten is, maar verder net zo is als andere oude mannen, nou erg geholpen is met dit werkende middel.

We zien ongeveer hetzelfde met middelen die als doel hebben de ziekte van Alzheimer te vertragen of zelfs te verbeteren. Bij die patiënten hoopt zich een giftig eiwit op in de hersenen en er zijn middelen die dat eiwit heel effectief kunnen verwijderen. Helaas ontstaat er dan bij sommigen een hersenontsteking – die vaak niet ernstig is maar ook tot hersenbloedingen kan leiden. Helaas helpt het nauwelijks. De score die de ernst van de ziekte aangeeft wordt iets minder snel slechter dan bij de placebogroep – maar het verschil is minimaal en de vertraging van de ziekte hoogstens een paar maanden. Het werkt dus wel maar helpt niet, mogelijk omdat de behandeling te laat komt of omdat de ziekte een heel andere oorzaak heeft.

Spectaculair effect bij taaislijmziekte

Gelukkig is er ook goed nieuws want sommige middelen die werken helpen spectaculair. Een mooi voorbeeld is taaislijmziekte. Dat is een ziekte waarvan al 100 jaar bekend was dat kinderen daar op vroege leeftijd last van kregen met longontstekin-

eind 19e eeuw	Twijfel over hoe de werking gaat; receptoren gesuggereerd (Ehrlich)
1926	Kwantitatief receptormodel (Clark)
1950	Receptor-subtypes (Ahlquist, Ariëns); partieel agonisme
Vanaf 1950	Synthetische chemie (Ellion, Hitchins) in de industrie
1948	Randomized controlled trial bij tuberculose (Bradford Hill)
1970-1980	Moleculaire structuur van receptoren
2010	Cryo-elektronenmicroscopie en structuurexplosie (G-proteïne-gekoppelde receptor)

Figuur 7: Belangrijke gebeurtenissen in de farmacologie.

gen, niet goed werkende pancreas, darmontstekingen, onvruchtbaarheid en heel zout smakend zweet. Daar zat de oplossing – want deze patiënten hadden een aangeboren afwijking van het vermogen van slijmvliescellen om chloorionen af te scheiden. Dat gaat weer via een bepaald transporteiwit dat bij die patiënten door een fout in hun DNA afwijkend is. Hun slijm wordt dan dik en niet vloeibaar genoeg om bacteriën uit de luchtwegen naar buiten te transporteren. De moleculaire structuur van dat transporteiwit wordt rond 1990 bekend. Uiteindelijk slaagt een bedrijf met computermodellen van het eiwit erin om moleculen te maken die die fout deels kunnen corrigeren. Het middel werkt en dat is meteen te meten aan het chloorgehalte van het zweet. Maar belangrijker is dat het soms spectaculair helpt en kinderen vrijkomen van de infecties, met een normale longfunctie en met heel weinig bijwerkingen. Bij dergelijke middelen zien we de hele ontwikkeling van kennis over de biologie en pathofysiologie samenkomen met de modellering van moleculen door de organisch chemici. Van dat soort middelen gaan we er nog veel meer zien.

Deze ontwikkelingen zijn eigenlijk heel recent en alle benodigde kennis was pas compleet rond 1990. We kijken dus naar twee interessante fenomenen. Aan de ene kant hebben we een 4000 jaar bestaande traditie van het geven van middelen die een soort zin geven aan onze angsten en onzekerheden over gezondheid, door causaliteit toe te voegen bij spontane verbetering. Aan de andere kant hebben we sinds hooguit 50 jaar de moderne hightech ontworpen geneesmiddelen die werken én helpen. Het is blijkbaar niet altijd makkelijk voor mensen om dat uit elkaar te houden en marketing speelt daarop in. Ook bij deze middelen gaat het dus vooral om geld. Dat was trouwens 4000 jaar geleden ook al in Luxor zo. Hoewel de Egyptenaren geen geld kenden is wel duidelijk dat de middelen die beschreven werden op basis van hun vaak dure ingrediënten niet voor iedereen bestemd waren. De meeste 'historische' middelen van vandaag zijn allemaal in handen van grote bedrijven en de omzetten en winsten zijn aantrekkelijk. Als laatste station in deze reis moeten we dus kijken hoe dit maatschappelijk uitwerkt.

Maatschappelijke bijwerkingen

Geneesmiddelen kosten geld. Of dat veel geld is hangt af van hoeveel geld je hebt. Een Maserati kost voor iemand met heel veel geld niet veel. Zijn geneesmiddelen ook duur? Dat hangt af van de relatie tussen kosten en opbrengst. Een nutteloos middel dat maar weinig kost kan toch duur zijn. Het verschil tussen veel geld en duur verwart de maatschappelijke discussie over de kosten van geneesmiddelen.

De markteconoom zal hierover de schouders ophalen. Een dergelijke discussie is vruchteloos want de prijs wordt bepaald door de onzichtbare hand van de markt. Voor een vrije markt zijn echter wel een paar voorwaarden nodig. In de eerste plaats moeten er geen monopolies zijn zodat er keuze is. De producten moeten ook inwisselbaar zijn of in ieder geval voorzien van beschikbare informatie die die keuze mogelijk maakt. De kopers moeten hun eigen nut kunnen maximaliseren. Voor veel producten werkt dat. Een consument kan de eiwitbehoefte desgewenst vervullen met beluga-kaviaar (200 g voor € 600) of met kipschnitzel van een opgehokte plofkip (200 g voor € 6,75). Omdat er veel leveranciers zijn van kipschnitzel en de consument zelf kan bepalen of ze in orde zijn, ontstaat er een acceptabele prijs.

Voor geneesmiddelen werkt dat niet. De producenten hebben over het algemeen een monopolie en kunnen dus zelf de prijs bepalen. Tot de jaren 1990 waren die prijzen niet zo hoog. Toen ontdekte de toenmalige CEO van het bedrijf Glaxo, Paul Girolami, iets dat de farmaceutische industrie blijvend zou veranderen. Het bleek dat het middel ranitidine (een kleine variatie op een al bestaande maagzuurremmer) makkelijk voor een veel hogere prijs verkocht kon worden. Dat had uiteraard een enorm effect op omzet en vooral winst en aandeelhouderswaarde.

Wat een gek ervoor geeft

Het WEGEG-prijsmodel ('wat een gek ervoor geeft') was geboren. Dat model was mogelijk omdat de geneesmiddelmarkt feitelijk aan geen enkele voorwaarde van een vrije markt voldeed. Naast de monopolies door patenten waren de consumenten natuur-

lijk vooral gedreven door existentiële angst, en hun middelen kochten ze niet zelf in maar hun verzekeraar of een overheidspartij. Hun nut (premies laag houden) overlapt niet volledig met het nut van de consument die de gezondheidstoestand wil verbeteren. Technische informatie over inwisselbaarheid ontbreekt want de bedrijven keken wel uit om hun middelen met die van anderen te vergelijken en de registratieprocedures door de overheid kijken alleen naar de vergelijking met placebo. Geneesmiddelen vallen onder het subsidiariteitsprincipe van de Europese markt dus kunnen niet vrij verhandeld worden tussen landen.

Het WEGEG-model van de jaren 1990 viel samen met de opkomst van de biotechnologie. Geneesmiddelen waren tot die tijd vooral chemische producten maar toen werd het mogelijk om eiwitten te construeren en op schaal te produceren in biologische celkweeksystemen. Die middelen gaven nieuwe WEGEG-kansen om de prijzen hoger te maken – het was immers biotechnologie en dat moest wel veel kosten. De gevolgen waren groot. Van de positieve aandeelhouderswaarde hebben veel mensen of hun pensioenfonds geprofiteerd. Maar helaas nam de beschikbaarheid van geneesmiddelen voor veel mensen af en begonnen overheden als primaire inkopers zich op het hoofd te krabben. Ieder land in Europa mag zelf prijsonderhandelingen doen en dat proces op zich begon invloed te hebben op beschikbaarheid van geneesmiddelen. Daarbij waren de gevraagde prijs en het nut uiteraard de belangrijke factoren. Het probleem was dat de basis van de vraagprijs onbekend was (immers het WEGEG-model) maar het nut – of in andere woorden of het middel **hielp** – was maar deels bekend, omdat positieve en negatieve effecten op lange termijn nog onvoldoende uitgewerkt waren.

Pogingen tot prijsbeleid

Allerlei pogingen werden gedaan tot rationalisatie van de prijzen. Zo werd ingesteld dat een gewonnen levensjaar in volledige gezondheid door een middel wel € 80.000 waard was. Hoe we daaraan kwamen was volstrekt niet duidelijk maar dat het de prijzen van geneesmiddelen verder opdreef wel.

Wat pijnlijk duidelijk werd is dat we het **helpen** van geneesmiddelen (dus het verbeteren van gevoelens, functie en overleven) slecht in kaart hadden. Voor de taaislijmziekte lukte dat nog wel – de langetermijnverbetering en het waarschijnlijk vermijden van ingrepen als longtransplantatie was uiteraard veel waard. Maar ook voor die middelen beperkte de prijs de toegang voor heel grote groepen patiënten, zeker in lagelonenlanden.

Voor sommige middelen blijft het onduidelijk. Er zijn nieuwe en significant duurdere middelen voor kanker die ook significant meer bijwerkingen veroorzaken. Voor het effect (dus of het middel helpt) wordt vaak gekeken naar progressievrije overleving. Dat betekent dat de tumor niet meer dan circa 30% is gegroeid. Zulke nieuwe middelen genezen niet maar stellen deze progressie met een paar maanden uit – zoals gezegd met meestal meer bijwerkingen en financiële schade voor de maatschappij. Helaas weten we dan dus niet wat het werkelijke voordeel is voor de patiënt, die meestal niet langer overleeft. Het is nog ingewikkelder, want bij de registratie van zo'n nieuw middel wordt de levenskwaliteit niet meegenomen. Bij het debat over de introductie van dergelijke geneesmiddelen wreekt zich dus in de eerste plaats dat **helpen** niet goed is vastgesteld, maar de prijs wel. Er ontstaat dan een onderhandeling tussen de overheid (het Zorginstituut Nederland, ZIN) en het bedrijf, waarbij de belangrijkste feiten die de waarde bepalen nauwelijks bekend zijn. Het proces is dan ook meestal emotioneel – waarbij de patiënten de dupe lijken. Maar die weten ook vaak niet goed of ze wel geholpen worden. Uiteindelijk zien we door deze processen een afname van de beschikbaarheid van nuttige geneesmiddelen.

Er is daar dus veel te doen en het is de vraag of zelfs maar refereren naar een marktprijs verstandig is omdat er geen vrije markt is voor geneesmiddelen. Uiteindelijk is de farmaceutische industrie een monopolistische overheidsleverancier en zou het beter zijn een fatsoenlijke prijs te bepalen op basis van openheid over kosten die door de industrie zijn gemaakt en opbrengsten die door de medische wereld beter bepaald zou moeten worden.

Eind van de reis

De reis door de tijd, het lichaam en de maatschappij is voorbij. Zoals het hoort bij een lange reis is het onmogelijk om alle bezienswaardigheden te zien. Het zijn er veel en ze zijn allemaal interessant genoeg om aandacht aan te geven. Vandaag hebben we te maken met geneesmiddelen die het gevolg zijn van onze spectaculaire wetenschappelijke ontwikkelingen in de afgelopen vijftig jaar. Toch, in de woorden van Napoleon: "Quarante siècles vous contemplent". Bij het hele proces blijven de mensen betrokken die nog steeds dezelfde *Kausalbedürfnis* hebben als in Luxor, Delhi of China duizenden jaren geleden. Die beide aspecten, de moderne wetenschap en de menselijke behoefte aan irrationele zingeving, maken er deel van uit en maken daardoor de reis extra fascinerend.

Literatuur

- Cohen AF. **2024**. *Of een geneesmiddel te duur is valt amper te controleren*. Het Financieele Dagblad 24 maart. fd.nl/opinie/1511330/of-een-geneesmiddel-te-duur-is-valt-amper-te-controleren.
- Een uitleg van alle farmacologische mechanismen met grafische ondersteuning is te vinden op de website trc-p.nl.

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:

De QR-code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.
Geen QR-scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Cohen A." in op de zoekbalk.

1.5 Belangrijke vragen, gigantische machines en kleine deeltjes

Prof. dr. F. (Freya) Blekman
Deutsches Elektronen-Synchrotron (DESY)
Universität Hamburg
desy.de/about_desy/lead_scientists/freya_blekman

- Lezing gehouden op 17 november 2025 voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage.
- Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Samenvatting van de lezing
Vergelijkbaar met detectives zoeken deeltjesfysici naar sporen van de wetten die alles om ons heen maken. Voor zulke grote vragen, zoals de vraag hoe de eerste seconde van het heelal verlopen is, of hoe en waarom deeltjes aan elkaar plakken en atoomkernen vormen, gebruiken deeltjesfysici enorme versnellers, zoals de Large Hadron Collider. Met behulp van de LHC kunnen deeltjesfysici het mysterie van krachten zoals zwaartekracht en elektromagnetisme ontrafelen uit de brokstukken van de botsingen.

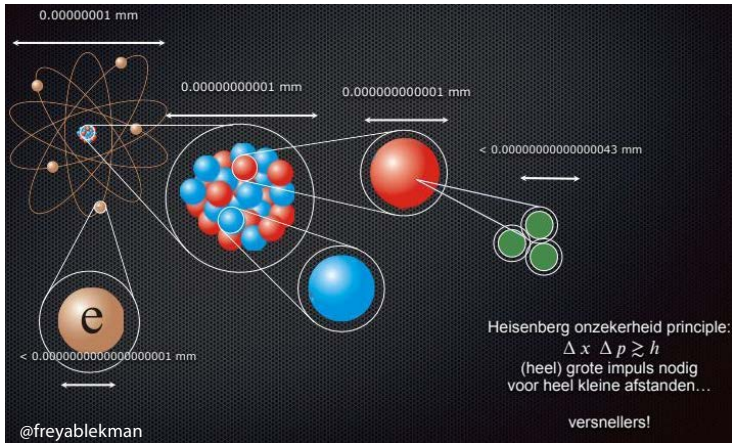
Er zijn nog veel verborgen geheimen, zoals de asymmetrie tussen materie en antimaterie, het feit dat we niet weten waarom er zoveel verschillende deeltjes zijn en natuurlijk het mysterie waarom de meeste materie in het heelal donkere materie is. De ontdekking van het Higgs-deeltje in 2012 was de eerste stap in het vinden van de sleutel tot een verloren wereld. De deeltjesfysica is een spannend avontuur, waar nieuwe ontdekkingen onze kijk op zowel het kleine als het grote veranderen!

De deeltjesfysica is de tak van de natuurkunde die zich richt op de meest fundamentele vragen die de mens zich kan stellen: wat zijn de principes die de kleinste bouwstenen van materie beschrijven, waaruit bestaat alles om ons heen, welke krachten bepalen de structuur van deze bouwstenen, en hoe is dat alles ontstaan en geëvolueerd? Hoewel deze vragen abstract lijken, vormt de zoektocht naar antwoorden erop een drijvende kracht achter veel technologische innovatie die ook in de maatschappij relevant is. Mijn doel is een overzicht te geven van de centrale ideeën, methoden en open vragen binnen de moderne deeltjesfysica. Als experimenteel fysicus heb ik daarbij bijzondere aandacht voor experimenteel onderzoek aan deeltjesversnellers en hoe die worden gebruikt voor het testen en verbeteren van het theoretische kader dat bekendstaat als het Standaardmodel.

Wetenschap begint bij nieuwsgierigheid. In de deeltjesfysica uit die nieuwsgierigheid zich in de wens om steeds kleinere afstanden te onderzoeken. Waar scheikunde en de fysische materiaalwetenschappen zich bezighouden met moleculen en atomen, en kernfysica met atoomkernen, gaat de deeltjesfysica nog dieper. Zij onderzoekt quarks, leptonen en andere elementaire deeltjes die, voor zover we tot nu toe weten, geen interne structuur hebben (figuur 1). De schaal waarop dit onderzoek plaatsvindt, is extreem: afstanden kleiner dan een biljoenste millimeter zijn geen uitzondering, en gigantische machines zoals deeltjesversnellers zijn essentieel om zulke metingen te bewerkstelligen.

Deeltjesversneller als microscoop

Het feit dat voor het bestuderen van zulke kleine afstanden zulke enorme apparatuur nodig is, heeft te maken met het onzekerheidsprincipe van Heisenberg. Dit houdt in dat hoe nauwkeuriger de positie, dus ook de afstanden en groottes, van een deeltje (dat we schrijven als Δx) kan worden bepaald, hoe groter de onzekerheid in de meting van de impuls (Δp) moet zijn. Wiskundig wordt dit uitgedrukt als

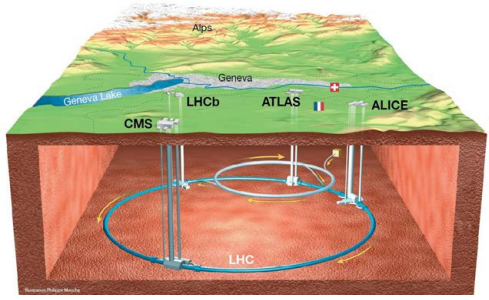


Figuur 1: Atomen bestaan uit een atoomkern met daaromheen elektronen. De kern bestaat weer uit kerndeeltjes genaamd protonen en neutronen, die op hun beurt zijn opgebouwd uit drie quarks.

$\Delta x \cdot \Delta p \gtrsim h$, waar h de constante van Planck is, een zeer klein getal. De consequentie is dat het bestuderen van zeer kleine afstanden alleen mogelijk is door deeltjes een enorm hoge impuls mee te geven. Precisie-deeltjesversnellers kunnen dit op een gecontroleerde manier, maar zulke hoge-energiefysica komt ook in veel astrofysische fenomenen voor. Mijn collega's, astronomen, zijn daarom vaak geïnteresseerd in de gecontroleerde metingen bij deeltjesversnellers, die dan kunnen worden gebruikt om de fysica in de buurt van zwarte gaten, botsende melkwegstelsels en vergelijkbare fenomenen op de kleinste schaal te beschrijven.

Deeltjesfysici gebruiken de energie van een versneller als een microscoop die op veel kleinere schaal kan meten dan de golflengtes van licht. Hoe hoger de energie van een botsing tussen deeltjes, hoe kleiner de structuren zijn die meetbaar worden. De grootste en bekendste deeltjesversneller ter wereld is de Large Hadron Collider (LHC), gelegen bij het Europese deeltjesfysica-laboratorium CERN, nabij Genève (figuur 2). Deze ringvormige versneller heeft een omtrek van 27 kilometer en versnelt protonen tot snelheden die tot op fracties van een procent de snelheid van het licht benaderen. Bij zulke hoge snelheden spreken wij fysici eigenlijk nooit meer over de snelheden zelf, maar over de kinetische energie, uitgedrukt in elektronvolt. De protonen in de LHC hebben elk een energie van 6,5 tera-elektronvolt, en bij een botsing wordt dat omgezet in een energie van 13 tera-elektronvolt.

De relatie tussen energie en massa, bekend uit Einsteins formule $E = mc^2$, of eigenlijk de volledige relatie $E^2 = p^2c^2 + (mc^2)^2$, speelt in de deeltjesfysica een cruciale rol. Want behalve metingen van schalen is het ook belangrijk dat bij zulke botsingen energie kan worden omgezet in massa. In botsingen met hoge energie ontstaan daarom zware, instabiele deeltjes die normaal niet in stabiele vorm voorko-



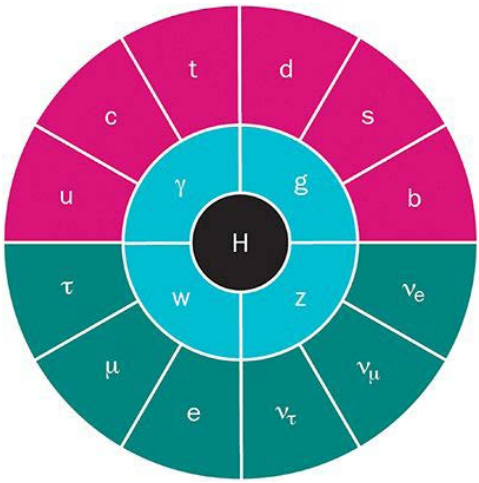
Figuur 2: De 27 kilometer lange deeltjesversneller Large Hadron Collider (LHC) bevindt zich onder de grond bij Genève. Er zijn vier experimenten die kijken naar botsende kerndeeltjes: LHCb, ATLAS, ALICE en CMS.

Bron: CERN

men. Door deze deeltjes, hun gedrag en hun onderlinge wisselwerking te bestuderen, geven de botsingen van protonen bij de LHC inzicht in de fundamentele wetten van de natuur, voor alle mogelijke deeltjes die bestaan of kunnen worden geproduceerd bij de botsingsenergie.

Het Standaardmodel

Alle ons bekende interacties in het universum kunnen worden teruggevoerd op vier fundamentele krachten: de sterke kernkracht, de zwakke kernkracht, het elektromagnetisme en de zwaartekracht. De sterke kernkracht houdt quarks bijeen in protonen en neutronen, terwijl de zwakke kernkracht verantwoordelijk is voor radioactief verval en bijvoorbeeld het fusieproces waardoor sterren zoals de zon branden. Elektromagnetisme beschrijft interacties tussen elektrisch geladen deeltjes en ligt ten grondslag aan chemie en licht. De zwaartekracht, alledaags op menselijke schaal en ook een van de eerste krachten waar mensen in de natuurkunde over leren, bijvoorbeeld uit de wetten van Newton, is op de schaal van elementaire deeltjes verwaarloosbaar zwak, en kunnen we (nog) niet beschrijven op deeltjesniveau.



Figuur 3: Het Standaardmodel van de deeltjesfysica beschrijft alle bekende elementaire deeltjes en hun onderlinge krachten. Er zijn zes quarks: up (u) – down (d), charm (c) – strange (s), top (t) – bottom (b), en zes leptonen: elektron (e), elektronneutrino (ν_e), muon (μ) – muonneutrino (ν_μ), tau (τ) – tauneutrino (ν_τ). De krachtdragers zijn: fotonen (γ, drager van het elektromagnetisme), gluonen (g, sterke kracht) en de W- en Z-bosonen (W, Z, zwakke kracht) [1].

Maar het is nog steeds een van de meest opmerkelijke successen van de natuurkunde in de 20e eeuw dat drie van deze vier krachten – de sterke, zwakke en elektromagnetische – succesvol worden beschreven binnen één theoretisch raamwerk: het Standaardmodel van de deeltjesfysica. Ons huidige begrip van de subatomaire wereld kan bijna volledig worden omschreven binnen dit Standaardmodel. Daarvoor moet men er wel van uitgaan dat de zwaartekracht hier niet in past. Dat wijst misschien wel op een fundamentele onvolledigheid van het raamwerk. Maar voor de rest is dit model over het algemeen een zeer succesvolle manier om deeltjes te beschrijven, die bovendien met zeer grote precisie experimentele observaties voorspelt en kan worden getest.

Het Standaardmodel (figuur 3) onderscheidt twee hoofdgroepen van deeltjes: fermionen, die materie vormen, en bosonen, die krachten overbrengen. De fermionen bestaan uit quarks en leptonen, gegroepeerd in drie generaties. Elke generatie bevat twee quarks en twee leptonen, waaronder een geladen lepton (zoals het elektron) en een bijbehorend, ongeladen neutrino. Het Standaardmodel verklaart trouwens niet waarom er drie en niet vier, tien of tweehonderd generaties zijn; dat is een grote open vraag waar eigenlijk niemand een antwoord op heeft op dit moment. Quarks komen nooit vrij voor, maar vormen samengestelde deeltjes zoals protonen en neutronen. Leptonen, zoals elektronen en muonen, kunnen wel geïsoleerd bestaan. De bosonen omvatten onder andere fotonen (dragers van het elektromagnetisme), gluonen (sterke kracht) en de W- en Z-bosonen (zwakke kracht). Een bijzondere plaats wordt ingenomen door het Higgs-boson, dat een gevolg is van het mechanisme waarmee deeltjes massa verkrijgen.

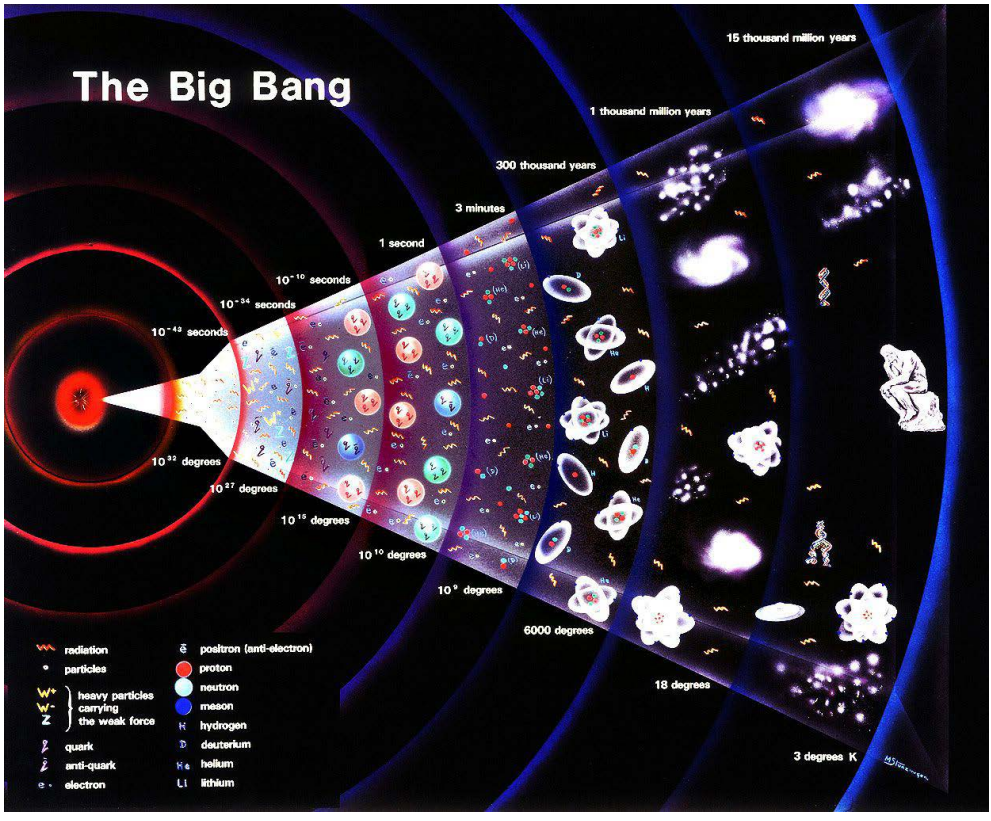
Open vragen

Het is belangrijk te benadrukken dat het Standaardmodel experimenteel uiterst succesvol is en werkelijk met enorme precisie voorspellingen kan doen, maar tegelijkertijd roept het zeer grote vragen op. Zoals al gezegd, verklaart het Standaardmodel niet waarom

er precies drie generaties deeltjes zijn, maar bijvoorbeeld ook niet waarom de deeltjesmassa's zulke uiteenlopende waarden hebben. Zeker voor de superlichte neutrino's is dat een belangrijke vraag, want de werkelijk super-kleine neutrinomassa is eigenlijk onmogelijk met enkel het Standaardmodel te verklaren, net zoals er een onverklaarbare misbalans is tussen materie en antimaterie. Het vreemde daaraan is dat we in een heelal van materie leven, terwijl er na de oerknal evenveel materie als antimaterie ontstaan zou moeten zijn (figuur 4).

Een van de andere onverklaarde zwakheden van het Standaardmodel heeft ook een link met sterrenkunde. Er is een consistente, brede en diverse set metingen die aangeeft dat een groot deel van de massa die het universum uitmaakt, niet uit deeltjes uit het Standaardmodel kan bestaan. Die ontbrekende massa wordt ook wel donkere materie genoemd. Er is geen enkel ontdekt deeltje dat donkere materie kan verklaren of kan zijn, maar er bestaan wel ontzettend veel voorspellingen van nieuwe deeltjes.

Een recente ontwikkeling is de waarneming van zwaartekrachtgolven, die nieuwe mogelijkheden bieden om kosmologische gebeurtenissen te bestuderen. De combinatie van inzichten uit deeltjesfysica en astrofysica opent een interdisciplinair onderzoeksgebied waarin wordt geprobeerd een coherente beschrijving van het vroege universum te formuleren. Alle open vragen over deeltjes raken namelijk aan de oorsprong van het universum zelf, in het bijzonder aan de omstandigheden vlak na de oerknal.



Figuur 4: De geschiedenis van het ontstaan van het heelal, van de oerknal (big bang) tot het ontstaan van sterren, planeten en sterrenstelsels.

Bron: CERN

Gigantische detectoren

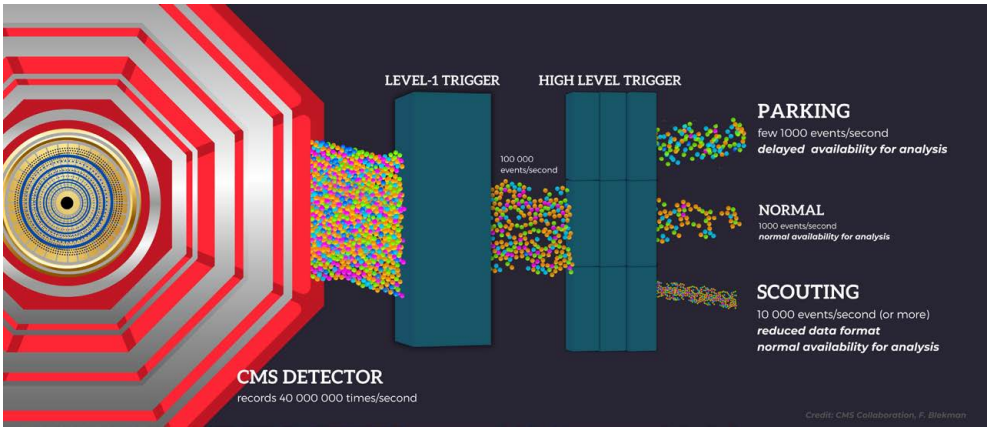
Voor het beantwoorden van die grote vragen gebruiken we deeltjesversnellers waarmee we nieuwe en bekende deeltjes produceren door atoomkernen op elkaar te botsen. Deeltjesversnellers hebben enorme detectoren nodig die de producten van botsingen kunnen registreren. Een van de belangrijkste experimenten aan de LHC is CMS, wat staat voor Compact Muon Solenoid. In 1999 ben ik als zomerstudent begonnen met werken aan dat project, en sinds 2005 werk ik fulltime aan de detector. Deze detector hebben mijn collega's en ik ontworpen om een breed scala aan fysische processen te meten, van de productie van de deeltjes uit het Standaardmodel tot de bijna-garantie dat we de gevoeligheid hadden om het Higgs-boson te zien. Maar detectors zoals CMS zijn ook flexibel genoeg om mogelijke signalen te kunnen meten van meer hypothetische deeltjes, die de consequenties zijn in de meeste oplossingen van de zwakheden van het Standaardmodel. De voorspellingen over welke deeltjes dat kunnen zijn, zijn erg divers. Daarom is een detector die alle bekende deeltjes redelijk kan meten, een uitstekend experimenteel uitgangspunt.

In de praktijk functioneert een detector als de CMS als een extreem geavanceerde driedimensionale digitale camera die bij zeer hoge frequenties foto's neemt met heel hoge resolutie. Elke seconde vinden honderden miljoenen botsingen plaats, waarbij enorme hoeveelheden data worden gegenereerd. Niet al deze botsingen zijn interessant. En slechts een fractie van deze gebeurtenissen kan überhaupt worden opgeslagen, vanwege ons budget voor opslagcapaciteit (figuur 5). Dat vereist de meest geavanceerde selectiemechanismen en wereldwijde datanetwerken. De analyse van deze data gebeurt in een internationaal samenwerkingsverband, waarbij duizenden wetenschappers betrokken zijn. Naast dat ik zelf data analyseer, ben ik de laatste jaren ook zeer actief in de internationale centrale coördinatie.

Nuttig en grenzen doorbrekend

Belangrijk is dat ons huidige experimentele programma nog maar een klein deel van zijn potentieel heeft benut. Hoewel de LHC sinds 2008 operationeel is, is slechts ongeveer tien procent van de uiteindelijk geplande data verzameld. Toekomstige geplande upgrades, zoals de High-Luminosity LHC, zullen de precisie en gevoeligheid aanzienlijk vergroten (figuur 6). Dit betekent dat onverwachte ontdekkingen nog steeds mogelijk zijn, omdat pas in 2040 de volledige dataset van de LHC beschikbaar is.

Soms vergeten we wel eens dat deeltjesfysica aanzienlijke maatschappelijke impact heeft en heeft

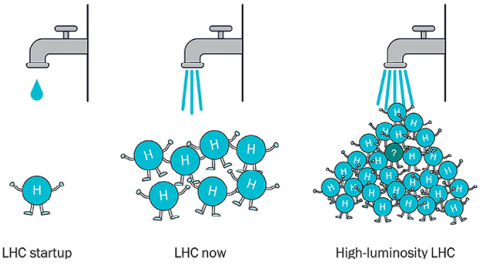


Figuur 5: De detector Compact Muon Solenoid (CMS) registreert 40 miljoen metingen per seconde. Omdat die niet allemaal opgeslagen kunnen worden is er een systeem ontwikkeld dat razendsnel selecteert welke metingen interessant genoeg zijn om opgeslagen te worden.

Bron: F. Blekman/CMS Collaboration

gehad. Technologieën zoals het World Wide Web zijn ontstaan bij CERN om data-uitwisseling tussen wetenschappers te vergemakkelijken. Medische toepassingen, waaronder PET-scans en bestralingstherapie, maken gebruik van technieken die zijn ontwikkeld en nog steeds worden verbeterd voor deeltjesdetectie. Ook touchscreens en heel veel geavanceerde software-infrastructuren houden verband met onderzoek aan deeltjesversnellers [2].

Als een menselijke en wetenschappelijke triomf navigeert de deeltjesfysica op het snijvlak van vele werelden. Deeltjesfysici bestuderen het bekende met grenzen doorbrekende precisie en proberen het onbekende te ontdekken, of in ieder geval te begrenzen. We werken op het snijvlak van zowel het grootste als het kleinste. Met extreme vacuümcondities en met enorme hoeveelheden data. Met behulp van gigantische machines zoals de CMS-detector worden de kleinste bouwstenen van de natuur onderzocht, gedreven door fundamentele nieuwsgierigheid. Het Standaardmodel biedt een indrukwekkend raamwerk dat tegelijkertijd frustrerend onvolledig is. De komende decennia belooft de LHC nog heel veel data. Die zullen gegarandeerd nieuwe inzichten bieden die ons begrip van deeltjes, materie, energie en het ontstaan van het universum verder zullen helpen. En misschien zelfs totaal onverwachte ontdekkingen opleveren, want ook daar zijn we op voorbereid. In die zin is de deeltjesfysica niet alleen een studie van het allerkleinste, en een indrukwekkend voorbeeld van hoe precies moderne natuurkunde kan zijn, maar ook een zoektocht naar de grootste vragen die de mensheid zich kan stellen.



Figuur 6: Sinds de start van de Large Hadron Collider (LHC) in 2008, is tot nu toe ongeveer 10% van de geplande data verzameld. Met upgrades zoals de High-Luminosity LHC (HL-LHC) zal de dataset nog aanzienlijk worden uitgebreid, met een kans op het vinden van nog onbekende deeltjes [1].

Referenties

1. Blekman F, et al., **2024**, *Physics bridging the infinities*, In: Sakellariadou M, et al. *EPS Grand Challenges*. Bristol: IOP Publishing. p. 2-1–2-165. doi.org/10.1088/978-0-7503-6342-6.
2. Demarteau M, Lipton R, Nicholson H, Shipsey I, **2016**, *Particle and nuclear physics instrumentation and its broad connections*, Rev Mod Phys 88:045007. doi.org/10.1103/RevModPhys.88.045007.

- - -

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:

De QR-code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.
Geen QR-scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Blekman" in op de zoekbalk.

1.6 Waarom slapeloosheid centraal zou moeten staan bij begrijpen, voorkomen en behandelen van psychiatrische problematiek

Prof. dr. E.J.W. (Eus) van Someren
Afdeling Slaap & Cognitie, Nederlands Herseninstituut, KNAW
Amsterdam UMC
herseninstituut.nl/author/somerenherseninstituut-knaw-nl

- Lezing gehouden op 1 december 2025 voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage.
- Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Samenvatting van de lezing

Eén op de tien mensen heeft last van chronische slapeloosheid, ofwel insomnie: een ernstig probleem voor de volksgezondheid. Insomnie is van cruciaal belang voor psychische stoornissen zoals angst, depressie en posttraumatische stress: insomnie verhoogt hun risico en ernst, belemmert herstel, en voorspelt terugval.

De groep van Eus van Someren onderzoekt onderliggende hersenmechanismen en oplossingen. De groep maakt gebruik van een scala aan onderzoeksmethoden. Genetische aanleg wordt onderzocht met *genome-wide association studies* (GWAS), hersenstructuur en -functie met *magnetic resonance imaging* (MRI), en nachtelijke hersenactiviteit met hogedichtheid elektro-encefalografie (EEG). Daarnaast wordt intensief gebruikgemaakt van online dataverzameling en behandeling via slaapregister.nl.

Het onderzoek gaf verrassende inzichten, zoals dat een slapeloos brein een oplettend brein is, dat rusteloos slapen averechts kan werken voor het oplossen van emotionele stress, en dat depressie misschien nog wel beter behandeld en voorkomen kan worden door behandelen van slaap dan door behandelen van stemming.

Ik ben enorm gefascineerd door slapeloosheid. Ik liet me als student opsluiten in het lab, want de hoogleraar wilde geen slaaponderzoek doen, maar ik en een vriend wel. Die fascinatie is nooit meer weggegaan.

Voor sommige mensen is goed slapen een sprookje; denk bijvoorbeeld aan de prinses op de erwt. Tijdens de slaap kan heel veel gebeuren, onder andere het opruimen van emoties. Slapelozen missen dit voordeel: zij ruimen hun emoties niet op.

Psychische aandoeningen

We hebben last van een psychische pandemie. Vooral jonge mensen die de lockdown hebben meegemaakt, hebben toen hun vleugels niet kunnen uitslaan en hebben het toch wat moeilijker in de jaren erna. Hoe pakken we die psychische pandemie het beste aan? We kunnen van alles doen: wachtlijsten inkorten, gepersonaliseerde behandelingen, psychotherapie en medicatie. Maar het juiste antwoord is: preventie. Dan willen we eerst de mensen includeren die het grootste risico lopen op angst en depressie. Dat zijn mensen met hoge stress, een jeugdtrauma of genetische aanleg, maar het belangrijkste risico is insomnie – slapeloosheid. Toch gebeurt in de psychiatrie niets met slapeloosheid. Verzekeraars vergoeden geen behandelingen voor slapeloosheid. Het is een kleine bottleneck met enorme gevolgen: we zouden enorm veel leed en gezondheidszorgkosten kunnen voorkomen door slapeloosheid te behandelen.

Ik werk op het Nederlands Herseninstituut. Onze missie is het begrijpen van de hersencircuits van psychische aandoeningen. Dat is nogal een opdracht. Waar starten we? Wat is strategisch en maatschappelijk relevant? Ik heb er met mijn team voor gekozen om te focussen op insomnie: het is de op één na meest voorkomende psychische aandoening in Nederland, en het is bovendien de grootste risicofactor voor de

Dit verslag van de lezing is geschreven door Oscar van Putten MSc.

twee andere meest voorkomende aandoeningen: angst en depressie. Wij willen insomnie begrijpen en psychische aandoeningen voorkomen.

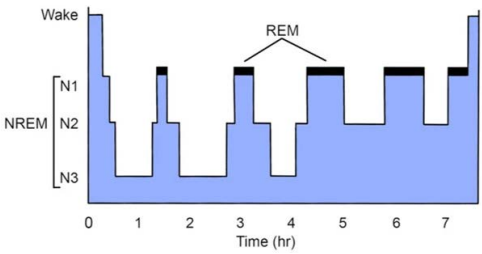
De mechanismen achter insomnie begrijpen we nog niet. We zijn vooral op zoek naar *clues*: aanwijzingen van hoe het zou kunnen werken. Dat onderzoek is nog heel erg pril. Dat doen we op allerlei manieren: vragenlijsten, hersenscans, *genome-wide association studies* (GWAS) en elektro-encefalogrammen (EEG's) tijdens slaap.

Slaap

Wat is slaap? Voor het brein is dat iets heel speciaals. Vroeger werd gedacht: als je in slaap valt, is het brein inactief en rust het uit. Dat is niet het geval: met hersenscans en EEG's kunnen we zien dat het brein actief is, maar op een andere manier. In het EEG zien we verschillende stadia van slaap: stadium 1, 2 en 3, van ondiep tot diep. Dat meten we in perioden van 20 seconden.

Die metingen plakken we aan elkaar voor een meting gedurende de hele nacht. Gedurende de nacht wisselen we af tussen deze verschillende stadia: we gaan van licht naar diep en terug (figuur 1). Zo ziet het eruit in de handboeken, maar dit ben ik in mijn hele leven nooit tegengekomen. In de praktijk is het meer een soort barcode: we wisselen veelvuldig af tussen de verschillende stadia.

Het EEG is in de klinische praktijk heilig. Als je last hebt van slapeloosheid, dan zal de huisarts heel misschien een EEG-meting bij je laten doen. Als dit EEG



Figuur 1: Vereenvoudigd slaapdiagram [1]. REM (*rapid eye movement*) staat voor een slaapstadium waarin de meest levendige dromen kunnen voorkomen. NREM (niet-REM) kent drie stadia van slaapdiepte.

er normaal uitziet, dan is er volgens de arts niets aan de hand. Dat is echter geen juiste conclusie: een EEG mist allerlei subtiele dingen. Het is alsof je met een stethoscoop een slecht werkende computer onderzoekt. Ook met een normaal EEG kun je best nog ergens last van hebben.

Hoe bepaalt het brein wanneer we moeten slapen? Het brein heeft een zandloper en een klok. Op het moment dat je opstaat, wordt de zandloper omgezet, en deze loopt heel langzaam vol met 'slaapdruk'. In het brein vertegenwoordigt onder andere de hoeveelheid adenosine die slaapdruk. Hoe langer je wakker bent, des te hoger de slaapdruk. Als je gaat slapen, wordt de zandloper als het ware weer omgedraaid en wordt de slaapdruk in de helft van de tijd 'geleegd'. Naast slaapdruk hebben we een 24-uursklok in het brein die ons liefst overdag wakker houdt en 's nachts laat slapen. De zandloper en de klok werken samen. Een vaak vergeten derde factor zijn de slaapvoorwaarden. Evolutionair gezien is het alleen slim om te gaan slapen als je veilig en comfortabel bent – zeg maar een redelijke kans hebt ooit weer wakker te kunnen worden. Je brein moet kunnen stoppen met opletten en klaarstaan, voordat je kunt slapen. Als het te koud is, ga je eerst zorgen dat je niet onderkoeld gaat raken, bijvoorbeeld.

Slaapklachten

Insomnie komt bij zo'n 10% van de mensen voor. Slapelozen hebben aanhoudende slaapklachten en ervaren daarvan vervelende gevolgen voor hun functioneren overdag. Voor de diagnose insomnie moet slecht slapen minstens 3 keer per week voorkomen en minstens 3 maanden lang. Vaak zien we mensen die er chronisch mee kampen: die hebben er 10, 20 of 30 jaar last van. 74% van de patiënten heeft er een jaar later nog steeds last van, de helft is na 3 jaar nog steeds of weer slapeloos. 13% heeft binnen een jaar ook een depressieve stoornis ontwikkeld. Zouden we dat kunnen voorkomen door insomnie te behandelen [2]?

Kenmerkend voor slapelozen zijn de onderbrekingen in de slaap. Een goede slaper blijft langere tijd in de REM-slaap. Slapeloze mensen worden daarentegen

in de REM-slaap vaak wakker of komen juist in een dieper slaapstadium terecht. Er is geen stabiliteit: ze schieten heen en weer tussen slaapstadia (figuur 2). Dat voelt helemaal niet als slaap. Omdat hun slaap zo gefragmenteerd is, komen hun gedachten niet tot rust. Daar lijden ze onder.

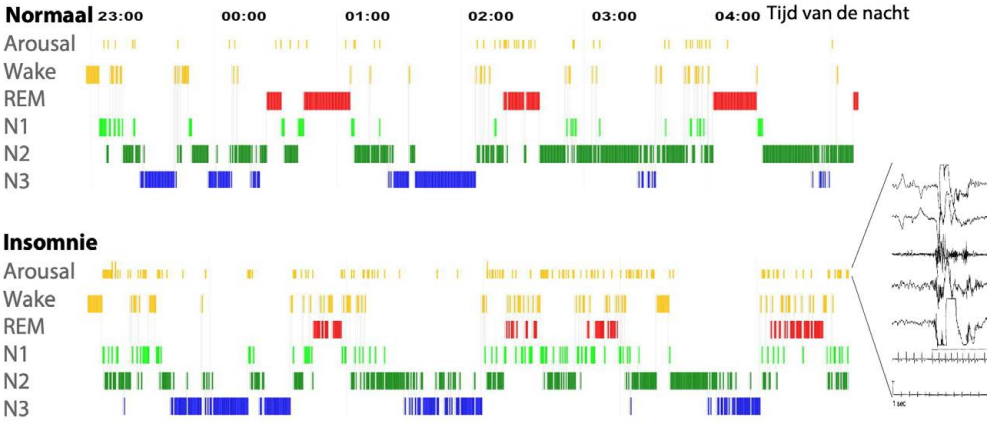
We begonnen het onderzoek door iemand zo lang mogelijk wakker te houden. Een assistent in opleiding in mijn team bleef 42 uur lang wakker. Daarna lieten we hem kijken naar een scherm waar plusjes op verschenen, waarop hij moest reageren. Hij bleek nogal wat van die prikkels te missen. Zulke lange slaapdeprivatie maakt je slaperig: het brein staat klaar om te slapen. Dit noemen wij een *lage arousal*. Dit komt ook veel voor op de weg: onoplettendheid door slaperigheid is misschien wel de belangrijkste oorzaak van verkeersongevallen. Toen we hetzelfde experiment met slapeloze patiënten deden, toonden zij niet alleen een gebrek aan *lage arousal*, maar het omgekeerde: ze reageerden sneller op de prikkels dan de goede slapers. Er was sprake van *hyperarousal*; dat kenden we vooral van posttraumatische stressstoornis (PTSS). Dat hadden we niet verwacht; dat was fascinerend.

Slaap, brein en psyche

Gelukkig wordt niet iedereen slapeloos. Uit GWAS-onderzoek blijkt dat er een genetisch risico is. Minimale veranderingen op heel veel plekken in het DNA tellen allemaal op tot een iets grotere kans op slapeloosheid. Het genetische onderzoek laat een sterke correlatie zien met het risico op depressie en angststoornissen. De genen waar deze minimale veranderingen optreden, zijn verrassend genoeg niet primair van belang voor het functioneren van slaapregelende gebieden in de hersenen, maar vooral voor de limbische en aandachts-circuits. Die regelen emotieregulatie en opletten. We noemen insomnie een slaapstoornis, maar is het wel de slaap die gestoord is, of het regelen van emotie en aandacht?

Jeugdtrauma geeft ook een verhoogde kans op insomnie. Het effect van een jeugdtrauma op het risico van een psychische aandoening wordt gemedieerd door insomnie. Bij mensen die dat vroeger hebben ervaren kan REM-slaap onrustiger zijn. Mogelijk wordt het jonge plastische brein ook extra goed in opletten. Dat is op die leeftijd handig, maar als je 30 jaar ouder wordt en je slaap wordt kwetsbaarder, is het vast moeilijker om van waakzaamheid over te gaan naar slapen.

Slapeloosheid is sterk verbonden met psychische aandoeningen. Dat vereist een transdiagnostische aanpak, maar in de praktijk zijn de behandelingen voor angst, insomnie en depressie gescheiden. Dat is niet altijd even effectief. Slapeloosheid is verreweg de belangrijkste bepalende factor voor risico, ernst,



Figuur 2: Bij insomnie is de slaap niet stabiel maar erg gefragmenteerd, het meest nog tijdens REM-slaap. Het lijkt op een 'barcode' patroon.

chroniciteit en kans op terugval bij angst, depressie en PTSS, maar we weten nog heel weinig van de mechanismen in het brein [3].

Er staat een muur tussen wetenschappers die slaap onderzoeken en die psychische aandoeningen onderzoeken, terwijl veel symptomen vergelijkbaar zijn. Eén belangrijke overeenkomst is de *hyperarousal*.

Er is veel slaaponderzoek gedaan naar de rol van slaap bij leren en vergeten. Hersencellen zijn in een netwerk door middel van synapsen met elkaar verbonden. Die verbindingen kunnen sterker en zwakker worden. Dat is hoe je leert én hoe je je aanpast. Goed slapen kan dat optimaal ondersteunen. Maar bij slecht slapen kunnen er ook verbindingen sterker worden die je eigenlijk zwakker zou willen hebben.

Noradrenaline

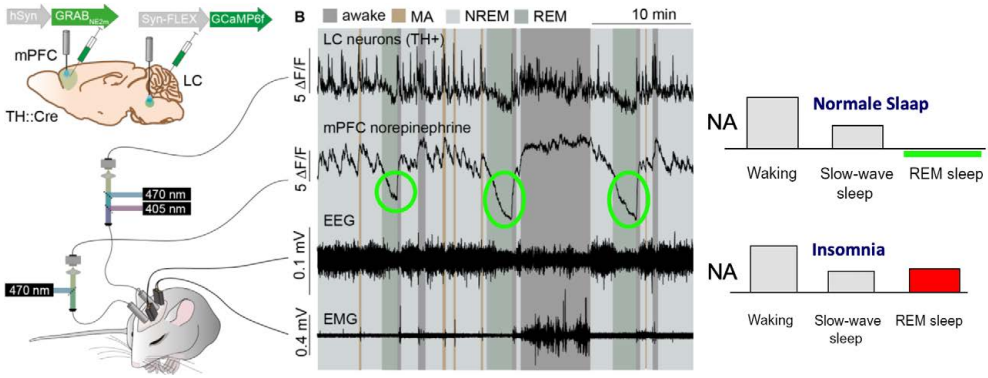
Tijdens slaap worden de emotionele ervaringen van de dag nog eens afgespeeld in het limbische circuit van het brein, en kunnen deze geheugensporen aangepast worden. REM-slaap is heel belangrijk voor deze plasticiteit. Normaal gesproken produceert de locus coeruleus – een klein onderdeel van de hersenstam – noradrenaline, een stof die ons alert houdt. Tijdens de REM-slaap houdt deze productie van noradrenaline even helemaal op. Bij normale onafgebroken rustige REM-slaap komt de hoeveelheid noradrenaline op een erg laag niveau terecht. Maar als de REM-slaap rusteloos is en almaar wordt onderbroken door andere slaapstadia of kort wakker zijn, dan schiet de productie van noradrenaline steeds weer omhoog. Het brein krijgt dan nooit een echte time-out van noradrenaline (figuur 3).

Het al dan niet lage niveau van noradrenaline tijdens REM-slaap bepaalt hoe het brein geheugensporen van emotionele gebeurtenissen aanpast. Dat gebeurt op een gunstige manier bij rustige REM-slaap met lage noradrenalineniveaus. En minder gunstig, of zelfs averechts, als REM slaap te onrustig is en noradrenalineniveaus niet goed zakken [4].

Emoties uitdoven

Een voorbeeld: stel, ik zie 's ochtends een ernstig auto-ongeluk. Er is de feitelijke waarneming; ik zie het, hoor het. Maar ik voel ook iets: ik ben van slag, ik krijg een knoop in mijn buik, droge keel, bonzend hart, knikkende knieën. Dat waarnemen van feiten en voelen van lichamelijke ervaringen gebeurt tegelijkertijd. Het brein verbindt dingen die tegelijkertijd optreden. Dat maakt dat als ik later op de dag iemand de feiten wil vertellen, ik vanzelf ook weer die knoop in mijn buik, droge keel, bonzend hart, knikkende knieën voel. Goede slaap helpt die koppeling weer te verbreken. Zodat ik er na een aantal nachten over kan vertellen zonder me lichamelijk weer helemaal van slag te voelen.

De belangrijkste boodschappen van ons onderzoek zijn de volgende: verstoorde slaap kan maladaptief



Figuur 3: Tijdens REM-slaap dalen de spiegels van noradrenaline (NA; ook norepinefrine genoemd): de groen omlijnde dipjes. Als de REM-slaap wordt onderbroken schieten die spiegels weer omhoog.

werken; insomnie is van essentieel belang bij depressie en angst; en slaap verbeteren moet standaard onderdeel zijn van de behandeling van deze aandoeningen.

Referenties

1. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. **2017**. *Neural circuitry of wakefulness and sleep*. Neuron 93(4): 747-765. doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.014.
2. Leerssen J, …, Van Someren EJW. **2022**. *Treating insomnia with high risk of depression using therapist-guided digital cognitive, behavioral, and circadian rhythm support interventions to prevent worsening of depressive symptoms: A randomized controlled trial*. Psychother Psychosom 91(3):168-179.
3. Van Someren EJW. **2021**. *Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences*. Physiol Rev 101(3):995-1046.
4. Cabrera Y, Koymans KJ, Poe GR, Kessels HW, Van Someren EJW, Wassing R. **2024**. *Overnight neuronal plasticity and adaptation to emotional distress*. Nat Rev Neurosci 25:253-271.

- - -

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:

De QR-code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.
Geen QR-scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Someren" in op de zoekbalk.

1.7 3D-karakterisering van nanodeeltjes onder realistische omstandigheden

Prof. dr. S. (Sara) Bals
Elektronenmicroscopie voor materiaalwetenschappen (EMAT), NANOlab Center of Excellence, Universiteit Antwerpen
uantwerpen.be/en/staff/sara-bals

– Lezing gehouden op 15 december 2025 voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage.
– Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Samenvatting van de lezing
Nanomaterialen zijn belangrijk voor een breed scala aan toepassingen omwille van hun unieke eigenschappen, die sterk verbonden zijn met hun driedimensionale (3D) structuur. Elektronentomografie is een ideale techniek om die 3D-structuur te bestuderen. De meeste van deze onderzoeken resulteerden in 3D-reconstructies met een resolutie op nanometerschaal, maar ook individuele atomen konden worden gevisualiseerd. De toenemende complexiteit van nanomaterialen heeft de ontwikkeling van nog meer geavanceerde 3D-karakteriseringstechnieken gestimuleerd. Een andere uitdaging is het begrijpen van de stabiliteit van nanomaterialen tijdens hun toepassing in bijvoorbeeld katalyse. Het is inderdaad zo dat de meeste elektronentomografische onderzoeken tot nu toe zijn uitgevoerd onder de conventionele omstandigheden van een elektronenmicroscoop. Er zijn dus innovatieve methodologieën nodig om de snelle 3D-veranderingen van nanomaterialen te begrijpen die plaatsvinden bij hoge temperaturen en in de aanwezigheid van vloeistoffen en gassen.

Nanomaterialen zijn materialen waarvan minstens één dimensie zich op de nanoschaal bevindt, typisch tussen 1 en 100 nanometer. Ze spelen een essentiële rol in moderne technologie en samenleving. Ze vormen de bouwstenen van katalysatoren die chemische processen efficiënter en duurzamer maken, bepalen de prestaties van materialen voor energieopslag en -conversie, liggen aan de basis van nieuwe optische en fotonische toepassingen, en vinden steeds vaker hun weg naar biomedische toepassingen zoals beeldvorming, diagnostiek en therapie. Wat al deze toepassingen gemeen hebben, is dat de functionele eigenschappen van nanomaterialen sterk worden bepaald door hun structuur op nanoschaal.

Nanodeeltjes vertonen complexe vormen, facetten, samenstellingen, en mogelijk defecten die vaak driedimensionaal (3D) zijn; al deze eigenschappen kunnen worden bestudeerd met behulp van transmissie-elektronenmicroscopie (TEM). Lange tijd werd het onderzoek naar nanomaterialen met TEM voornamelijk gebaseerd op tweedimensionale (2D) beelden, wat onvermijdelijk leidt tot een onvolledig of zelfs misleidend beeld van de werkelijke structuur. Dit leidt tot fundamentele beperkingen in ons begrip betreffende de connectie tussen de structuur en de eigenschappen van nanomaterialen.

Elektronentomografie: van 2D naar 3D

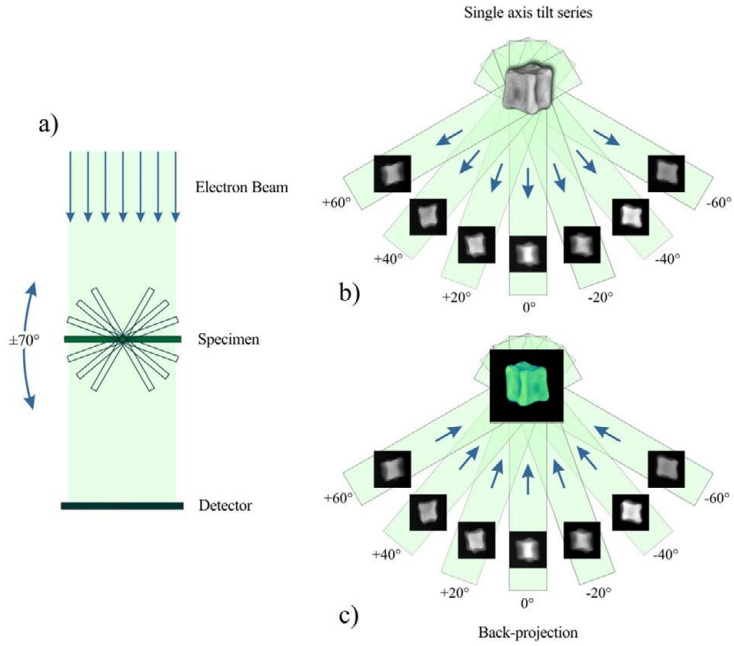
Binnen de EMAT-onderzoeksgroep aan de Universiteit Antwerpen wordt gebruikgemaakt van elektronentomografie, een techniek die het mogelijk maakt om de 3D-structuur van een object te reconstrueren op basis van een reeks 2D-projectiebeelden die onder verschillende kijkhoeken worden opgenomen in een TEM. Het principe is vergelijkbaar met medische CT-scans, maar dan toegepast op objecten die slechts enkele nanometers groot zijn. Het concept van elektronentomografie is geïllustreerd in figuur 1. Typisch wordt een speciale tomografiehouder gebruikt die een materiaal in de TEM kan kantelen tot bijvoorbeeld –80°. In kleine stapjes kantelt de houder

dan naar +80° en worden er om de paar graden beelden opgenomen. Deze 'kantelserie' wordt dan uitgelijnd en gebruikt als input voor een wiskundig algoritme dat een 3D-reconstructie van de originele structuur berekent. Traditioneel wordt elektronentomografie voornamelijk gebruikt om anisotrope (per richting variërende) morfologieën van nanomaterialen nauwkeurig te kwantificeren; zelfs ogenschijnlijk eenvoudige en bolvormige morfologieën kunnen immers niet altijd correct worden geïnterpreteerd vanuit een 2D-projectie.

Dankzij de introductie van aberratiecorrectie, de correctie van lensfouten, in TEM aan het begin van deze eeuw werd het mogelijk om individuele atomen te visualiseren. Bovendien werden nieuwe wiskundige reconstructie-algoritmen ontwikkeld om de grenzen van elektronentomografie te verleggen. In tegenstelling tot klassieke algoritmes zoals 'filtered back projection', maken deze technieken expliciet gebruik van voorkennis over het materiaal (bijvoorbeeld kristalstructuur, chemische samenstelling of atomaire ordening). Hierdoor kunnen artefacten sterk worden verminderd en wordt een hogere resolutie bereikt. Het combineren van deze technologie met tomografische methoden maakte het mogelijk om atoomposities in drie dimensies te reconstrueren [1]. Deze vooruitgang opent volledig nieuwe perspectieven in de materiaalkunde. Atomaire defecten, roosterververvormingen, grensvlakken en spanningsvelden kunnen nu rechtstreeks in 3D worden waargenomen. Dit is bijvoorbeeld van groot belang voor de studie van heterogene (nano)katalysatoren en kwantumdots (halfgeleiderkristallen met biomedische en optische toepassingen), waar subtiele atomaire herverdelingen een grote invloed hebben op prestaties en stabiliteit.

Multimode-elektronentomografie

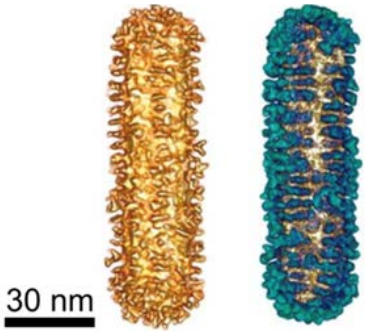
Een aanzienlijke hoeveelheid relevante informatie blijft buiten bereik van conventionele elektronentomografie-experimenten, met name met betrekking tot de 3D-verdeling van elementen en oxidatietoe-



Figuur 1: Schematische weergave van een elektronentomografie-experiment waar een 3D-reconstructie van een materiaal wordt gemaakt door het opnemen van een kantelserie ('tilt'; **a** en **b**) en de 'back-projection' van de beelden langs hun oorspronkelijke opnamerichtingen (**c**).

standen. Deze parameters spelen nochtans een sleutelrol in het bepalen van de fysisch-chemische eigenschappen van nanodeeltjes. Multimode-tomografie vormt een manier om deze beperkingen te overwinnen. Zoals de naam aangeeft, combineert deze techniek minstens twee verschillende TEM-technieken, of 'modi', om 2D-projecties van een materiaal te verkrijgen, die vervolgens worden gereconstrueerd tot een 3D-multimode-tomogram. De term 'modus' omvat een breed scala aan beeldvormings- en opnamemethoden en kan zelfs een combinatie van beeldvorming met spectroscopie of diffractie inhouden. Hierdoor zijn uiteenlopende meetcombinaties mogelijk die onder de noemer multimode-elektronentomografie vallen. Niettemin kan niet elk binnen de elektronenmicroscoop gemeten signaal worden toegepast voor tomografische reconstructie. De gebruikte signalen moeten voldoen aan het zogenoemde projectievereiste, wat inhoudt dat de beeldintensiteit een eenduidige functie moet zijn van een specifieke eigenschap van het onderzochte materiaal.

Chemische analyse met TEM in 2D wordt meestal uitgevoerd met energie-dispersieve röntgenspectroscopie (EDXS), waarbij röntgenstraling met element-specifieke energie wordt uitgezonden door een bestraald materiaal. Aangezien de totale intensiteit van de uitgezonden röntgenstraling evenredig is met het aantal atomen dat met de elektronenbundel interageert, maakt EDXS-analyse elementaire kwantificatie en combinatie met elektronentomografie mogelijk, maar er moeten verschillende belangrijke factoren in rekening worden gebracht. Een eerste uitdaging is de aanzienlijke toename van de elektronendosis die vereist is voor elke EDXS-projectie in vergelijking met een conventioneel TEM-beeld. Daarnaast werden de eerste pogingen tot 3D-EDXS-experimenten sterk bemoeilijkt door de geometrie van TEM-houder en detector, waarbij een groot deel van de gegenereerde röntgenstraling werd afgeschermd door de houder en daardoor niet door de EDXS-detector werd geregistreerd. Dankzij de ontwikkeling en implementatie van moderne geïntegreerde detectoren is het vandaag echter mogelijk om EDXS-tomografie van hoge kwaliteit uit te voeren. Het voornaamste doel van EDXS-tomografie is het in kaart brengen van de samenstelling en elementverdelingen binnen complexe nano-architecturen, zodat deze kunnen worden gecorreleerd met hun morfologie en fysisch-chemische eigenschappen.



Figuur 2: Conventionele (links) en EDXS-tomografische reconstructies (rechts) van Au@Pt dendritische chirale nanostaafjes. Bij de EDXS-reconstructie is de Pt-laag in blauw weergegeven, wat de controle op uniforme verdeling vergemakkelijkt.

Een voorbeeld is te vinden in onderzoek naar synthetische routes om een chirale (niet-spiegelsymmetrische) dendritische (vertakte) oppervlaktestructuur van platina aan te brengen op vooraf gevormde goudnanostaafjes, met als doel unieke optische eigenschappen te induceren. Zoals geïllustreerd in figuur 2 werd de elementverdeling van zogeheten Au@Pt chirale nanostaafjes bestudeerd met EDXS-tomografie en kon worden aangetoond dat de chirale platina-coating zeer uniform rond de goudkern is aangebracht [2]. Deze gedetailleerde 3D-kennis maakt het mogelijk om essentiële verbanden tussen structuur, samenstelling en eigenschappen bloot te leggen, wat richting kan geven aan het ontwerp van toekomstige multimetallische chirale nanodeeltjes. Nanostructuren met chiroptische eigenschappen zijn bijzonder moeilijk te synthetiseren, maar bieden veelbelovende toepassingen op het gebied van enantioselectieve (specifiek voor één van de spiegelbeelden) chemische detectie, fotokatalyse en fotothermische therapieën.

Metalen kunnen verschillende oxidatietoestanden vertonen, zelfs binnen één enkel deeltje, waarbij de

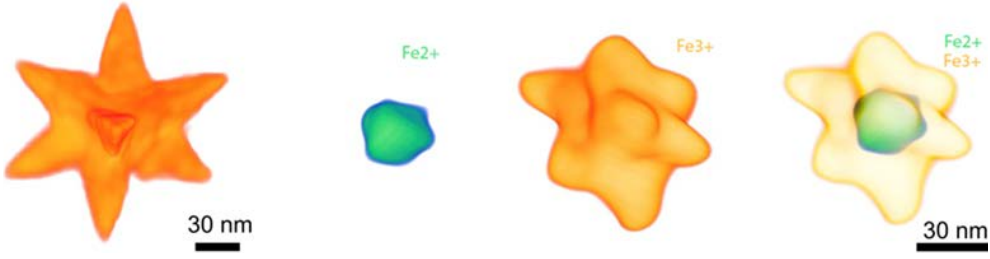
valentie (het aantal mogelijk bindingen met andere deeltjes/atomen) lokaal kan verschillen aan het oppervlak of op specifieke kristalvlakken. Een klassiek voorbeeld hiervan is ijzer, dat sterk uiteenlopende magnetische eigenschappen vertoont afhankelijk van de oxidatietoestand. Moderne synthesetechnieken voor nanodeeltjes maken het mogelijk om doelgericht een specifieke, en soms zelfs variabele, oxidatietoestand te ontwerpen. Wanneer variabele oxidatietoestanden voorkomen in nanostructuren met een complexe morfologie, kan een volledig begrip van hun samenstelling en functionele eigenschappen alleen worden bereikt door deze informatie in 3D te verkrijgen. In dit kader vormt elektronenenergieverlies-spectroscopie (EELS) een krachtige en complementaire techniek naast EDXS voor de karakterisering van nanomaterialen.

Zowel EDXS als EELS zijn gebaseerd op hetzelfde kernverlies-ionisatieproces dat wordt geïnduceerd door de elektronenbundel. Bij EDXS wordt de röntgenstraling gemeten die vrijkomt na ionisatie van het monster, terwijl EELS het energieverlies van de doorgelaten elektronenbundel registreert na interactie met het materiaal. Aangezien dit ionisatieproces het gevolg is van inelastische verstrooiing, kan het energieverschil tussen de invallende en de verstrooide elektronen worden gebruikt om de aanwezige elementen te identificeren. Dankzij de hoge energieresolutie, verkregen door het scheiden van elektronen met een magnetisch prisma, is EELS bovendien gevoelig voor subtiele veranderingen in energie, waardoor niet alleen elementidentificatie mogelijk is, maar ook het in kaart brengen van oxidatietoestanden en lokale chemische omgevingen.

Door EELS te combineren met tomografische opname kan deze informatie bovendien driedimensionaal worden gereconstrueerd. EELS-tomografie maakt het mogelijk om zowel de elementverdeling als variaties in oxidatietoestand in 3D te visualiseren binnen individuele nanodeeltjes. Deze benadering is bijzonder waardevol voor complexe nanomaterialen, waar lokale chemische verschillen aan oppervlakken, randen of specifieke kristalvlakken een cruciale rol spelen in de uiteindelijke eigenschappen en prestaties. Een voorbeeld hiervan zijn gedeeltelijk geoxideerde Fe@Fe_3O_4-nanodeeltjes (figuur 3), die worden ontwikkeld voor gecombineerde toepassingen in biomedische beeldvorming en magnetische hyperthermische therapie, waarbij de temperatuur in (een deel van) het lichaam verhoogd wordt [3].

3D-karakterisering van nanomaterialen onder realistische omstandigheden

Hoewel bovenstaande voorbeelden reeds tot de 'state of the art' behoren, is het de afgelopen tijd duidelijk geworden dat verdere cruciale vooruitgang noodzakelijk is. 3D-karakterisering met TEM wordt traditioneel uitgevoerd onder ultrahoog vacuüm en bij kamertemperatuur. Aangezien bekend is dat de morfologie van nanomaterialen, en daarmee ook hun activiteit, aanzienlijk kan veranderen bij hoge temperaturen of onder hoge druk, kan de relevantie van metingen die uitsluitend onder deze ideale omstandigheden worden uitgevoerd in vraag worden gesteld. In-situ- (ter plaatse van het proces) en operando- (gedurende het proces) TEM worden weliswaar steeds vaker toegepast, maar deze experimenten leveren doorgaans slechts 2D-projecties van intrinsiek 3D objecten. Hierdoor schieten ze tekort



Figuur 3: EELS-tomografische reconstructie van Fe^{2+} (groen), Fe^{3+} (geel) en een overlap van Fe^{2+} en Fe^{3+} in een ijzeroxide-nanoster.

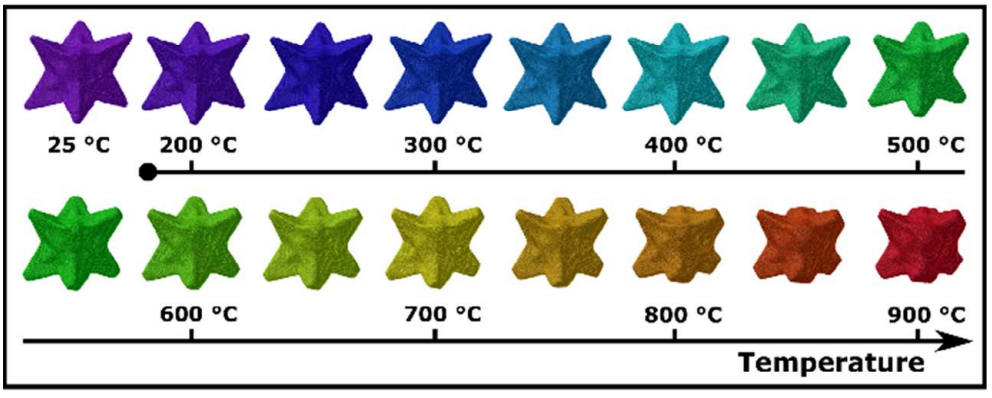
om de complexe structurele veranderingen in anisotrope nanosystemen volledig te doorgronden. Om een diepgaand inzicht te verkrijgen in de relatie tussen 3D-structuur en functionele eigenschappen onder realistische omstandigheden, zijn daarom innovatieve methodologieën nodig.

Er bestaan in feite twee hoofdtechnologieën om in-situ- en operando-metingen uit te voeren. Een zogenaamde Environmental TEM (ETEM) is een speciaal ontworpen TEM en een andere mogelijkheid is het gebruik van speciale in-situ-houders, die tegenwoordig in brede variëteit beschikbaar zijn. Deze houders maken het mogelijk om bijvoorbeeld verhitting, lichtbestraling of elektrische bias toe te passen, en om verschillende omgevingen zoals vloeistoffen en gassen te creëren met behulp van zogenaamde 'environmental cells'. Al deze mogelijkheden hebben de TEM getransformeerd van een post-mortem analyse-instrument tot een echt nanolab, waarmee materialen in operando onderzocht kunnen worden met de hoogst mogelijke resolutie.

Toch is 2D in-situ-TEM onvoldoende om de complexe 3D-veranderingen in anisotrope nanosystemen volledig te begrijpen. Hoewel elektronentomografiehouders in een ETEM kunnen worden geplaatst, zijn de drukken die hiermee bereikt worden meestal te laag om representatief te zijn voor de omstandigheden in bijvoorbeeld katalytische reacties. Bovendien laten de meeste houders het niet toe om te kantelen tot de benodigde hoge hoeken die voor elektronentomografie noodzakelijk zijn. Een nog fundamentelere beperking is dat het verkrijgen van een volledige kantelserie van beelden over verschillende hoeken te veel tijd kost om het snelle dynamische gedrag van nanomaterialen te kunnen volgen. Traditionele elektronentomografie vereist inderdaad de opname van tientallen tot honderden 2D-projecties over een groot kantelbereik, wat uren kan duren. Voor in-situstudies, bijvoorbeeld onder verhitting, gasdetectie of elektrochemische condities, is deze tijdsduur vaak te lang: dynamische processen verlopen sneller dan de opname van een volledige tomografie-kantelserie, en gevoelige materialen kunnen door langdurige elektronenblootstelling beschadigd raken.

Door geoptimaliseerde opnameprotocollen en versnelde reconstructie-algoritmen kunnen volledige tomogrammen nu binnen enkele minuten worden verkregen. Deze snelheid maakt het mogelijk om morfologische veranderingen 'realtime' te volgen terwijl het materiaal onder gecontroleerde in-situcondities wordt gemanipuleerd. Hierdoor kunnen bijvoorbeeld de veranderingen in structuur of samenstelling van nanodeeltjes tijdens verhitting (figuur 4) [4], of de activering van katalytische oppervlakken in gasomgevingen, direct worden waargenomen zonder significante schade aan het materiaal.

De combinatie van snelle tomografie met in-situhouders biedt nog een belangrijk voordeel: het mini-



Figuur 4: 3D-visualisatie van dezelfde AuPd-octopod voor verwarming (25 °C) en na verwarming gedurende 5 minuten bij tussenliggende temperaturen van 200 °C tot 900 °C.

maliseert de totale elektronenbelasting. Dit is cruciaal voor stralingsgevoelige materialen, waarbij conventionele tomografie vaak leidt tot structurele degradatie voordat relevante dynamische processen kunnen worden vastgelegd. Door de totale blootstelling te beperken en de opnametijd te verkorten, kunnen veranderingen nauwkeurig worden gevolgd terwijl de integriteit van het materiaal behouden blijft.

Daarnaast maakt de snelle dataverwerking het mogelijk om quasi-realtime 3D-reconstructies te genereren. In combinatie met in-situ-experimenten kan dit direct feedback geven over het verloop van het experiment, waardoor aanpassingen in condities of focussen op interessante dynamische gebeurtenissen tijdens de meting mogelijk zijn. Op deze manier verschuift het paradigma van statische observatie naar actieve, dynamische monitoring van nanomaterialen in operationele omstandigheden. Kortom, de integratie van snelle elektronentomografie met in-situ-technieken biedt een krachtige tool voor het bestuderen van nanostructuren terwijl ze functioneren. De snelheid van de methode is essentieel: het maakt het mogelijk om veranderingen in morfologie nauwkeurig vast te leggen, terwijl de effecten van elektronenstraling worden geminimaliseerd.

Een blik op de toekomst

Chirale nanodeeltjes, nanostructuren die geen spiegelbeeldsymmetrie hebben, vertonen unieke optische en chemische eigenschappen die ze bijzonder interessant maken voor toepassingen in detectie, katalyse, metamaterialen en biomedische technologieën. Het ERC Synergy CHIRALPRO-project (Luis Liz-Marzán, Nicholas Kotov en Sara Bals) richt zich op het ontwikkelen van een algemene methodologie waarmee chirale nanodeeltjes rationeel kunnen worden ontworpen, in plaats van via intuïtieve benaderingen [5]. Door gebruik te maken van geavanceerde 3D-TEM, zoals elektronentomografie gecombineerd met spectroscopische technieken, wordt de relatie tussen structuur, samenstelling en functionaliteit op nanoschaal nauwkeurig onderzocht. Belangrijk hierbij is ook de mogelijkheid om de optische respons van individuele chirale nanodeeltjes in de TEM te meten. Dit zal worden mogelijk gemaakt door de installatie van een nieuwe TEM in 2026, die licht kan insturen op de TEM-houder. Deze microscoop vormt een essentieel onderdeel van het NanoLight-consortium aan de Universiteit Antwerpen, waarbinnen verschillende groepen hun krachten bundelen. Het project richt zich op een beter begrip van het gedrag van nanodeeltjes onder bestraling, met het oog op toepassingen zoals fotokatalyse, foto-elektrochemische detectie, waterstofproductie en het voorkomen van fotodegradatie in de kunstconservatie. Naast de fundamentele en technische vooruitgangen levert NanoLight ook waardevolle inzichten op het gebied van levenscyclus- en techno-economische analyses, die essentieel zijn om het potentieel van nanodeeltjes voor deze toepassingen te beoordelen.

Referenties

1. Goris B, …, Bals S, et al. **2015**. *Measuring lattice strain in three dimensions through electron microscopy*. Nano Letters 15:6996-7001.
2. Pedrazo-Tardajos A, …, Bals S. **2022**. *Thermal activation of gold atom diffusion in Au@Pt nanorods*. ACS Nano 16:9608-9619.
3. Feld A, …, Bals S, et al. **2018**. *Chemistry of shape-controlled iron oxide nanocrystal formation*. ACS Nano 13:152-162.
4. Albrecht W, Bladt E, Vanrompay H, Smith JD, Skrabalak SE, Bals S. **2019**. *Thermal stability of gold/palladium octopods studied in situ in 3D: understanding design rules for thermally stable metal nanoparticles*. ACS Nano 13:6522-6530.
5. chiral-pro.com.

- - -

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:

De QR-code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.
Geen QR-scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Bals" in op de zoekbalk.

1.8 Nanofysica, met een twist

Prof. dr. J.M. (Jan) van Ruitenbeek
Huygens-Kamerlingh Onnes Laboratorium, Leids Instituut voor Onderzoek in de Natuurkunde (LION), Universiteit Leiden
universiteitleiden.nl/en/staffmembers/jan-van-ruitenbeek

– Lezing gehouden op 5 januari 2026 voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage.
– Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Samenvatting van de lezing
Mijn onderzoek speelt zich af in het brede vakgebied van de nanofysica en nanotechnologie. Hierin bestudeert men de eigenschappen van materialen met afmetingen kleiner dan honderden nanometers, tot slechts enkele atomen, en de toepassingen hiervan. Op macroscopische schaal, in het dagelijks leven, zijn de eigenschappen van materialen onafhankelijk van de grootte ervan. Op nanometerschaal is dit niet langer waar. Mijn onderzoek concentreert zich op de allerkleinste structuren, bestaande uit slechts enkele atomen, of een enkel molecuul. Op die schaal speelt de kwantummechanica een hoofdrol. Een van de meest opmerkelijke ontdekkingen van de afgelopen jaren is een verschijnsel dat wordt aangeduid als *chirality induced spin selectivity* (CISS). Experimenten laten zien dat linkshandige of rechtshandige moleculen een sterke koppeling hebben met magnetisme. Dit leidt tot allerlei mogelijke belangrijke toepassingen, en er wordt zelfs gespeculeerd over de rol van aardmagnetisme in het bepalen van de unieke rechtshandige structuur van biomoleculen bij het ontstaan van leven. Echter, tot nu toe zijn alle pogingen om een verklaring voor het verschijnsel te geven stukgelopen. In deze lezing worden kernbegrippen besproken die belangrijk zijn voor het begrijpen van het CISS-effect, zoals symmetrie en chiraliteit, en wordt duidelijk waarom het zo lastig is om een goede verklaring te geven.

Nanofysica
De studie van nanofysica betreft eigenschappen van de materie voor afmetingen op de schaal van nanometers. Veel materiaaleigenschappen veranderen drastisch wanneer ten minste één van de dimensies de schaal van nanometers (een miljoenste van een millimeter) nadert. Mijn interesse gaat vooral uit naar de dominante rol die de kwantummechanica speelt op die schaal.

Neem als voorbeeld van zo'n eigenschap de elektrische weerstand. Voor een gewone, macroscopisch grote metaaldraad geldt dat de weerstand groter wordt naarmate de draad dunner wordt. Ook groeit de weerstand evenredig met de lengte van de draad. Verder is van invloed welk metaal is gebruikt om de draad van te maken, en wat de zuiverheid ervan is. We kunnen weerstand eenvoudig begrijpen in termen van de kans dat een elektron gehinderd wordt door botsingen met onzuiverheden op zijn weg door de draad.

Wat gebeurt er nu wanneer we alle onzuiverheden zouden kunnen elimineren? Wordt de weerstand dan nul? Het is niet eenvoudig om een macroscopische draad zo zuiver te maken dat er geen botsingen van elektronen meer plaatsvinden. Om het antwoord te vinden is er een andere manier: maak de draad zo klein dat de kans dat er een onzuiverheid in zit verwaarloosbaar wordt. Dit is de aanpak die wij, inmiddels vele jaren geleden, kozen. We slaagden er zelfs in om een geleidende metaaldraad te maken die nog slechts één atoom dik is.

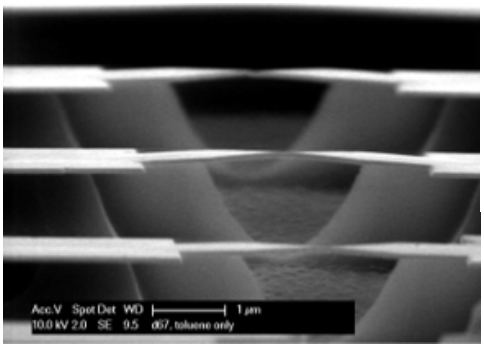
Om dit te bereiken gebruikten we een eenvoudige techniek, die we de mechanisch controleerbare breekjunctie-techniek noemen [1]. De methode begint met een draad, die macroscopisch groot kan zijn, waarin een inkeping is gemaakt, om een zwak punt te creëren. Wanneer we dan aan die draad trekken zal die breken op het zwakke punt. Door dit breken uit te voeren in vacuüm blijven de breukvlakken na het breken schoon. Onder normale omstandigheden zou

het blootgestelde oppervlak vrijwel onmiddellijk bedekt raken met moleculen uit de lucht, en oxideren. Door in vacuüm te werken voorkomen we dat, en kunnen we vervolgens die breukvlakken weer voorzichtig met elkaar in contact brengen, totdat een verbinding van slechts enkele atomen is gevormd.

Om dat laatste te bereiken is nog een handigheid nodig: we monteren de twee draadeinden, gefixeerd rond de zwakke plek die we hadden aangebracht, op een buigbare plaat. Wanneer we die plaat doorbuigen zetten we de zwakke plek in de draad onder mechanische spanning, totdat die breekt. De uiteinden zitten nu stevig gefixeerd op dezelfde ondergrond, zodat ze stabiel ten opzichte van elkaar worden gehouden. Laten we de plaat dan terugveren, dan bewegen de draaduiteinden geleidelijk dichter naar elkaar toe, totdat we een eerste contact detecteren in de elektrische geleiding.

De techniek kan worden uitgevoerd zoals hier beschreven, en is eenvoudig genoeg om met weinig middelen uit te voeren. We hebben het experiment ook uitgewerkt in de vorm van een studentenproef. Het lastigste is een goed vacuüm maken, maar wanneer we goud kiezen voor het metaal van de draad dan is het zelfs mogelijk de proef bij gewone omgevingsdruk uit te voeren, omdat goud nauwelijks oxideert.

In het lab hebben we het experiment verder verfijnd door de draden alvast afmetingen van micrometers te geven (een duizendste millimeter), gebruikmakend van dezelfde microfabricagetechnieken waarmee ook computerchips worden gemaakt. Figuur 1 toont een elektronenmicroscopie-opname van dergelijke draden voordat ze gebroken werden.

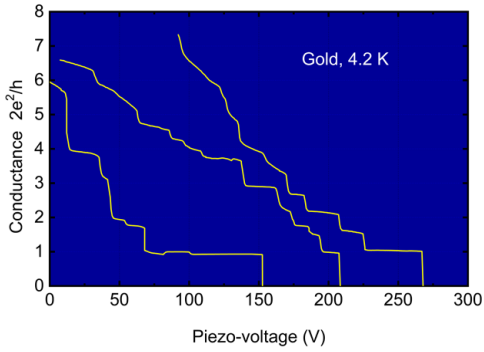


Figuur 1: Draadbruggen geprepareerd voor het vormen van breekjuncties.

Draadbreuk op atomaire schaal

Kortom, na deze voorbereidingen hebben we een klein elektrisch contact gemaakt tussen de twee draaduiteinden, met een doorsnede op nanometerschaal, maar nog steeds vele atomen groot. Vervolgens gaan we heel behoedzaam dit kleine contact opnieuw breken, door langzaam de plaat weer verder door te buigen. Dan komen we de eerste eigenschap tegen die afwijkt van het macroscopische gedrag van metalen: op nanometerschaal breekt een draad niet plotseling, maar gedraagt zich meer als kauwgom. Wanneer we aan het contact tussen de twee draden trekken vormt zich een nek die geleidelijk aan langer en dunner wordt. We kunnen dit proces volgen in de elektrische weerstand van het contact, en voortzetten tot het moment dat het contact eindigt in een brug gevormd door nog slechts een enkel atoom. Figuur 2 laat drie voorbeelden zien van het gedrag van de elektrische geleiding in de laatste fase van breken.

We zien dan een aantal opmerkelijke dingen. In de figuur is niet de weerstand, maar de geleiding uitge-

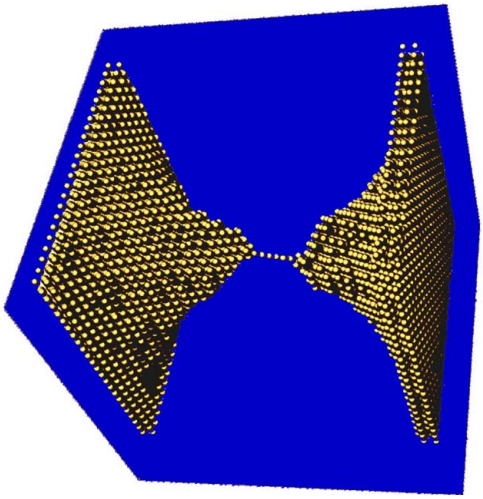


Figuur 2: Drie voorbeelden van de gemeten geleiding van een contact tussen twee gouddraden in het laatste stadium van breken. Langs de horizontale as staat de verplaatsing van de twee draaduiteinden ten opzichte van elkaar, uitgedrukt in de elektrische spanning die we aanbrengen over een piezoëlektrisch element.

zet. De geleiding is het omgekeerde van weerstand: geleiding is 1 gedeeld door de weerstand. Een hoge weerstand betekent dus een kleine geleiding. In de figuur zien we dan dat de geleiding afneemt wanneer we het contact oprekken, zoals we zouden verwachten, maar we zien daarin stapjes optreden. Die stapjes zijn het gevolg van de eindige afmeting van de atomen: de draad wordt 'atoom voor atoom' dunner. Dit proces verschilt voor elk experiment in details, zoals te zien in de figuur, maar de laatste waarde van de geleiding die bereikt wordt voordat het contact uiteindelijk volledig breekt, is steeds gelijk.

Dit laatste duidt erop dat die laatste waarde correspondeert met een brug gevormd door slechts één atoom, en dat hebben we ook kunnen aantonen. Verder valt op dat de waarde van de geleiding dicht bij 1 ligt, op de hier gekozen schaal. Die schaal is gegeven in eenheden van de kwantumeenheid van geleiding, namelijk $G_0 = 2e^2/h$. Deze waarde wordt uitsluitend bepaald door universele natuurconstanten: e is de lading van een elektron en h is de constante van Planck, die altijd opduikt als kwantummechanica een rol speelt.

Voor enkele metalen, waaronder goud, blijkt het mogelijk om een contact van één atoom op te rekken, waarna er telkens een atoom wordt toegevoegd aan een keten, zodat zich een eendimensionale draad vormt van atomen op een rij, zoals weergegeven in figuur 3 [2]. Wanneer we de eigenschappen van die draad van atomen vergelijken met de eigenschappen van een macroscopische draad, zien we hoe de kwantummechanica alle eigenschappen op atomaire schaal domineert: waar de geleiding van een macroscopische draad mede wordt bepaald door het soort metaal, is de geleiding op atomaire schaal een natuurconstante. Waar de weerstand van een macroscopische draad lineair toeneemt met de lengte, is de weerstand van een draad van atomen onafhankelijk van de lengte. Wanneer we dan de vraag aan het begin van deze paragraaf bekijken, namelijk of de elektrische weerstand verdwijnt wanneer een geleider geen defecten heeft, zien we dat het antwoord 'nee' is: de weerstand wordt dan gedomineerd door kwantumeffecten, en voor een atomaire draad is die gelijk aan de kwantumweerstand, ofwel ongeveer 12,9 kiloOhm.



Figuur 3: Computersimulatie van een draad van enkele atomen.

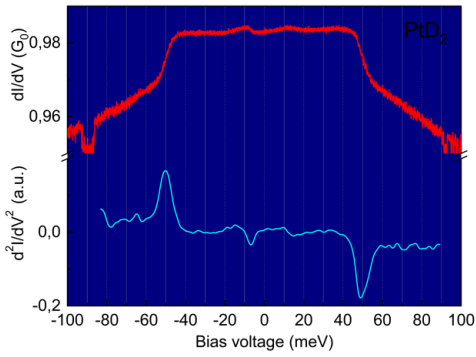
Elektrische geleiding van een molecuul

Met de breekjunctie-techniek bleek het verder mogelijk om de elektrische geleiding van individuele moleculen te bestuderen. Ook hier maken we gebruik van de spontane vorming van een contact onder gecontroleerde omstandigheden. Na breken van het contact tussen de uiteinden van een metaaldraad, in dit geval platina, wordt het contact blootgesteld aan een verdund gas van waterstof, H_2. Bij geschikt gekozen afstand tussen de draaduiteinden past een enkel molecuul er precies tussen. Door de binding van waterstof aan platina vormt zich weer een zeer goed elektrisch geleidend kanaal [3].

De uitdaging voor ons was natuurlijk om onomstotelijk aan te tonen dat de brug werd gevormd door dít molecuul, en dat het er inderdaad maar één was. Er bestaan geen beeldvormingstechnieken met voldoende gevoeligheid en resolutie om dit zichtbaar te maken. In plaats daarvan konden we gebruikmaken van een techniek geïnspireerd door het werk dat prof. Igor Yanson heeft uitgevoerd vanaf de jaren 1970 in het Instituut voor Lagetemperatuurfysica in Kharkiv, Oekraïne [4]. Yanson is in 1987 voor dit werk onderscheiden met de Europhysics Prijs.

Yanson had nog niet de mogelijkheid om contacten te maken van nanometer-afmetingen. Met eenvoudige mechanische middelen maakte hij kleine contacten tussen twee metalen door een naald voorzichtig in contact te brengen met een oppervlak (dat hij het aambeeld noemde). De afmetingen van de contacten kon hij schatten op ongeveer een micrometer, of soms een fractie daarvan.

De bekende wet van Ohm zegt dat de stroom door een geleider evenredig toeneemt met de aangelegde spanning. De evenredigheidsconstante is de elektrische weerstand. Yanson ontdekte dat er voor kleine contacten afwijkingen optreden in de wet van Ohm. Hij vond ook de verklaring: de elektronen raken in de kleine contacten versneld, en krijgen daarmee een grotere energie. Wanneer die energie groot genoeg wordt om de belangrijkste roostertrillingen van het metaal aan te slaan, wordt dat waargenomen als een toename in de weerstand bij die elektrische spanning. Voor onze contacten gevormd door een enkel waterstofmolecuul maten we dus de weerstand (of liever het omgekeerde, de geleiding) als functie van de aangelegde spanning, en figuur 4 toont het resultaat [5].



Figuur 4: De bovenste, rode grafiek geeft de geleiding weer (als de helling van de stroom tegen de spanning), als functie van de aangelegde spanning voor een contact van een waterstofmolecuul tussen twee platina draden. Symmetrisch, voor positieve en negatieve spanning, zien we een plotselinge afname van de geleiding bij ongeveer 50 mV. De onderste, blauwe grafiek geeft de afgeleide van de bovenste grafiek, en laat bij +/–50 mV duidelijke pieken zien.

We zien een scherpe afname van de geleiding bij een waarde van de aangelegde elektrische spanning van +50 mV of –50 mV. Bij die spanning krijgen de elektronen in het contact juist genoeg extra energie om een karakteristieke trilling van het molecuul aan te slaan. De energie van de trillingen van een molecuul zijn als een vingerafdruk, en geven dus zeer specifieke informatie. In dit geval konden we dit nog verder bevestigen door waterstof te vervangen door deuterium. Deuterium is een zwaarder isotoop van waterstof en heeft precies dezelfde elektrische en chemische eigenschappen, maar het is twee keer zo zwaar. Net als bij een klassieke beweging verwachten we dat de trilling van een twee keer zo zwaar molecuul een energie heeft die lager ligt, en wel een factor gelijk aan de wortel uit 2. Dat was ook precies wat we zagen. Met verdere experimenten, waarin we de details van de ruis in de stroom analyseerden, konden we ook aantonen dat de brug wordt gevormd door precies één molecuul.

Dit was voor ons een startpunt om te gaan kijken naar ingewikkeldere, en daarom ook interessantere moleculen, omdat vele onderzoeksgroepen in de wereld bezig waren met de vraag: kun je moleculen inzetten als componenten in een elektronisch circuit? Kun je bijvoorbeeld een molecuul de functie geven van een diode, of een transistor? Nu we in staat zijn om elektrische contacten aan te brengen op een enkel molecuul, kunnen we dat dan ook op een meer gecontroleerde manier doen, op industriele schaal? Hoewel er interessante resultaten zijn geboekt is de conclusie dat de rol van moleculen in elektronica beperkt blijft tot enkele specifieke toepassingen [6]. Het blijkt niet eenvoudig om meer complexe elektronische circuits voldoende effectief en betrouwbaar te maken.

Recente ontwikkeling: *chirality induced spin selectivity*

In 1999 publiceerde prof. Ron Naaman (figuur 5) van het Weizmann Instituut in Israël met een aantal collega's een artikel in het tijdschrift *Science*, waarin zij een opmerkelijke waarneming beschreven [7]. Ze hadden een preparaat, bestaande uit een goudoppervlak bedekt met een enkele laag moleculen,

blootgesteld aan bestraling met UV-licht. Zoals bekend was, maakt het UV-licht elektronen vrij uit het metaal (in dit geval goud). Die elektronen ontsnappen naar het vacuüm en passeren daarbij de laag moleculen. De moleculen die voor dit experiment gekozen werden, waren opgebouwd uit korte stukjes DNA, een molecuul dat een rechtsdraaiende schroefvorm heeft. Deze vorm, zoals later bleek, speelt een centrale rol. De uitzonderlijke waarneming van Naaman c.s. bestond erin dat de elektronen die in het vacuüm werden gedetecteerd, een sterke polarisatie vertoonden.

Elektronen hebben, naast hun elektrische lading, ook een magnetisch moment. Dit is een eigenschap die we spin noemen, en bij meting kan de spin omhoog of omlaag staan. In het experiment van Naaman vond men een sterke voorkeur voor spin omhoog. Het verschijnsel viel moeilijk te verklaren, maar bleef lange tijd weinig besproken. Naaman en zijn collega's werkten intussen verder aan het onderzoek en breidden hun metingen uit. Er volgden vele bevestigingen van de waarnemingen, en nieuwe verrassingen.

Essentieel ingrediënt in de verschijnselen, die we nu kennen onder de Engelse term *chirality induced spin selectivity* (CISS), is de chiraliteit van de moleculen.



Figuur 5: Prof. Ron Naaman ontdekte invloed van chiraliteit op elektronenspin.

Chiraliteit is een bekende symmetrie-eigenschap van moleculen. Wanneer we een molecuul vergelijken met het spiegelbeeld ervan, en de twee zijn niet door draaiing of verschuiving gelijk aan elkaar te maken, dan noemen we het molecuul chiraal. Het woord chiraal vindt zijn oorsprong in het Griekse woord voor hand, want het standaard voorbeeld van chiraliteit wordt geïllustreerd door onze handen. De linker- en rechterhand zijn elkaars spiegelbeeld, maar ik kan ze niet zo draaien dat ze gelijk zijn. Ik kan mijn beide handen om een stang krullen, maar dan heeft de linkerhand de duim rechts, en de rechterhand heeft de duim links.

Vrijwel alle biomoleculen in de natuur zijn chiraal, en in het onderzoek van Naaman worden vaak biomoleculen gebruikt. Het CISS-effect doet zich voor in verschillende verschijningsvormen. Naast het oorspronkelijke effect op de polarisatie van de elektronenspin bij foto-elektrische emissie van elektronen door een monolaag van chirale moleculen, werden er vele ontdekkingen gedaan die mogelijk tot belangrijke toepassingen kunnen leiden [8].

Zo vond men aanwijzingen dat polarisatie van de spin van elektronen ook plaatsvindt binnen een metaal dat in contact staat met een laag chirale moleculen. Dit trekt veel belangstelling van de gemeenschap van wetenschappers die zich bezighoudt met ontwikkeling van een nieuwe vorm van elektronische circuits, waarin de spin van de elektronen een hoofdrol speelt. Sterker, het lijkt mogelijk om de richting van de magnetisatie van een dunne permanente magneet te bepalen door het aanbrengen van een monolaag chirale moleculen.

Ook zien we ontwikkelingen in de elektrochemie. Elektrochemie houdt zich bezig met het omzetten van elektrische energie in chemische energie en chemische producten, of het omgekeerde: omzetten van chemische energie in elektriciteit. Dit gaat dus om processen die bijvoorbeeld plaatsvinden in batterijen, maar ook bij de omzetting van wind- en zonne-energie in waterstof of andere 'groene brandstoffen'. Een van de problemen in de omzetting van elektrische energie naar brandstoffen is het gebrek

aan selectiviteit van de reacties die plaatsvinden: we willen het liefst dat er precies één soort molecuul wordt gevormd, maar in de praktijk zijn er verschillende andere reacties die parallel plaatsvinden, en dit begrenst de efficiëntie van de omzetting. De polarisatie van de spin van elektronen met behulp van chirale moleculen op het oppervlak van een elektrode in een elektrochemische cel lijkt de selectiviteit van de reacties gunstig te beïnvloeden.

Onbegrepen, fundamenteel probleem

Al deze zaken hebben het onderzoek aan het CISS-effect wereldwijd gestimuleerd, en er is een groeiende gemeenschap van wetenschappers mee bezig. Maar er is een ernstig probleem. Alle pogingen tot een sluitende theoretische beschrijving van het verschijnsel zijn tot nu toe gestrand. Er zijn vele pogingen gedaan, met een prominente rol voor de Zweedse theoretisch chemicus prof. Jonas Fransson. Deze had een originele verklaring bedacht en uitgewerkt, die met veel van de waarnemingen leek te kloppen. Samen met mijn collega prof. Per Hedegård van de Universiteit van Kopenhagen had ik bezwaren tegen de theorie. Vorig jaar besloten we samen te komen om de theorie in detail door te nemen. De foto in figuur 6 is genomen in de historische collegezaal van Niels Bohr.

De uitkomst van de discussie was dat de theorie inderdaad niet geldig is. We zullen nieuwe ideeën nodig hebben, maar op dit moment is er zelfs nog geen gedachte over een duidelijke richting waarin we de oplossing moeten zoeken.

De belangrijkste reden waarom het probleem zo lastig is op te lossen, is dat het CISS-effect strijdig lijkt met fundamentele symmetrie-eigenschappen van de natuurwetten zoals we die kennen. Alles wat we weten over chemie en fysica van materialen kan worden beschreven met de fundamentele natuurwetten van Maxwell (over elektrische en magnetische verschijnselen) en de Schrödingervergelijking of de Diracvergelijking voor de kwantummechanica. Deze wetten zijn symmetrisch bij omkeren van de richting van de tijd. Het lijkt erop dat CISS deze fundamentele symmetrie breekt, en we begrijpen niet hoe dit kan. Dit probleem gaat me de komende tijd nog stevig bezig houden.

Referenties

1. Voor een overzicht van de technieken en belangrijke vroege resultaten, zie: Agraït N, Yeyati AL, van Ruitenbeek JM. **2003**. *Quantum properties of atomic-sized conductors*. Phys Rep 377(2-3):81-279. doi.org/10.1016/S0370-1573(02)00633-6.



Figuur 6: Overleg in Kopenhagen. Van rechts naar links: Jonas Fransson, Per Hedegård en Jan van Ruitenbeek, 10 februari 2025.

2. Yanson AI, Rubio Bollinger G, van den Brom HE, Agraït N, van Ruitenbeek JM. **1998**. *Formation and manipulation of a metallic wire of single gold atoms*. Nature 395:783-785. doi.org/10.1038/27405.
3. Smit RHM, Noat Y, Untiedt C, Lang ND, van Hemert MC, van Ruitenbeek JM. **2002**. *Measurement of the conductance of a hydrogen molecule*. Nature 419:906-909. doi.org/10.1038/nature01103.
4. Yanson IK. **1974**. *Nonlinear effects in the electric conductivity of point junctions and electron-phonon interaction in metals*. Zh Eksp Teor Fiz 66: 1035-1050 [Sov Phys-JETP 39:506-513].
5. Djukic D, Thygesen KS, Untiedt C, Smit RHM, Jacobsen KW, van Ruitenbeek JM. **2005**. *Stretching dependence of the vibration modes of a single-molecule Pt–H_2–Pt bridge*. Phys Rev B 71: 161402(R). doi.org/10.1103/PhysRevB.71.161402.
6. Voor een recente kritische discussie van de literatuur, zie: Evers F, Korytár R, Tewari S, van Ruitenbeek JM. **2020**. *Advances and challenges in single-molecule electron transport*. Rev Mod Phys 92: 035001. doi.org/10.1103/RevModPhys.92.035001.
7. Ray K, Ananthavel SP, Waldeck DH, Naaman R. **1999**. *Asymmetric scattering of polarized electrons by organized organic films of chiral molecules*. Science 283(5403x):814-816.
8. Evers F, …, Hedegård P, …, Naaman R, …, van Ruitenbeek JM, et al. **2022**. *Theory of chirality induced spin selectivity: progress and challenges*. Adv Mater 34(13):2106629. doi.org/10.1002/adma.202106629.

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:

De QR-code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.
Geen QR-scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Ruitenbeek" in op de zoekbalk.

1.9 Ruimtestofzuiger op zonlicht

Dr. ir. M.J. (Jeannette) Heiligers
Astrodynamics & Space Missions, Faculteit Luchtvaart- en Ruimtevaarttechniek, TU Delft
tudelft.nl/staff/m.j.heiligers

Helaas heeft dr. Heiligers door haar drukke werkzaamheden geen kans gezien een artikel te leveren.

– – –

- Lezing gehouden op 2 februari 2026 voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage.
- Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Samenvatting van de lezing

De ruimte is bezaaid met afval: uitgebrande raketten, afgebroken stukken van satellieten en satellieten die niet langer in gebruik zijn. Tezamen noemen we dat 'ruimtepuin'. Meer dan 30.000 stukken ruimtepuin van 10 cm of groter vliegen rond de aarde en van kleiner ruimtepuin, zo'n 1 mm groot, zwerven er wel miljoenen rond. Door de grote snelheden waarmee objecten zich in de ruimte bewegen kan een botsing met zelfs het kleinste stukje ruimtepuin een satelliet kapot maken of, erger, bemensde ruimtevaart, zoals het International Space Station, onveilig maken.

Er is dus actie nodig om dit ruimtepuin op te ruimen en de ruimte rondom de aarde veilig te maken voor huidige en toekomstige satellieten. Want ons dagelijks leven zonder satellieten is ondenkbaar: van de productie van voedsel tot communicatie, van navigatie tot betalingsverkeer, en van weersinformatie tot veiligheid.

Deze lezing gaat in op het ruimtepuinprobleem en manieren om het ruimtepuin op te ruimen. Door bijvoorbeeld met een flinterdunne spiegel op zonnefotonen te 'zeilen' kunnen we op een extreem duurzame manier van het ene stuk ruimtepuin naar het andere manoeuvreren, dit oppikken en naar een plek brengen waar het opbrandt in de atmosfeer – zo creëren we een ruimtestofzuiger op zonlicht!

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:

De QR-code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.
Geen QR-scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Heiligers" in op de zoekbalk.

1.10 Schadevrij kijken met hoge resolutie

Prof. dr. ir. S.J. (Sense Jan) van der Molen
Quantum Matter & Optics, Leids Instituut voor Onderzoek in de Natuurkunde (LION), Universiteit Leiden
universiteitleiden.nl/medewerkers/sense-jan-van-der-molen

– Lezing gehouden op 16 februari 2026 voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage.
– Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Samenvatting van de lezing
Antoni van Leeuwenhoek uit Delft (1632-1723) legde de basis voor de wetenschappelijke microscopie door met verbeterde methoden te kijken naar het kleinste om hem heen. Zo ontvouwde zich een wereld die eerder onzichtbaar was voor zijn ogen en ontdekte hij onder andere cellen, bacteriën en spermatozoïden. Sinds die tijd zijn er vele vormen van microscopie bij gekomen. De belangrijkste daarvan is de elektronenmicroscopie, waarbij in plaats van licht elektronen worden gebruikt. De resolutie die daarmee te bereiken is, is indrukwekkend en gaat tot het niveau van individuele atomen. Lichtmicroscopie komt (fundamenteel) niet verder dan 200 nm (ongeveer 1500 atomen). Toch kent ook elektronenmicroscopie een probleem en dat is dat ze schade veroorzaakt aan het monster dat wordt bekeken. In een Europese samenwerking met groepen in Wenen en Praag, zijn we bezig een compromis te vinden tussen optische microscopie (slechte resolutie; geen schade) en elektronenmicroscopie (goede resolutie; schade) met een methode die doet denken aan wajangpoppentheater. Mijn bijdrage gaat over het lopende onderzoek: over de precieze methode, over onze eerste resultaten en over onze uitdagingen. Ik sluit af met een blik op de toekomst, ingaand op de mogelijke impact die deze nieuwe techniek kan hebben in scheikunde, biologie en levenswetenschappen.

Microscopie kent vele vormen, met elk hun eigen toepassingsgebied. De klassieke lichtmicroscoop staat in vrijwel elk laboratorium en maakt afbeeldingen met een resolutie van hoogstens enkele honderden nanometers. De resolutie is namelijk beperkt door de golflengte van het gebruikte licht, via de diffractielimiet (zie kader). Wil je met zichtbaar licht toch een hogere resolutie behalen? Dan bestaan er sinds enkele decennia trucs om de diffractielimiet te omzeilen, zoals fluorescentiemicroscopie (STED, Nobelprijs scheikunde 2012) of belichting met gestructureerd licht (*structured light illumination*, SIM). Ook deze methodes hebben echter serieuze beperkingen.

Een andere manier om een hogere resolutie te bereiken is door de golflengte en daarmee de diffractielimiet te verkleinen. Dat kan in principe door gebruik te maken van UV-licht of röntgenstraling, maar bij die golflengtes wordt de optica (de werking van lenzen en spiegels) een stuk ingewikkelder. Gelukkig is er een interessant alternatief: elektronen.

Het was Maurice de Broglie die als eerste inzag dat ook deeltjes met een massa een golflengte hebben, wier waarde omgekeerd evenredig is met de massa en de snelheid van het deeltje. Voor een heel licht deeltje als het elektron kan deze golflengte ver onder de atomaire schaal uitkomen, gewoon door het elektron te versnellen. In moderne transmissie-elektronenmicroscopen (TEM), die typisch opereren met een versnelspanning van 300 kV, kunnen daardoor individuele atomen worden afgebeeld (resolutie < 50 pm). Maar er is ook een nadeel. Gevoelige materialen, zoals biologisch weefsel, zijn niet bestand tegen deze harde elektronenstraling. De samples worden door de energetische elektronen kapotgeschoten voordat er een goede afbeelding is gevormd. Daarnaast vereist elektronenmicroscopie dat het preparaat in een vacuüm wordt geplaatst, omdat de elektronenbundel anders afketst op gasmoleculen. Het gevolg van beide (schade en vacuüm) is dat levende samples (bijvoorbeeld bacteriën) niet overleven in een elek-

De diffractielimiet

Deze beperking, voor het eerst geformuleerd door Ernst Abbe in 1873, zegt dat een afbeeldend optisch systeem een maximale resolutie heeft van

$$d = \lambda \,/\, (2\mathrm{NA})$$

waarbij λ de golflengte is van het gebruikte licht en NA de numerieke apertuur (de openingshoek) van het optische element. Voor groen licht met een golflengte van λ = 500 nm en een gebruikelijke numerieke apertuur van circa 1 is de limiet dus ongeveer $\lambda/2$ = 250 nm, net iets kleiner dan de kleinste biologische cellen maar veel groter dan de grootste eiwitten (10 nm).

tronenmicroscoop. Ook zijn experimenten in een vloeistof extreem moeilijk. Daarom zijn wij gaan nadenken over een nieuwe mogelijkheid. Die techniek, die intussen werkelijkheid is geworden, hebben we ONEM (optische nabije-veld elektronenmicroscopie) genoemd.

Optische nabije-veld elektronenmicroscopie (ONEM)

Om schadevrij te kunnen meten aan biologische of chemische preparaten in vacuüm of in vloeistof, hebben we ONEM ontwikkeld. Laten we het eerst eenvoudig verwoorden: met ONEM beeld je kleine objecten (bijvoorbeeld metaaldeeltjes, virussen of cellen) af door hun 'schaduw' direct achter het object vast te leggen [1,2]. Dit laatste doen we door licht en donker om te zetten in veel en weinig elektronenemissie. De techniek lijkt daarmee op het bekende Indonesische wajangpoppentheater, waarbij het publiek alleen de schaduw ziet van de poppen die de poppenspeler in zijn hand heeft (figuur 1). Een groot voordeel van ONEM is dat zichtbaar licht prima door een dikke laag water heen kan. Hiermee maakt ONEM metingen mogelijk in watercelletjes.

Fysisch correcter is de beschrijving in figuur 2. Een laser met zichtbaar licht beschijnt een preparaat van één kant. Het licht gaat door het sample heen en zet de ruimtelijke structuur van het sample om in een ruimtelijk variërend 'nabij veld' aan de achterkant van het sample. Interessant genoeg kan dat nabije veld een hogere resolutie hebben dan in het zogenaamde verre veld, letterlijk verder weg van het object. De reden is dat in het nabije veld de golf zich nog niet heeft kunnen ontwikkelen. Daarom speelt zij een veel kleinere rol dan verderop. De centrale truc is nu om de informatie van het licht in het nabije veld meteen achter het object om te zetten in een patroon van elektronen. Vanaf dan is het niet de diffractielimiet voor licht die de resolutie in het verre veld (ver weg van het sample) bepaalt, maar de diffractielimiet voor de elektronen. En die is veel kleiner [1].

De opgewekte elektronen moeten natuurlijk ook worden afgebeeld. Daarvoor is het geheel ingebouwd in een speciale microscoop, een lage-energie-elektronenmicroscoop (LEEM), waarin verschillende elektronenlenzen (feitelijk slim gevormde elektrische en magnetische velden) de elektronenbundel vergroten en focusseren tot er een mooie afbeelding op onze camera ontstaat [3,4].

De *resolutie* die we in ONEM kunnen bereiken blijkt af te hangen van hoe ver het licht moet lopen voordat het omgezet wordt in elektronen, oftewel van de afstand tussen het af te beelden object en de fotokathode (zie [1] voor een afleiding). Het doel is dus om deze afstand zo klein mogelijk te houden. Als we dat doen, kunnen we theoretisch naar 5 nm resolutie, ver onder de diffractielimiet van zichtbaar licht. Het *contrast* van ONEM hangt af van hoe het sample de lichtintensiteit verandert. Het sample kan het licht absorberen, reflecteren of verstrooien, maar ook kan het licht zorgen voor een plasmonexcitatie. Op hele kleine schaal wordt het licht dan juist sterker. Dit laat-

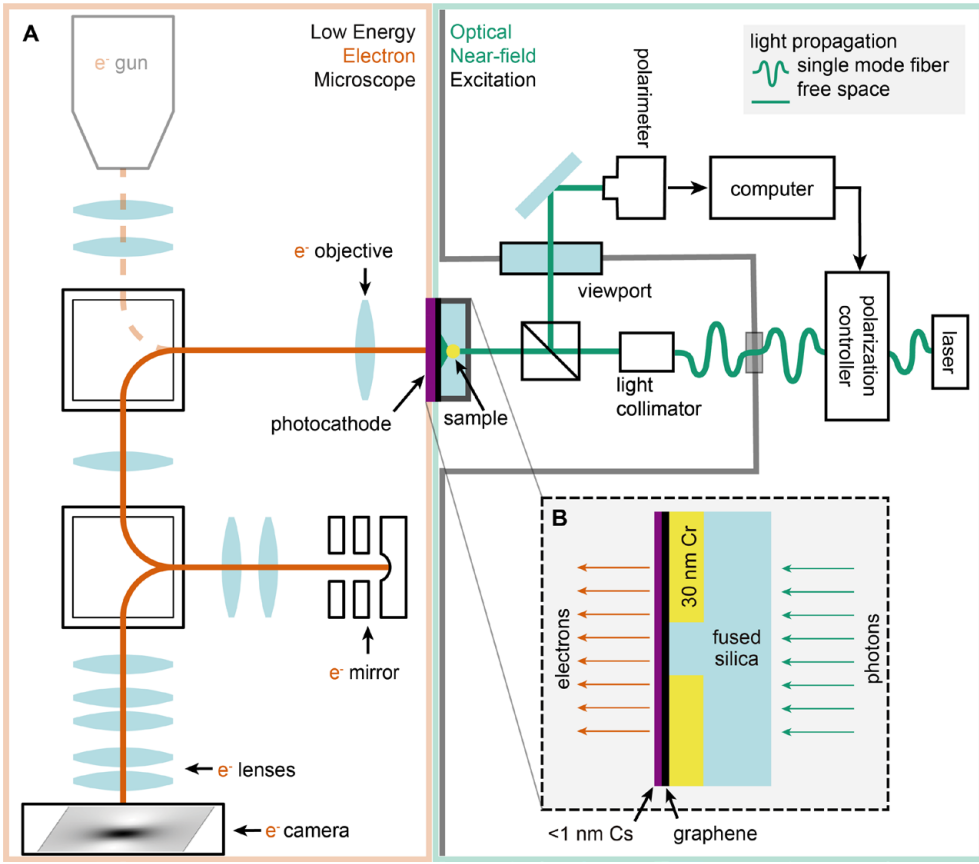


Figuur 1: Wajangpoppentheater laat niet de poppen zien maar de schaduwen.

ste effect zie je niet met een gewone (verre-veld) optische microscoop.

Resolutie van ONEM

In de laatste vijf jaar hebben we hard gewerkt om ONEM van papier naar het lab te brengen en er een reële techniek van te maken. Gelukkig waren de jaren werk van velen niet voor niets. De huidige stand van zaken bij ONEM is dat we een resolutie kunnen halen van 30 nm, voor licht van $\lambda = 405$ nm. Dat komt neer op een resolutie van $\lambda/13$ en dat is ver onder de diffractielimiet van het gebruikte licht. Daaruit kunnen we concluderen dat ONEM inderdaad doet wat het beloofde: zogenaamde superreso-



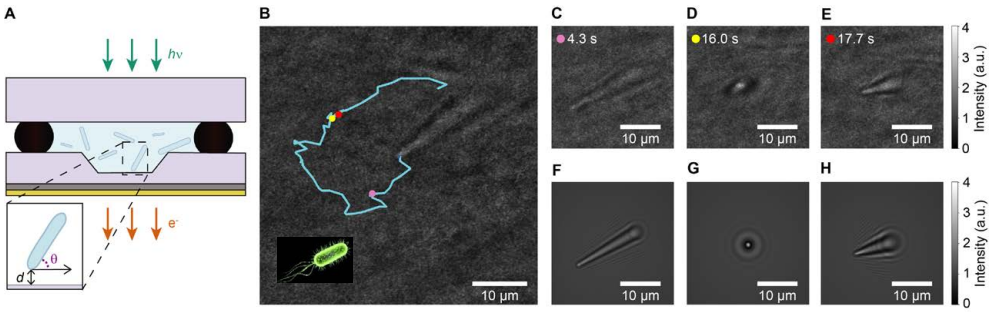
Figuur 2: Schematische weergave van de LEEM (*low energy electron microscope*; links) en ONEM (*optical near-field electron microscope*; rechts). **Links:** Een elektronenkanon schiet elektronen de kolom in met een versnelspanning van 15 kV. Deze elektronen worden afgebogen door een magnetisch prisma en vervolgens afgeremd door het hoge elektrische veld tussen het sample en de objectieflens. De elektronen gaan interacties aan met het sample met een instelbare lage versnelspanning en een deel wordt elastisch teruggekaatst. Terug bij het magnetische prisma worden ze nu naar beneden afgebogen en vervolgen hun pad in de optische kolom. Een tweede prisma met elektronenspiegel zorgt voor aberratiecorrectie. Na het tweede prisma beeldt de projectorkolom de elektronen af met een instelbare vergroting op de camera. **Rechts:** Een laser wordt ingekoppeld in een optische fiber en de vacuümkamer ingeleid. Daar wordt de bundel gecollimeerd zodat die de achterkant van het sample belicht. **Vergroting rechtsonder:** Het vloeistofcelletje met rechts een doorzichtig plaatje (glas of saffier) en links de fotokathode. Het object (geel) geeft een 'schaduw' waardoor er meteen daarachter minder elektronen worden gegenereerd dan elders. Door de elektronen af te beelden, beelden we het object af.

lutie! Daarnaast kunnen we inderdaad plasmonexcitaties zien, al zal ik dat hier niet verder behandelen (zie [5]). De verdere focus van dit artikel zal liggen op de eerste metingen in een vloeistofomgeving.

Afbeelden door een vloeistof heen

In de afgelopen jaren hebben wij deze nieuwe meetmethode ontwikkeld in samenwerking met de Universiteit Wenen en het Heyrovsky Instituut in Praag, via een EU-subsidie. Een belangrijk doel daarbij was het ontwikkelen van experimenten in een vloeistofcelletje. Dat is in Wenen gedaan [5]. Het mooie van ONEM is dat het licht zich gemakkelijk voortplant door water, dus ons celletje hoeft niet dun te zijn. Dit is een heel groot verschil met de situatie in een elektronenmicroscoop. Wel bevindt het celletje zich in een vacuüm, wat zijn eigen uitdagingen geeft. In het bijzonder is het belangrijk dat het celletje stevig is, wat zich moeilijk laat combineren met de wens om de fotokathode dicht achter het object te plaatsen. Uiteindelijk hebben we gekozen voor een dunne wand van 20 nm waarmee de cel wordt afgesloten. Dit blijkt genoeg voor een redelijk robuuste cel, hoewel we helaas ook meerdere keren hebben gezien dat een celletje uiteenspat. In dat geval is het uithuilen en opnieuw beginnen. Ook dat hoort bij de experimentele natuurkunde, helaas. Merk ook op dat de dikte van het wandje ook meteen de optimale resolutie van ONEM beperkt tot 20 nm.

De figuren 3 en 4 laten twee voorbeelden zien van veelbelovende metingen met ONEM [5]. In figuur 3A zien we het vloeistofcelletje schematisch afgebeeld. In het water bevinden zich een aantal flinke *Escherichia coli*-bacteriën. Deze bacteriën kunnen darmklachten veroorzaken, maar hier kunnen ze gelukkig geen kwaad. Het interessante van *E. coli* is dat hij eruitziet als een soort kikkervisje: een cilindervormig lijf, met staartjes die hem vooruit kunnen laten zwemmen (figuur 3B). De beweging van *E. coli* is echter niet erg rechtlijnig, omdat hij zo klein is dat ook de Brownse beweging invloed heeft. Af en toe krijgt hij een tikje in een willekeurige richting. Dat laatste is goed te zien in figuur 3B, waar we de bacterie volgen met ONEM, op zijn traject (blauw) door het water. De afbeelding laat *E. coli* zien op het startpunt, maar is eigenlijk onderdeel van een langer filmpje. Wat opvalt in figuur 3B is de trechterachtige vorm. Verrassend want de bacterie is feitelijk een cilinder. Wat we hier zien is een direct gevolg van hoe ONEM iets afbeeldt. Zoals hierboven gezegd is de resolutie van de afbeelding afhankelijk van de afstand tussen object en fotokathode. Als de bacterie een hoek maakt ten opzichte van de fotokathode, zal de scherpte van de delen verder weg slechter zijn en daardoor verschijnt de cilinder als een trechter of driehoek (figuur 3A). Het aardige hiervan is dat we hiermee informatie over de hoogterichting (z) verkrijgen. Zo kunnen we de coördinaten van voor- en



Figuur 3: A: schematische afbeelding van het vloeistofcelletje met *E. coli*-bacteriën en de fotokathodelaag (geel). **B:** het traject van de gevolgde *E. coli* (de trechtervorm), met linksonder een schematisch beeld van de bacterie. We zien de kleine staartjes niet. **C-E:** Afhankelijk van de hoek waaronder de bacterie zich bevindt ten opzichte van de fotokathodelaag (zie **A**) beeldt ONEM hem verschillend af. Dit komt doordat de gedeelten van de bacterie die zich dichtbij de laag bevinden, scherper worden afgebeeld. In **D** staat de bacterie loodrecht op de fotokathode. **F-H** zijn simulaties van het beeld, gebaseerd op optische theorie en een schatting voor hoek en afstand ten opzichte van de fotokathode.

achterkant van de bacterie vrij nauwkeurig bepalen, op elk ogenblik in het filmpje. In figuren 3C-E zien we een paar snapshots op andere tijdstippen, die goed weergeven dat de bacterie kantelt tijdens zijn zwemtocht, op weg naar voedsel. Figuren 3F-H geven simulaties weer van de situatie in 3C-E. Niet onbelangrijk is dat de bacterie blijft leven terwijl we hem filmen!

Ten slotte toont figuur 4 opnieuw snaphots uit een ONEM-filmpje, maar dit keer van een elektrochemisch groeiproces, namelijk depositie van koper op goud vanuit een oplossing (figuur 4A). In figuren 4B-E zien we koperkristalletjes (als schaduwen) groeien met de tijd. Dit proces is omkeerbaar, dus we zijn zelfs in staat om de kristalletjes te doen verdwijnen. Dit laat zien dat ONEM ook geschikt is voor elektrochemische experimenten, wat de horizon van de techniek enorm verbreedt. Merk op dat het groeien van koperlagen met elektrochemie essentieel is in de elektronica en halfgeleidertechnologie. Koperlaagjes vormen de elektrische verbinding tussen transistoren en andere elementen.

Conclusie

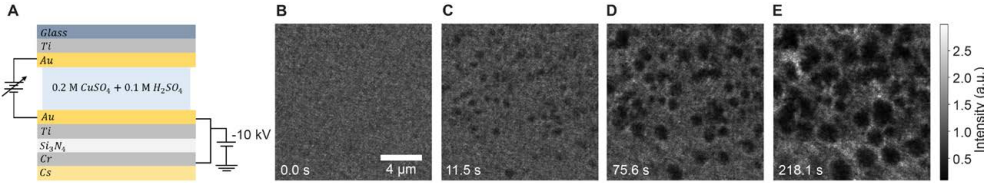
Met ONEM hebben we een nieuwe microscopietechniek toegevoegd aan het brede palet van afbeeldingstechnieken die zijn ontwikkeld vanaf de 17e eeuw. Met ONEM kunnen we het beste van optische microscopie (geen schade, gebruik van vloeistofcelletjes) combineren met het beste van elektronenmicroscopie (goede resolutie). Op dit moment is ons 'record' 30 nm, maar de resolutie kan in principe nog beter worden, met 5 nm als theoretische grens. Dankzij ONEM kunnen we nu live kijken naar het zwemmen van *E. coli*-bacteriën en naar de groei van koperlaagjes. Zo openen we nieuwe routes voor onderzoek waarbij ONEM kan worden ingezet voor het onderzoeken van dynamische biologische processen, alsmede voor elektrochemische processen. De laatste zijn van groot belang voor de industrie. De eerste zijn van belang voor ons begrip van de (kleinere) wereld om ons heen, en mogelijkerwijs op termijn voor de geneeskunde.

Dankwoord

Dit onderzoek is gedaan door een groot team van wetenschappers. In Leiden zijn dat Guido Stam, Amin Moradi en Ruud Tromp (ook IBM) en op de Universiteit Wenen zijn dat Ilia Zykov, Hanieh Jafarian en groepsleider Thomas Juffmann. Ons werk is gefinancierd door de Europese Unie door middel van een FET-ProActive subsidie (No. 101017902).

Referenties

1. Marchand R, …, van der Molen SJ, et al. **2021**. *Optical near-field electron microscopy*. Phys Rev Applied 16(1):014008. doi.org/10.1103/PhysRevApplied.16.014008.
2. Stam WG, Moradi A, van der Molen SJ. **2021**. *Optische nabije-veld elektronenmicroscopie (ONEM)*. NEVAC blad 59(3):18-22.
3. van Gastel R, van der Molen SJ, Tromp R. **2010**. *Oppervlakken filmen met trage elektronen*. Ned Tijdschr Natuurkd 76(10):332-336.
4. Schramm SM. **2013**. *Imaging with aberration-corrected low energy electron microscopy* [dissertatie]. Leiden: Universiteit Leiden.
5. Zykov I, …, van der Molen S. **2025**. *Super-resolution optical near-field EM for bio- and materials science*. arXiv:2511.03597. doi.org/10.48550/arXiv.2511.03597.



Figuur 4: Een voorbeeld van een elektrodepositie-experiment in ONEM. In dit geval worden er koperkristalletjes gegroeid met een elektrochemisch proces (A). In B-E zien we de groei van de kristalletjes, live afgebeeld met ONEM.

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:



De QR-code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.
Geen QR-scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Molen" in op de zoekbalk.

1.11 Opgetrommeld voor de wiskunde: spectra en meetkunde

Prof. dr. W.D. (Walter) van Suijlekom
Institute for Mathematics, Astrophysics and Particle Physics, Radboud Universiteit, Nijmegen
waltervansuijlekom.nl

– Lezing gehouden op 2 maart 2026 voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage.
– Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Samenvatting van de lezing
Kun je de vorm van een trommel horen? Deze vraag werd zo'n 60 jaar geleden gesteld door wiskundige Mark Kac, en probeert de vorm van een trillend membraan (de trommel) te reconstrueren uit het (hoorbare) trillingsspectrum. Deze spectrale aanpak van de meetkunde zullen we in het eerste deel van deze lezing wiskundig bestuderen. We illustreren dit aan de hand van trommels van verschillende vormen.

Vervolgens zullen we ingaan op de natuur- en sterrenkundige toepassingen van de spectrale meetkunde. We komen tot de conclusie dat eigenlijk al onze informatie over bijvoorbeeld het universum tot ons komt door middel van spectra: in plaats van geluidsgolven varieert het geobserveerde spectrum nu van radiogolven, tot elektromagnetische golven, tot gravitationele golven. Dit betekent dat de wiskundige vraag of je de vorm (van bijvoorbeeld het universum) kunt reconstrueren uit een spectrum, direct toepasbaar is in de natuur- en sterrenkunde.

We eindigen met een korte indruk van huidig onderzoek, dat gaat over de vraag hoe meetkunde een emergent fenomeen is, bij het beschikbaar komen van een steeds groter deel van het trillingsspectrum.

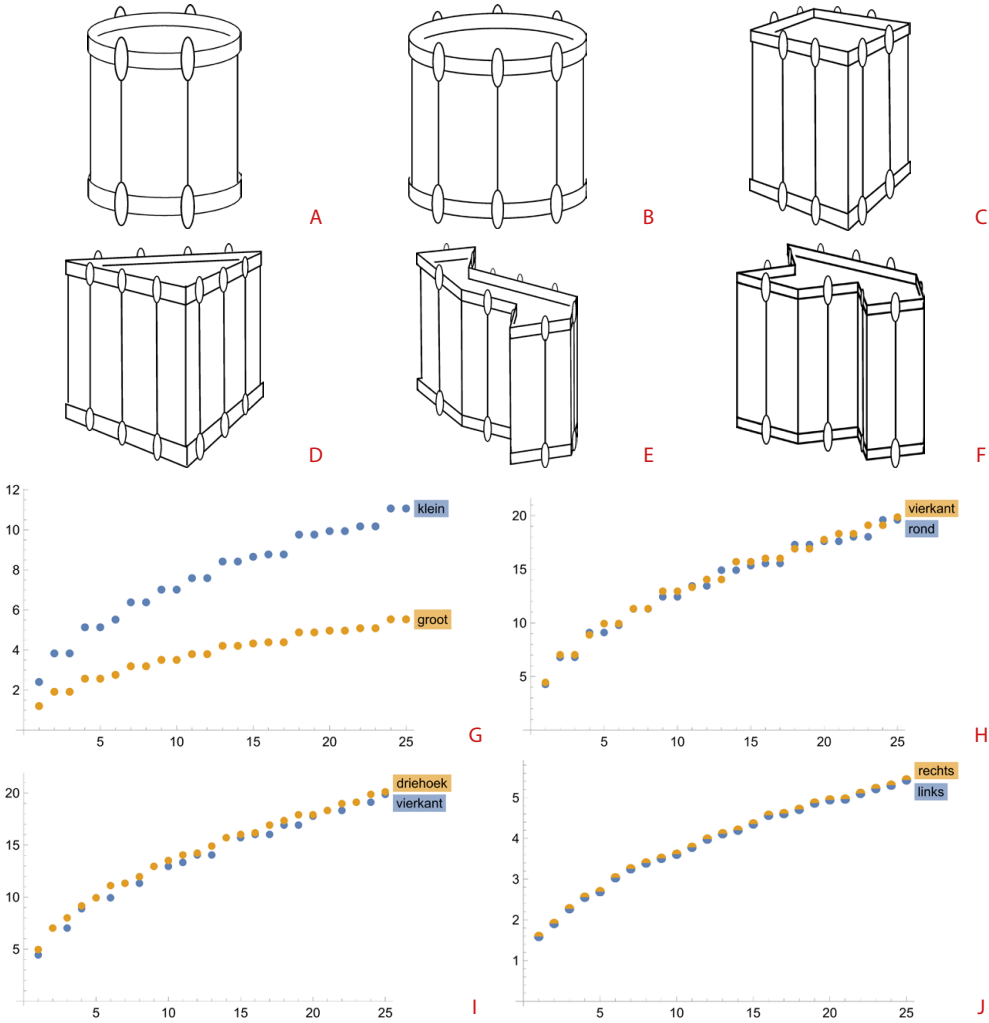
Trommels en wiskunde, wat hebben die twee nu met elkaar te maken? Laten we bij het begin beginnen, bij een beroemd landgenoot: Hendrik Lorentz, opgegroeid niet ver hier vandaan in Arnhem. Hij werd al snel wereldberoemd in de natuurkunde, en daarnaast ook bekend van bijvoorbeeld zijn berekeningen aan de Afsluitdijk.

In oktober 1910 gaf Lorentz in Göttingen een aantal lezingen [1], die schetsten hoe de natuurkunde er op dat moment voor stond. Er was al veel ontdekt over het trillen van fysieke objecten – denk aan een muziekinstrument – en over het stralen van hete objecten – denk aan de zon. Voor natuurkundigen was het al snel duidelijk dat als je alleen bij benadering geïnteresseerd bent in de frequenties van die trillingen, het niet zo heel veel uitmaakt wat de precieze vorm is van het trillende object. Kort door de bocht zal een groter object lagere frequenties produceren dan een kleiner object. Voor musici is dit natuurlijk een bekend gegeven, denk bijvoorbeeld aan de lage frequenties die een contrabas produceert tegenover de hoge van een viool, en hetzelfde geldt respectievelijk voor tuba en trompet. Maar de uitdaging zit hem in het vinden van de juiste wiskundige precisie. Lorentz formuleerde dit namelijk als een wiskundig vraagstuk: zijn de hoge boventonen bij benadering onafhankelijk van de precieze vorm van het trillende object en alleen afhankelijk van het volume of de oppervlakte? Deze vraag is het uitgangspunt van dit verhaal, en daarbij ook van mijn wiskundige vakgebied dat de *spectrale meetkunde* heet.

Bij de lezingen van Lorentz zat in de zaal een jong wiskundige, Hermann Weyl, die dusdanig ijverig was dat hij in februari 1911 zijn wiskundige stelling hierover al bewees [2]. En die stelling beweerde precies wat dat wiskundige probleem als vraagstuk stelde. Namelijk: als je kijkt naar voldoende hoge boventonen dan gedragen die zich grofweg proportioneel met het volume. De intuïtie van de musicus wordt hier gesteund door een wiskundige stelling!

Het werk van Lorentz, Weyl en anderen gaf meteen aanleiding tot een verfijnder wiskundig vraagstuk dat werd gesteld door Mark Kac in 1966 [3]. Zijn artikel met de naam *Kun je de vorm van een trommel horen?* is nog steeds een mijlpaal in het vakgebied.

We weten door het werk van Weyl dus al dat volume of oppervlakte kan worden achterhaald uit het grove gedrag van de hoge boventonen, maar kun je ook objecten helemaal bepalen als je het lijstje trillingsfrequenties ervan weet? Laten we wat voorbeelden bekijken: in figuur 1 staan de eerste 25 frequenties – of boventonen – aangegeven voor trommels van verschillende vormen. Dit is een wiskundige berekening die een bachelorstudent wiskunde kan doen, namelijk het oplossen van de golfvergelijking voor een



Figuur 1: Trommels met verschillende groottes en vormen (A-F) en de trillingsfrequenties bij verschillende groottes en vormen (G-J). **G**: De eerste 25 trillingsfrequenties van twee ronde trommels (A,B) van verschillende doorsnede. **H**: De eerste 25 trillingsfrequenties van een ronde trommel (B) en een vierkante trommel (C) met gelijke oppervlakte. **I**: De eerste 25 trillingsfrequenties van een vierkante trommel (C) en een driehoekige trommel (D; gelijkbenig en rechthoekig) met gelijke oppervlakte. **J**: De eerste 25 identieke trillingsfrequenties van twee verschillende trommels (E,F).

cirkelvormig, vierhoekig of driehoekig membraan waarbij de rand vast wordt gehouden. Dit is dus een *ideale* situatie, waarbij een benadering wordt gevonden van een echt paukenvel, dat natuurlijk ook dikte, bepaalde samenstelling, spanning enzovoort heeft. Maar dat laten we in onze berekeningen buiten beschouwing.

Wat we zien in figuur 1 is dat het volume van het trillende object – in dit geval de oppervlakte van het trillende membraan – kan worden afgeleid uit de hoogte van de parabool in de grafieken: dit is een mooie illustratie van de Stelling van Weyl. Maar als je inzoomt op het lijstje van die 25 frequenties, zie je ook dat je dan het verschil kunt horen tussen een ronde, een vierkante en een driehoekige trommel: de grafieken zijn namelijk allemaal net even anders. Misschien is het niet zo makkelijk te horen, want de verschillen zijn klein, maar wiskundig gezien zijn de lijstjes in grafieken G-I verschillend.

Maar bekijk nu de trommels in figuur 1E en 1F. Die zijn misschien wat exotischer qua vorm maar je kunt nog steeds de golfvergelijking bekijken op het membraan, en dus een lijstje frequenties afleiden. Maar wat zien we nu? De diagrammen met de eerste 25 frequenties zijn voor de linker en de rechter trommel precies hetzelfde (figuur 1J). Dus er zijn hier twee trommels waarvan je het verschil niet kunt horen. Dat betekent dat het allemaal wat subtieler ligt, en dat het antwoord op de vraag van Kac dus *nee* is.

De insteek die ik in mijn vakgebied – de *spectrale meetkunde* dus – neem, combineert de kennis van al de boventonen met eigenschappen hoe het object *lokaal trilt*. We tasten als het ware het trillende trommelvel af, en bepalen de frequenties van een deel van het vel. Samen met die extra informatie is het wél mogelijk de vorm volledig te bepalen. Ik vergelijk het graag met het stemmen van een paukenvel, waarbij je door lokaal het vel te bespelen en te luisteren de juiste spanning opzoekt van dat vel. Zo kunnen we dus wel de vorm bepalen van de trommel, of van welk object er ook maar aan het trillen is. En zo komen we weer terug bij Lorentz, met een wiskundig geformuleerd antwoord hoe je met spectra van frequenties meetkunde kunt doen. En dat ligt dan weer verbazingwekkend dicht bij het gebruik van spectra in de natuur- en sterrenkunde.

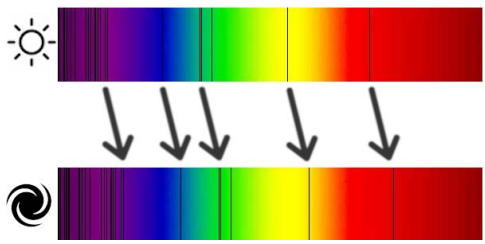


Figuur 2: Bij veel lengtemetingen is de klassieke rolmaat vervangen door een laserstraal.

Spectra in de natuurkunde

Het was natuurlijk ver voor Lorentz al bekend dat het spectrum een cruciale rol had in de waarneming van samenstelling en vorm. Voor het visuele spectrum moeten we terug naar Isaac Newton. Sterker nog, de term spectrum wordt in de natuurkunde door hem geïntroduceerd om aan te geven hoe wit licht is opgebouwd uit licht van verschillende frequenties, iets wat hij al in de 17e eeuw laat zien met behulp van het prisma.

Maar hoe kunnen we nu vormen meten met behulp van spectra? Laat ik dicht bij huis beginnen: het meten van afstanden doen we namelijk zelf vaak ook al niet meer met een klassieke rolmaat. In plaats daarvan gebruiken we het spectrum van laserlicht (figuur 2). En misschien niet in uw huiskamer, maar dan wel in een lab, analyseren we het spectrum van röntgenstraling in bijvoorbeeld een elektronenmi-



Figuur 3: De absorptielijnen van de zon (boven) zijn roodverschoven voor supercluster BAS11 (onder), omdat die met 7% van de lichtsnelheid van ons af beweegt.

croscoop, en als we nog verder inzoomen, zijn ook waarnemingen in een deeltjesversneller zoals in CERN gebaseerd op resonantiespectra. Allemaal met als doel de samenstelling, vorm en eventuele snelheid van een object of deeltje spectraal te bepalen.

In de sterrenkunde spelen spectra ook een cruciale rol, simpelweg omdat metingen nooit ter plaatse in ver gelegen sterrenstelsels kunnen worden gedaan. Echter, door goed te kijken naar het visuele spectrum van bijvoorbeeld een ster of cluster, en in het bijzonder naar de locatie van zogeheten absorptielijnen – kleine donkere lijnen in het spectrum – kunnen we de chemische samenstelling van ver gelegen sterren of clusters bepalen, en bijvoorbeeld hun snelheid uitrekenen (figuur 3). Door dit soort waarnemingen bepalen we de vorm en de kromming van het universum door de objecten die erdoorheen bewegen spectraal te observeren. Dergelijke waarnemingen hebben zelfs tot de schokkende conclusie geleid dat het universum zelf aan het uitdijen is!

Maar we hoeven ons niet te beperken tot het visuele spectrum, ook voor waarnemingen met behulp van radiotelescopen of met infraroodtelescopen gaat hetzelfde op. In het radiospectrum maken we tegenwoordig foto's die de omgeving van een zwart gat in kaart brengen (figuur 4), en in het infrarode spectrum heeft zeer recent de James Webb Ruimtetelescoop de kromming van ruimtetijd wel erg inzichtelijk in een beeld gevat (figuur 5). En daar kunnen zwaartekrachtgolven aan worden toegevoegd: rimpels in de ruimtetijd om ons heen. Het trillingsspectrum dat die golven opleveren zegt ons iets over de vorm van de zwarte gaten of neutronensterren die om elkaar spiraliserend tot een geheel samensmelten (figuur 6).

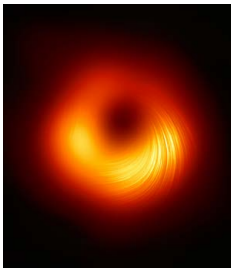
Kortom, eigenlijk zijn alle metingen in de natuurkunde spectraal van aard, zodat dus eigenlijk alle kennis van de fysieke wereld is bepaald door de analyse van spectra. Dit maakt het nog crucialer een wiskundige theorie te hebben die vertelt hoe spectra kunnen worden gebruikt in de meetkunde.

Historische opmaat naar niet-commutatieve meetkunde

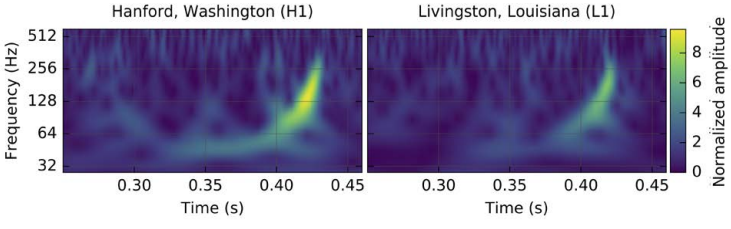
We weten dus dat natuurkundig gezien alle informatie over de vorm van het universum, op kleine en grote schaal, tot ons komt in de vorm van spectra.



Figuur 5: Zwaartekrachtlenseffect zoals geobserveerd met de James Webb Ruimtetelescoop (ingezoomd op het cluster SMACS 0723) naast vergelijkbaar vervormde klokken in Salvador Dali's *La persistència de la memòria* (1931 – waarvan de schilder zelf trouwens beweert dat het niet geïnspireerd is op Einsteins relativiteitstheorie).



Figuur 4: Het superzware zwarte gat M87* gezien door de Event Horizon Telescope (EHT); de lijnen laten de polarisatie van licht in de omgeving van de waarnemingshorizon zien.



Figuur 6: Zwaartekrachtgolven zoals gemeten door LIGO (GW150914): een rimpeling van de ruimtetijd zelf veroorzaakt door het samensmelten van twee zwarte gaten [4].

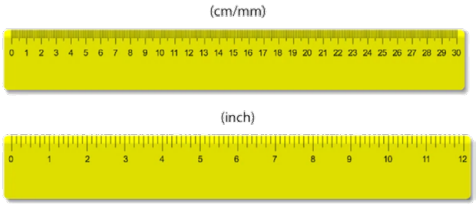
Maar hoe zit dat wiskundig in elkaar? Is er een wiskundig formalisme om meetkunde te doen slechts met behulp van spectra? Zeker als we bedenken dat er verschillende objecten zijn die toch dezelfde trillingsfrequenties hebben, zoals dat laatste paar trommels van daarnet? Het antwoord is natuurlijk *ja*, maar daarvoor moeten we eerst nog even terug naar het begin van de 20e eeuw.

In 1918 introduceerde Hermann Weyl het begrip *ijksymmetrie* [5-8]. Een goed voorbeeld van ijk is de keuze tussen inches of centimeters (figuur 7). Het uitgangspunt van Weyl was dat natuurwetten onveranderd zouden blijven na aanpassen van de schaal, met andere woorden, na het kiezen van een ijk. Deze hypothese maakte het mogelijk om een meetkundige beschrijving te geven van elektromagnetisme, en de symmetrie te gebruiken voor een afleiding van de wet van behoud van lading. Einstein was het echter niet eens met Weyl en reageerde scherp in een addendum van het artikel. Het bezwaar van Einstein was dat zo'n ijksymmetrie geen goede fysische aanname kon zijn, want het zou als gevolg hebben dat de locatie van bijvoorbeeld de absorptielijnen in het spectrum van een element afhankelijk is van de afkomst van dat atoom. Dat is fysisch gezien duidelijk niet het geval!

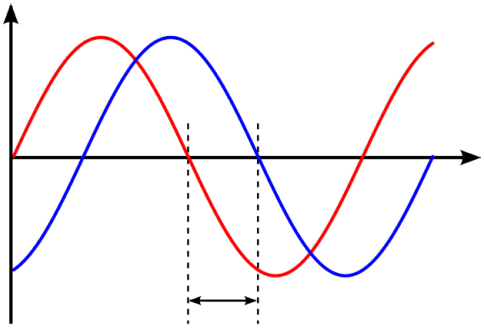
Weyl probeerde het nog te weerleggen in een reactie, maar zonder overtuiging. Echter, een klein decennium later vond zijn idee vruchtbare bodem in de kwantumfysica [9,10]. De ijksymmetrie van Weyl moest worden vervangen door een *fase*-symmetrie. Wiskundig gezien een kleine aanpassing – een factor – maar met grote gevolgen. Helemaal als we terugdenken aan onze spectrale aanpak van meetkunde aan de hand van trillingsfrequenties, dan realiseren we ons dat een faseverschuiving van een trilling de frequentie onveranderd laat (figuur 8). En omdat we onze meetkunde baseren op dat spectrum, krijgt ijksymmetrie zo een nieuwe betekenis waar ongetwijfeld ook Einstein zich in had kunnen vinden.

Weyl omarmde dit idee in 1929 [11] en schreef er zelf over [12]: "… durch die Quantentheorie, glaube ich, können wir mit großer Bestimtheit den Finger auf den Punkt legen, in welchem meine Theorie irrte: die Eichinvarianz verbindet die electromagnetische Potentiale nicht mit den g_{ij} der Gravitation, sondern mit den ψ_q der Materiefeldes. Das konnte ich freilich 1918 nicht wissen! Damals waren diese ψ noch völlig unbekant." [… door de kwantumtheorie, geloof ik, kunnen we met grote zekerheid de vinger leggen op het punt waar mijn theorie niet klopte: de ijksymmetrie verbindt de elektromagnetische potentialen niet met de g_{ij} van de gravitatie maar met de ψ_q van het materieveld. Dat had ik in 1918 natuurlijk niet kunnen weten! In die tijd waren deze ψ nog totaal onbekend.]

Overigens is Weyls afleiding van de wet van behoud van lading nog steeds geldig, en feitelijk een toepassing van de tweede Stelling van Noether [13]. Interessant genoeg publiceerde Emmy Noether haar werk hierover [14] ook in 1918, net als Weyls eerste artikel. Ze bewijst daarin dat er een één-op-één-verband bestaat tussen symmetrieën en behouden grootheden. Toegepast op Weyls ijksymmetrie geeft



Figuur 7: Het kiezen van een ijk: centimeter versus inch.



Figuur 8: Een faseverschuiving laat de trillingsfrequentie van een golf onveranderd.

dit de welbekende wet van behoud van lading. Tegenwoordig staan haar stellingen centraal in de theoretische en mathematische fysica, maar in die tijd was die erkenning ver te zoeken: niet vanwege haar kwaliteiten maar om haar geslacht. Zo werd haar eerste poging tot *Habilitation* afgewezen simpelweg omdat ze geen mannelijke kandidaat was. Er is een bekende anekdote dat Hilbert daarop protesteerde dat hij niet inzag waarom het geslacht van de kandidaat ertoe zou doen; "per slot van rekening was dit een universiteit, geen badhuis!" Zonder direct resultaat, en dus gaf Noether dan maar colleges onder de naam van Hilbert [15].

Niet-abelse ijkvelden

Een grote stap in de ontwikkeling van het principe van ijksymmetrie wordt begin jaren 1950 gezet. Door Yang en Mills [16], en onafhankelijk daarvan door Utiyama [17], werd elektromagnetisme gegeneraliseerd, waarbij zogeheten *niet-abelse* ijkvelden het elektromagnetische veld generaliseerden [8]. In eerste instantie leek dit een theoretische exercitie, maar al snel bleken deze theorieën de bouwstenen van de deeltjesfysica te worden. De niet-abelse ijkvelden bleken de krachtdragers te zijn van de zwakke en sterke kernkrachten, net zoals het elektromagnetische veld kan worden gezien als drager van de elektromagnetische kracht. Welnu, in plaats van een enkele fase zoals in het werk van Weyl, geven niet-abelse ijkvelden aanleiding tot een algemener idee van fase. En hoewel Weyl op dezelfde plek werkte als Yang in die tijd – in Princeton – leek hij niet op de hoogte van deze ontwikkelingen, die hij echter ongetwijfeld zou hebben omarmd als staande op het kruispunt van ijksymmetrie en niet-abelse groepentheorie [6]. Ik heb het zelf altijd als ontzettend intrigerend ervaren dat abstracte wiskunde zoveel te zeggen heeft over hoe de natuur zich gedraagt op de schaal van de elementaire deeltjes. Sterker nog, het was voor mij de aantrekking naar het grensvlak tussen de wis- en natuurkunde.

En we kunnen zelfs nog een stap zetten, en daarmee komen we tot de kern van mijn onderzoeksgebied. De combinatie van het niet-abelse ijkprincipe – en dus deeltjesfysica – met de spectrale aanpak van meetkunde leidt namelijk onvermijdelijk tot *niet-commutatieve meetkunde* (wat dat is zal ik nog uitleggen). De ijksymmetrie van Yang en Mills blijkt namelijk te kunnen worden gerealiseerd als symmetrie van het trillingsspectrum van een niet-commutatieve ruimte: een trillende niet-commutatieve trommel dus. Zo lukt het ons om naast zwaartekracht – een gevolg van de kromming van ruimtetijd, aldus Einstein – ook de elektromagnetische krachten en de kernkrachten meetkundig te beschrijven.

Tijd om terug te keren naar de wiskunde, want hoewel ik het nu gemotiveerd heb vanuit natuurkundig perspectief, is de niet-commutatieve meetkunde een vakgebied dat diep is geworteld in de wiskunde, getuige deze leerstoel. De grondlegger van dit vakgebied is de Franse wiskundige Alain Connes (figuur 9). Hij won in 1982 de Field's Medaille voor zijn classificatie van Von Neumann-algebra's – een concept dat inderdaad teruggaat naar de eerste dagen van de kwantummechanica. Hij werd al snel daarna hoogleraar aan het Collège de France, ruim 60 jaar na Lorentz' Michonis-lezingen aldaar. In de jaren 1980 en 1990 combineerde hij spectrale meetkunde met spectra van mogelijk niet-commuterende coördinaten. Het was precies deze combinatie waarmee hij de oude vraag van Kac bevestigend kon beantwoorden: door 'lokaal' te luisteren naar een trommel, kun je zijn vorm volledig bepalen [18,19]. Het is alsof je langs de rand van de trommels loopt en luistert naar de klank, om op deze manier te ontrafelen wat de globale vorm is van de trommel.

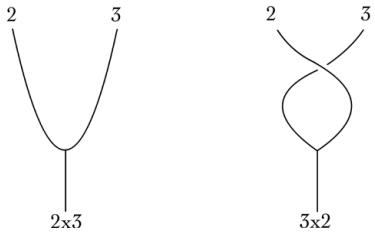


Figuur 9: Alain Connes (r) naast de Slinger van Foucault in het Huygensgebouw, Radboud Universiteit, 2016. Foto Bert Beelen

En deze spectrale aanpak is dus niet alleen toepasbaar op trommels van verschillende vormen, of hoger-dimensionale meetkundige objecten, het gaat ook op voor zogeheten niet-commutatieve ruimtes. Zoals gezegd zorgt dit voor toepassingen in de deeltjesfysica, maar om ervoor te zorgen dat u niet naar huis gaat zonder een klein idee te hebben van wat er dan niet-commutatief is, een voorbeeld.

Als je getallen zoals 2 en 3 met elkaar vermenigvuldigt, maakt de volgorde niet uit: 2×3 is hetzelfde als 3×2. Deze commutatieve algebra leren mijn kinderen al op school, en daar is natuurlijk helemaal niets mis mee. We zouden dit kunnen samenvatten in het diagram van figuur 10. In de meetkunde waar ik me mee bezighoud gelden andere rekenregels, zodat vermenigvuldiging niet per se commutatief is. Een diagrammatische voorstelling van niet commuteren is met behulp van strookjes gekleurd papier, zoals afgebeeld in figuur 11. Als de kenner hier matrixvermenigvuldiging in herkent, is dat volkomen terecht want dat is precies wat ik hier probeer voor te stellen. Samenvattend geldt dus dat onze coördinaten X en Y niet commuteren: $XY \neq YX$.

Natuurkundig gezien stellen de strookjes papier trouwens een ruimte van interne vrijheidsgraden voor – precies de eerder genoemde ijkvrijheidsgraden. Zo stelt rood bijvoorbeeld een elektron voor, terwijl blauw een neutrino is, en het strookje geeft alle mogelijke superposities daarvan weer. Als we coördinaten kiezen die voldoen aan dergelijke rekenregels, is het mogelijk de interne vrijheidsgraden in de meetkunde 'in te bakken'. Kromming van zo'n niet-commutatieve ruimte geeft dan, in het verlengde van Einsteins relativiteitstheorie, aanleiding tot een meetkundige beschrijving van alle vier de fundamentele natuurkrachten: de zwaartekracht, de elektromagnetische kracht, de zwakke en de sterke kernkracht.

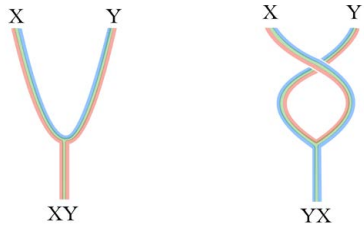


Figuur 10: Op het kruispunt worden de getallen 2 en 3 met elkaar vermenigvuldigd, waarbij in het rechter diagram de volgorde eerst nog wordt omgedraaid. Omdat beide diagrammen gelijk zijn – de draaiing rechts kan eenvoudig ongedaan worden gemaakt zonder het diagram te veranderen – illustreert dit het commuteren van vermenigvuldiging.

Onvolledige trillingsspectra

Vooruitkijkend naar de komende jaren ga ik werken aan een begrip van spectrale meetkunde als er slechts een deel van het spectrum bekend is. Het huidige formalisme van de niet-commutatieve meetkunde gaat namelijk uit van kennis van het volledige spectrum bestaande uit alle trillingsfrequenties. Dat is niet erg realistisch: natuurkundig gezien is het duidelijk dat een volledig trillingsspectrum nooit beschikbaar is. Zo heeft een detector altijd een bepaalde bandbreedte en resolutie. En toch denken we dat we met onze spectroscopie een volledig beeld vormen van de werkelijkheid, inclusief kromming en afstanden in ons eigen universum. Kennelijk benaderen we met onze beperkte kennis van het spectrum toch de continue werkelijkheid. Denk nog eens terug aan de trommel: ook met ons beperkte gehoor lukt het ons prima het verschil in grootte van de trommels te bepalen, zelfs als het gehoorbereik met het bereiken van een hogere leeftijd wat is afgenomen.

Ik wil onderzoeken hoe de wiskunde hierachter in elkaar steekt: kunnen we bewijzen dat we met de kennis van een deel van het spectrum kunnen convergeren naar de oorspronkelijke meetkundige vorm? In hoeverre is meetkunde op deze manier een emergent verschijnsel, voortkomend uit een eindig



Figuur 11: Links geeft duidelijk een ander resultaat dan rechts, dus is deze bewerking niet-commutatief.

aantal trillingen? Kunnen we spreken van meetkunde op een bepaalde schaal gezien, of met een bepaalde resolutie gemeten?

Referenties

1. Lorentz HA. **1910**. *Alte und neue Fragen der Physik*. Phys Z 11:205-257.
2. Weyl H. **1912**. *Das asymptotische Verteilungsgesetz der Eigenwerte linearer partieller Differentialgleichungen (mit einer Anwendung auf die Theorie der Hohlraumstrahlung)*. Math Ann 71:441-79.
3. Kac M. **1966**. *Can one hear the shape of a drum?* Am Math Mon 73(4 part 2):1-23.
4. Abbott BP, et al. **2016**. *Observation of gravitational waves from a binary black hole merger*. Phys Rev Lett 116(6):061102.
5. Weyl H. **1918**. *Gravitation und Elektrizität*. Sitzungsber K Preuss Akad Wiss 465-480.
6. Yang CN. **1986**. *Hermann Weyl's contribution to physics*. In: *Hermann Weyl 1885-1985*. Berlin: Springer Verlag. p. 7-21.
7. Straumann N. **2009**. *Hermann Weyl and the early history of gauge theories.* In: *Symmetries in algebra and number theory (SANT)*. Göttingen: Universitätsverlag Göttingen. p. 173-189.
8. O'Raifeartaigh L, red. **1997**. *The dawning of gauge theory. Princeton Series in Physics*. Princeton: Princeton University Press.
9. Fock V. **1926**. *Über die invariante Form der Wellen- und der Bewegungsgleichungen für einen geladenen Massenpunkt*. Z Phys 39:226-232.
10. London F. **1927**. *Quantummechanische Deutung der Theorie von Weyl*. Z Phys 42:375-389.
11. Weyl H. **1929**. *Gravitation and the Electron*. PNAS 15:323-334.
12. Brading KA. **2002**. *Which symmetry? Noether, Weyl, and conservation of electric charge*. Stud Hist Philos Sci B: Stud Hist Philos Mod Phys 33(1):3-22.
13. Weyl H. **1951**. *50 Jahre Relativitätstheorie*. Naturwissenschaften 38:73-83.
14. Noether E. **1918**. *Invariante Variationsprobleme*. Nachr Ges Wiss Gött 235-257.
15. Weyl H. **1935**. *Emmy Noether 1882-1935*. Scr Math 3:201-220.
16. Yang CN, Mills RL. **1954**. *Conservation of isotopic spin and isotopic gauge invariance*. Phys Rev 96: 191-195.
17. Utiyama R. **1956**. *Invariant theoretical interpretation of interaction*. Phys Rev 101:1597.
18. Connes A. **1996**. *Gravity coupled with matter and the foundation of noncommutative geometry*. Commun Math Phys 182:155-176.
19. Connes A. **2013**. *On the spectral characterization of manifolds*. J Noncommut Geom 7(1):1-82.

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:

De QR-code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.
Geen QR-scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Suijlekom" in op de zoekbalk.

1.12 Asteroseismologie: daar zit muziek in!

Prof. dr. C.C. (Conny) Aerts
Instituut voor Sterrenkunde, KU Leuven, België
Departement Astrofysica, Radboud Universiteit Nijmegen
Max-Planck-Institut für Astronomie, Heidelberg, Duitsland
fys.kuleuven.be/ster/staff/conny-aerts

– Lezing gehouden op 16 maart 2026 voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage.
– Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Samenvatting van de lezing
Het leven van sterren wordt gedirigeerd door de fysica en de chemie diep in het hart van deze hete draaiende gasbollen. Nadat we eerst de basisprincipes van asteroseismologie op een toegankelijke manier uitgelegd hebben, bespreken we hoe sterbevingen sinds een 20-tal jaar gedetecteerd kunnen worden met ruimtemissies. We laten het publiek even meeluisteren naar 'sterrenmuziek' en gaan vervolgens op weg als asteroseismoloog.

Onze bedoeling is de grootte, de massa en de leeftijd van sterren met ongeziene precisie te bepalen. Wij gebruiken vervolgens deze vernieuwde kennis om de interne draaiing en het magneetveld van het gas diep in de ster te ontrafelen. We eindigen met een blik op de toekomst van de asteroseismologie en lichten de plannen van het Europees Ruimteagentschap ESA toe.

Co-auteur van deze schriftelijke weergave is Rose Stanley, KU Leuven, België.

Sterren zijn de maakindustrie van het heelal
Al vele generaties mensen bewonderen de mooie sterrenhemel. Voor velen bieden de sterren inspiratie, bijvoorbeeld voor het schrijven van poëzie, het maken van schilderijen of het nemen van nachtelijke foto's. Ondertussen weten we dat die kleine lichtpuntjes aan de hemel in werkelijkheid grote roterende hete gasbollen zijn die bijeengehouden worden door de gravitatiekracht. Aan hun oppervlak zijn de sterren typisch een paar duizend graden heet maar diep in hun inwendige is het stergas miljoenen graden. Omdat het gas binnenin een ster zo heet is en de dichtheid erg groot, heerst er een hoge gasdruk en kan er in een deelgebied (de sterkern genoemd) kernfusie plaatsvinden. Voor jonge sterren wordt daarbij waterstof samengesmolten tot helium en komt er kernenergie vrij onder de vorm van fotonen. Die zogenaamde lichtdeeltjes verplaatsen zich vanuit de kernreactor naar de buitenste lagen van de ster en vliegen dan de ruimte in, waardoor de sterren stralen. Het is dankzij deze energiebron binnenin de zon dat het leven op aarde is kunnen ontstaan.

Zware sterren, typisch geboren met meer dan acht keer de massa van de zon, maken dankzij kernfusie tijdens hun relatief korte leven vele materialen aan, van helium tot ijzer. Zij worden typisch slechts enkele honderden miljoenen jaren oud en sterven dan in een gewelddadige explosie – een supernova – om na die knal te eindigen als neutronenster of zwart gat. Bij die explosie vliegen alle aangemaakte materialen de ruimte in, zodat de omgeving verrijkt wordt met metalen. Sterren zoals de zon leven miljarden jaren en sterven een zachte dood. Daarbij blazen ze vooral koolstof de ruimte in en eindigen ze als een zogeheten witte dwerg. Dat is een opeengepakte bal ter grootte van de aarde, bestaande uit koolstof en zuurstof onder hoge druk. De zon zal dus eindigen als een gigantische diamanten bal zo groot – of beter zo klein – als onze planeet.

Hoewel we de evolutie en dood van sterren redelijk goed begrijpen, blijven veel details van het sterleven

onbekend en zijn de stermodellen die we gebruiken in vele takken van de astrofysica onzeker. Dat komt omdat we enkel de fotonen die de sterren aan hun buitenkant de ruimte insturen, rechtstreeks kunnen opmeten. Maar het leven van de ster wordt bepaald door de fysische fenomenen die zich diep in en rond haar kern afspelen. Dat sterinwendige blijft helaas verscholen voor ons omdat het stergas te opaak is: we kunnen er niet doorheen kijken met telescopen. Precies een eeuw geleden stelde professor Arthur Eddington van de Universiteit van Cambridge in zijn bekende boek *The Internal Constitution of the Stars* op een ietwat frustrerende toon zich de vraag "What appliance can pierce through the outer layers of a star and test the conditions within?" Een eeuw later blijkt asteroseismologie het antwoord te bieden.

Sterren als muziekinstrumenten

De aarde beeft geregeld. Zulke aardbevingen zijn lokale fenomenen. Het zijn gedempte lokale trillingen van onze planeet waarbij het oppervlak – de verharde bodem of het water – op en neer beweegt. Door deze lokale oscillaties van het aardoppervlak ontstaan golven die zich doorheen onze planeet voortplanten. Deze golven en hun karakteristieken kunnen we opmeten met een seismograaf. Zo bestuderen geofysici hoe de golven zich doorheen de verschillende lagen diep binnenin onze planeet voortplanten. Het golfgedrag hangt volledig af van de fysische omstandigheden en de chemische samenstelling van de lagen binnenin de aarde. Geofysici kunnen op die manier dankzij aardbevingen afleiden welke materialen er voorkomen binnenin de aarde en wat de lokale omstandigheden zijn diep in onze planeet, zoals druk, dichtheid en temperatuur. Die kennis kan vergaard worden zonder een 'lokale' meting te kunnen doen diep in onze planeet. Met andere woorden, de golven opgewekt door aardbevingen laten toe het onzichtbare te 'meten'.

Hoewel de sterren bestaan uit gas, ondervinden ze ook bevingen. Het gaat hier echter om globale periodieke oscillaties die de ganse gasbol op een ingewikkelde manier op en neer doen bewegen. Ook de steroscillaties creëren golven en vermits het medium een gas is, gaat het daarbij om geluidsgolven die zich doorheen de ster voortplanten. Sterren zijn daarom gigantische muziekinstrumenten: ze zitten vol geluid.

Helaas kunnen we de geluidsgolven binnenin de sterren niet rechtstreeks horen, omdat het luchtledig is tussen ons en de sterren en geluid kan zich niet voortplanten in het luchtledige. Het geluid zit dus opgesloten binnenin de sterren. Er is echter een handige manier om de frequentie van de geluidsgolven op te meten. Door de op-en-neergaande bewegingen van het gas verandert de helderheid van de ster een klein beetje. Dat komt omdat bij indrukking de gasdeeltjes aan het oppervlak ietwat heter worden en tegelijk worden de gasdeeltjes die opwaarts geduwd worden wat kouder. De op-en-neergaande bewegingen door de steroscillaties gebeuren volgens een welbepaald wiskundig patroon, bestaande uit een samenspel van zogenaamde oppervlaktebolfuncties die welbekend zijn in de wiskunde. Dat komt omdat elke van de actieve oscillaties een kleine verstoring van een sferische bol teweegbrengt. Het samenspel van die vele oscillaties levert kleine temperatuurschommelingen op en deze doen de helderheid van de ster veranderen – typisch met een verschil tussen één op duizend (promille) tot één op een miljoen (parts per million, ppm).

Als we deze helderheidsvariaties lang en nauwkeurig genoeg kunnen opmeten, laat dit toe de frequenties van de actieve geluidsgolven in de ster te achterhalen, want de helderheid verandert evenzeer volgens deze golffrequenties. Dat is precies wat asteroseismologen doen. Zij zijn als het ware geluidsexperten: ze ontrafelen de sterrenmuziek. Daartoe gebruiken ze lichtkrommen van sterren die zijn opgemeten met ruimtemissies. Sinds 2006 kunnen asteroseismologen gebruikmaken van wetenschappelijke missies die speciaal ontworpen zijn om variaties in de lichtkrommen van sterren gedurende maanden tot jaren op te meten met een precisie van ppm. Eén zulke lichtkromme wordt getoond in figuur 1.

Revolutionaire asteroseismologie vanuit de ruimte

Het jarenlang en ononderbroken opmeten van de lichtkrommen van duizenden sterren met een preci-

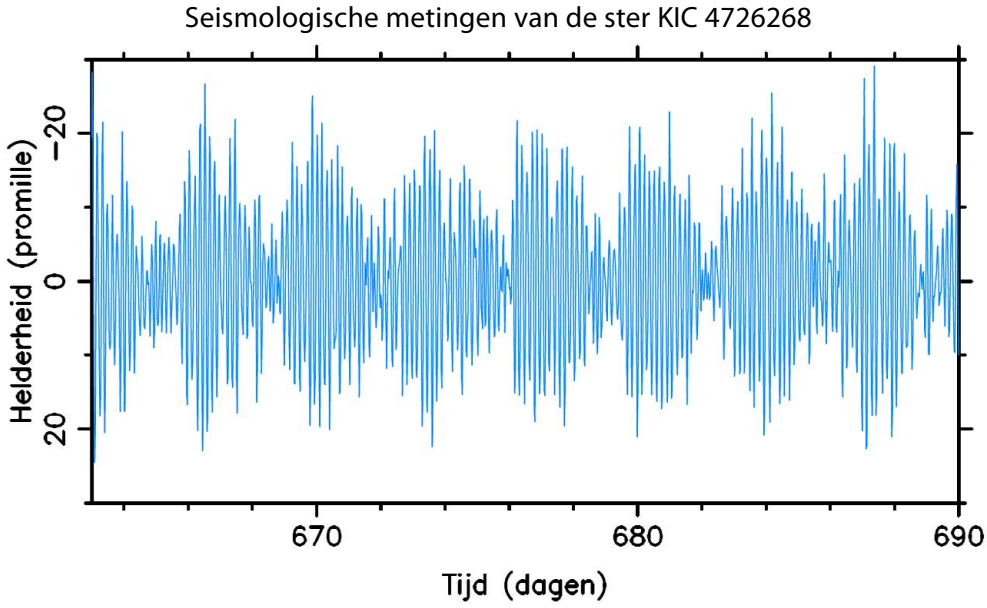
sie beter dan een promille (zoals in figuur 1) kan niet gebeuren met telescopen hier op aarde. De turbulentie in de aardatmosfeer maakt zulke precisie onmogelijk en bovendien worden de metingen telkens overdag onderbroken. Daarom is het vakgebied van de asteroseismologie – de seismologische studie van sterren – pas goed op gang kunnen komen toen ruimtetelescopen met gevoelige detectoren operationeel werden.

Met de lancering van de Frans-Europese satelliet CoRoT in 2006 lanceerde ook dit nieuwe onderzoeksdomein binnen de sterrenkunde. Al snel volgde de NASA-Kepler-missie in 2009. Deze ruimtetelescoop leverde tot nu toe de beste 4 jaar lange lichtkrommen voor ruwweg 200.000 sterren aan de noordelijke sterrenhemel. Momenteel opereert de NASA-TESS-missie. Zij verzamelt lichtkrommen van kortere duur – typisch 26 opeenvolgende dagen per 2 jaar – voor miljoenen sterren verspreid over de ganse hemel. Deze drie ruimtemissies maken asteroseismologie mogelijk voor een ongezien aantal sterren, daar waar we dit tot 20 jaar geleden met grondtelescopen enkel konden toepassen op de zon en een handvol heldere zonachtige sterren en witte dwergen.

Wat levert de sterrenmuziek op?

Uit lichtkrommen zoals er eentje getoond wordt in figuur 1, halen asteroseismologen de frequenties van de golven die door de bevingen opgewekt worden in de ster. Dat doen ze met een welgekende wiskundige techniek die ook veel gebruikt wordt in de ingenieurswetenschappen, namelijk fourieranalyse. Deze methode laat toe de lichtkromme om te vormen tot een spectrum en de frequenties erin te ontrafelen.

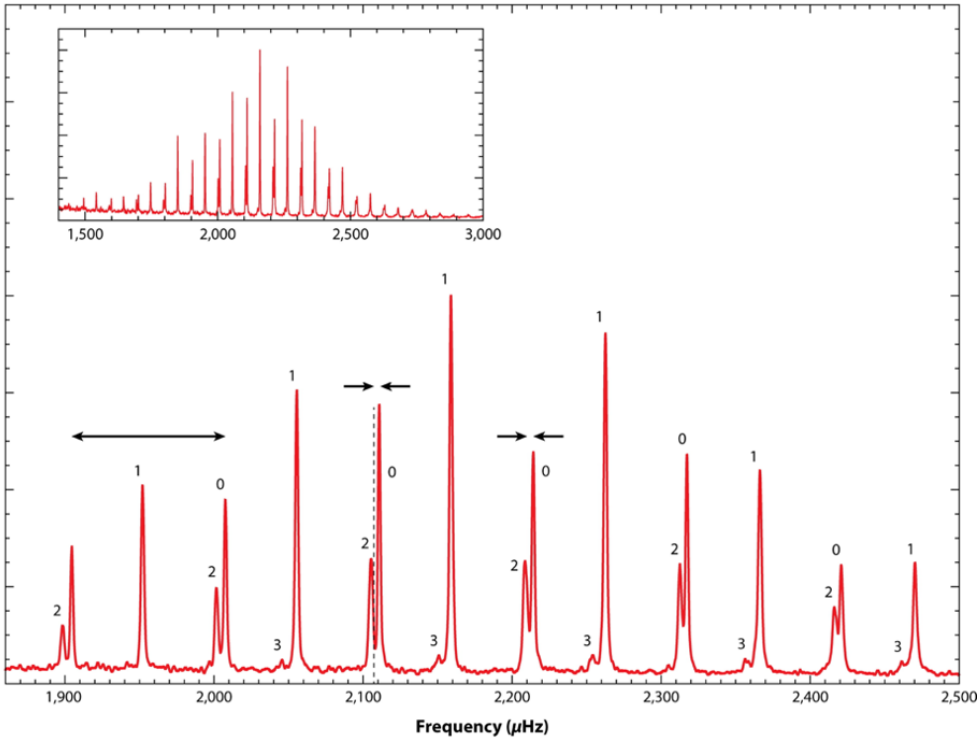
Figuur 2 toont het oscillatiespectrum van de ster 16 Cygni. Aan haar oppervlak ziet deze ster eruit als een kopie van de zon. Een asteroseismoloog weet echter meteen beter, want de sterkste geluidsgolf (een dipoolmodus aangeduid met 1 in de grafiek) geeft onmiddellijk de grootte van de ster weer. De zon vertoont haar sterkste geluidsgolf bij 3000 μHz, wat overeenkomt met een periode van ongeveer 5 minuten. Voor 16 Cygni zien we dat de sterkste golf een frequentie van ongeveer 2150 μHz heeft. Dat is lager



Figuur 1: Een stukje uit de 4 jaar lange lichtkromme van een ster opgemeten door de NASA-Kepler-ruimtetelescoop. We zien de helderheid van de ster periodiek veranderen door haar oscillaties. Deze periodieke variaties verklappen de frequenties van de geluidsgolven die zich doorheen het stergas voortplanten.

dan voor de zon en komt overeen met een ietwat langere periode. Dit betekent dat de sterkste geluidsgolf in 16 Cygni er wat langer over doet om zich doorheen de ster te verplaatsen, dus 16 Cygni is groter dan de zon. Hoewel 16 Cygni slechts een lichtpuntje aan de hemel is, verklapt asteroseismologie via figuur 2 meteen dat zij een straal heeft die zowat 3000/2150 keer zo groot is als de straal van de zon.

Verder duidt de grote pijl in figuur 2 de grote frequentieseparatie aan – dat is het verschil tussen de frequenties van de radiale oscillaties (aangeduid met 0 in de grafiek) met opeenvolgende boventonen – een maat voor de dichtheid doorheen de ster. Vermits we ondertussen de straal van 16 Cygni al kennen uit de dominante geluidsgolf, kennen we dan ook meteen haar massa uit de opgemeten grote frequentieseparatie. Ten slotte vinden we de leeftijd van de ster uit de kleine frequentieseparatie aangeduid tussen de twee kleine pijltjes in figuur 2. Die waarde staat voor het frequentieverschil tussen radiale en quadrupolaire oscillaties en wordt bepaald door de grootte van de heliumbal die ondertussen gevormd is door kernfusie in de sterkern. Immers, de geluidsgolven 'voelen' dat daar ter plekke de chemische samenstelling van het stergas verandert van waterstof in helium omdat dit een verandering teweegbrengt in de geluidssnelheid van het gas. De kleine frequentieseparatie is dus een rechtstreekse maat voor de duurtijd dat de kernfusie al aan de gang is, met andere woorden de leeftijd van de ster. Voor de zon komt de helioseismologische leeftijdsschatting



Figuur 2: Frequentiespectrum van de ster 16 Cygni. De aangeduide frequenties staan voor radiale (0), dipolaire (1) en quadrupolaire (2) oscillaties. De frequentie van de sterkste geluidsgolf geeft de straal van de ster. De grote pijl geeft de grote frequentieseparatie weer. Deze is een maat voor de dichtheid doorheen de ster en laat toe de massa af te leiden wanneer de straal gekend is. De twee kleine pijltjes duiden de kleine frequentieseparatie aan; dit is een maat voor de leeftijd van de ster.

Figuur overgenomen uit Chaplin & Miglio 2013

overeen met haar leeftijd op basis van meteorieten, met een relatieve nauwkeurigheid beter dan 1%.

Zo laat asteroseismologie toe om straal, massa en leeftijd van een ster te bepalen met precisies van respectievelijk 1%, 2% en 20%. Geen enkele andere methode bereikt zulke nauwkeurigheden voor deze parameters voor geïsoleerde sterren in de Melkweg. Met name de leeftijdsbepaling is een unieke capaciteit van asteroseismologie en is van groot belang voor exoplanetenonderzoek en de zoektocht naar buitenaards leven. Planeten hebben immers tot in goede benadering dezelfde leeftijd als hun moederster. Terwijl er geen enkele methode bestaat om de leeftijden van exoplaneten te bepalen, brengt asteroseismologie van de moederster hier redding voor een van de belangrijkste planeetparameters in de zoektocht naar leven elders in het heelal.

Rotatie en chemische vermenging

Tot nu toe hebben we de sterren behandeld als gasbollen, maar in werkelijkheid draait het gas rondom een as. Voor sterren zoals de zon mogen we de rotatie verwaarlozen bij de interpretatie van de oscillaties, omdat deze pijlsnel gebeuren ten opzicht van de rotatie (ongeveer 5 minuten tegenover ongeveer 26 dagen, wat de rotatieperiode aan het oppervlak van de zon is). De voortplanting van de golven binnenin het gas van een snel roterende ster wordt echter wel degelijk beïnvloed door de rotatie. Dat gebeurt net zoals de frequenties van muziek verschuiven wanneer de muzikant zou ronddraaien ten opzichte van het publiek. Door de draaiing van het stergas verschuiven de frequenties van de geluidsgolven ook ietwat. Hoe groot die verschuiving is, hangt af van de waarde van de rotatiefrequentie binnenin de ster. Voor de zon en 16 Cygni zijn die verschuivingen zeer klein, van de orde van nHz. Maar voor snel roterende sterren worden de oscillatiefrequenties aanzienlijk verschoven, vooral in de gaslagen die het snelst ronddraaien.

Dit principe laat ons toe om de rotatie binnenin een ster af te leiden. Asteroseismologie is de enige methode die zulke metingen kan leveren. Dat heeft een tiental jaar geleden grote verrassingen gebracht. Een samenvatting is te zien in figuur 3. Zo bleek de kernrotatie van rode reuzensterren 10 tot 100 keer trager dan wat gangbare stermodellen voorspelden, terwijl de rotatie van jonge zware grote sterren heel snel kan zijn, tot tientallen μHz. Dat is een aanzienlijke fractie of zelfs hoger dan hun oscillatiefrequenties, die typisch tussen enkele en honderden μHz bedragen. Dit bracht aan het licht dat transport van angulair moment vanuit de sterkern naar het steroppervlak toe veel efficiënter gebeurt dan gedacht en gaf aanleiding tot nieuwe stermodellen die moeten voldoen aan de asteroseismologische metingen.

De nieuwe informatie over de interne rotatie in figuur 3 heeft ook andere implicaties, met name voor leeftijdsbepaling. Zoals we goed weten uit vloeistofdynamica, vermengen vloeistoffen veel efficiënter wanneer er draaiing aangebracht wordt (denk aan koffie vermengen met melk door het gebruik van een lepeltje). Vermits de interne sterrotatie anders gebeurt dan gedacht tot 2012, is ook de vermenging van de gasbestanddelen binnen de sterren anders. Door de sterkere koppeling tussen de sterkern en de gaslagen errond, komt er meer waterstof de kernfusiereactor binnen en kunnen de sterren langer leven. De leeftijdsschatting is om die reden minder nauwkeurig (20%) dan voor straal (1%) en massa (2%). Die 20% nauwkeurigheid is echter nog steeds veel beter dan de leeftijd bekomen met andere methodes, die trouwens volledig gebaseerd zijn op theoretische stermodellen in plaats van metingen van sterbevingen. Betere stermodellen geven hoe dan ook betere leeftijdsschattingen voor de sterren waarop we geen asteroseismologie zelf kunnen toepassen – hetzij door het ontbreken van geschikte metingen, hetzij omdat ze geen oscillaties vertonen. Op die manier propageert de invloed van asteroseismologie in alle takken van de astrofysica die steunen op stermodellen.

Op naar interne magneetvelden en getijden

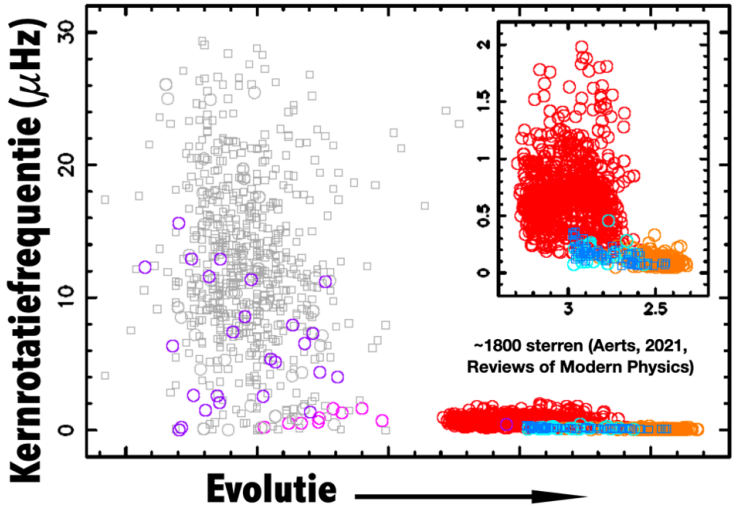
Naast rotatie is het stergas mogelijk ook onderhevig aan interne magneetvelden. Uit rechtstreekse metingen van donkere vlekken op steroppervlakken of van vlammen weten we dat sterren magnetisch actief kunnen zijn aan hun oppervlak, zoals dat ook het geval is voor de zon. Echter, kennis over magneetvelden

die verstopt zitten in de sterkernen is er nauwelijks. Sinds 2022 heeft asteroseismologie ook aanleiding gegeven tot het opmeten van de frequentieverschuivingen door zulk intern magnetisme. Dat is een veel kleiner effect dan de frequentieverschuivingen door rotatie en vraagt daarom analyses en interpretaties met meer diepgang. We zijn momenteel nog niet in staat om een figuur zoals figuur 3 te maken voor de opgemeten karakteristieken van interne magneetvelden maar dat onderzoek is volop aan de gang sinds enkele jaren.

Een ander fenomeen wat we nog in rekening moeten brengen is de invloed van getijdenkrachten opgewekt door een begeleider – dat kan een andere ster zijn of exoplaneten. Getijdenkrachten geven aanleiding tot 'gedwongen oscillaties' die gebeuren met veelvouden van de omloopfrequentie. Dat maakt het patroon in de lichtkrommen ingewikkelder dan voor het voorbeeld in figuur 1, maar betekent ook een rijkdom aan extra informatie. Getijdenasteroseismologie staat nog in de kinderschoenen maar ook hieraan wordt hard gewerkt door het inbrengen van de orbitale dynamica in de wiskundige beschrijving van de steroscillaties.

De PLATO-ruimtemissie

Op observationeel vlak wordt een volgende grote stap gezet door het Europees ruimteagenschap ESA. Haar Medium 3-missie in het Cosmic Vision-programma die momenteel in opbouw is heet PLATO, wat staat voor PLAnetary Transits and Oscillations of stars (esa.int/Science_Exploration/Space_Science/Plato). PLATO bestaat uit 26 telescopen gemonteerd op één platform (figuur 4) en bevindt zich momenteel voor de finale testfase in de cleanroom van ESA in Noordwijk. De satelliet is ontworpen om kleine exoplaneten zoals de aarde te gaan zoeken rondom sterren zoals de zon, terwijl tegelijk de oscillaties van de moederster opgemeten zullen worden. PLATO zal 2 jaar lange ononderbroken lichtkrommen opmeten met ppm-precisie voor honderdduizenden sterren in het zuidelijk halfrond. Een van de hoofddoelen is leeftijdsbepaling van exoplanetensystemen via aste-



Figuur 3: Kernrotatiefrequentie voor ongeveer 1800 evoluerende sterren van verschillende leeftijd en geboortemassa (grijs: jonge sterren van 1,3 tot 2 zonsmassa's; paars: jonge sterren van 3 tot 8 zonsmassa's; roze: zonachtige sterren wiens waterstof in de sterkern bijna allemaal omgezet werd naar helium; rood: rode reuzensterren met kernfusie van waterstof naar helium in een schil rondom de heliumkern; blauw/cyaan/oranje: sterren met kernfusie van helium naar koolstof). Tot 2012 was dit diagram leeg want we hadden geen enkele meting van interne sterrotatie in deze evolutiefasen, zelfs niet voor de zon.



Figuur 4: ESA's PLATO-ruimtemissie bestaat uit 26 individuele telescopen gemonteerd op één platform. PLATO zal tegelijkertijd honderdduizenden sterren ononderbroken observeren met ppm-precisie gedurende minstens 2 jaren.
Figuur: ESA

roseismologie van de moedersterren met een precisie beter dan 10%, als invoer voor nieuwe planeetmodellen om de bewoonbaarheid en het ontstaan van leven te voorspellen. De lancering staat momenteel gepland voor maart 2027. Fingers crossed!

We zijn precies een eeuw na Eddingtons mijmeringen hoe we ooit zouden kunnen doordringen tot de interne fysica van sterren. Het antwoord is ondertussen duidelijk: asteroseismologie en de muziek van de sterren.

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:

De QR-code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.
Geen QR-scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Aerts" in op de zoekbalk.

Literatuur

- Aerts C, Christensen-Dalsgaard J, Kurtz DW. **2010**. *Asteroseismology*. Heidelberg: Springer-Verlag. link.springer.com/book/10.1007/978-1-4020-5803-5.
- Chaplin WJ, Miglio A. **2013**. *Asteroseismology of solar-type and red-giant stars*. Annu Rev Astron Astrophys 51:353-392. annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-astro-082812-140938.
- Aerts C. **2021**. *Probing the interior physics of stars through asteroseismology*. Rev Mod Phys 93: 015001. arxiv.org/pdf/1912.12300.
- Aerts C, Tkachenko A. **2024**. *Asteroseismic modelling of fast rotators and its opportunities for astrophysics*. Astron Astrophys 692:R1. aanda.org/articles/aa/pdf/2024/12/aa48575-23.pdf.
- Aerts C. Selected Outreach Events and Products, onderdeel van fys.kuleuven.be/ster/staff/conny-aerts.

- - -

1.13 Gezondheid, biodiversiteit en geluid: een akoestisch perspectief op een urbane wereld

Prof. dr. H.W. (Hans) Slabbekoorn
Instituut Biologie Leiden, Universiteit Leiden
universiteitleiden.nl/medewerkers/hans-slabbekoorn

– Lezing gehouden op 30 maart 2026 voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage.
– Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Samenvatting van de lezing
Mens en dier leven in dezelfde wereld, een wereld waarin de natuur teruggedrongen wordt en de omgeving op meerdere manieren wordt vervuild, en waarin zich onder andere een akoestische klimaatverandering afspeelt. Door problemen met onze eigen gezondheid en de achteruitgang in biodiversiteit als één samenhangend gezondheidsprobleem te zien, is er misschien een toekomst om meer actie te ondernemen voor een gezondere omgeving. Informatie en inzicht spelen daarbij altijd een verbindende rol. De functie en evolutie van akoestische signalen en de exploitatie van omgevingsgeluid is te begrijpen door kennis over de natuurkundige basis van productie, propagatie en perceptie van geluid. Het is bijvoorbeeld aangetoond dat vogels niet fluiten wanneer ze zingen: de bron van hun geluid is namelijk geen luchtwerveling, maar een membraan. Een flat blokkeert geluid, terwijl een straat zonder vegetatie juist zorgt dat lawaai over grotere afstand te horen is. Maskering door verkeerslawaai van lage frequenties laat stadsvogels over de hele wereld hogere tonen zingen dan ze zouden doen zonder ons. Minder lawaai en meer vogelzang is goed voor onze mentale en fysieke gezondheid. De wereld is altijd al vol geluid geweest, maar relatief recent zorgt de mens voor veel nieuwe geluiden, met ernstige gevolgen voor onze gezondheid en de biodiversiteit om ons heen. Het mag daarom iets stiller zijn – en laten we het groen en blauw in de stad inrichten voor een gezondere leefomgeving voor mens en dier.

Gezondheid van mensen, dieren en omgeving

De gezondheid van mensen en dieren wordt beïnvloed door dezelfde leefomgeving. Meer groen en water in de stad hebben een positieve uitwerking op fysieke en mentale gezondheid van mensen én op de diversiteit en dichtheid aan planten en dieren. Slechte kwaliteit van de lucht door fijnstof, negatieve effecten van kunstmatig licht in de nacht, en lawaai van verkeer en andere gemotoriseerde activiteiten zijn slecht voor mensen en dieren. De onderlinge samenhang van gezonde mensen, een hoge diversiteit aan planten en dieren, en een niet-vervuilde omgeving zorgt voor een gezamenlijk belang dat mogelijkheden zou moeten opleveren voor behoud van natuur en verbetering van de leefomgeving (figuur 1). Biodiversiteit gaat echter achteruit in de stad en daarbuiten. Om dat tegen te gaan is maatschappelijk draagvlak nodig. Een groot probleem daarbij is dat ervaring met en waardering voor biodiversiteit ook hard achteruitgaan, met gevolgen voor nationaal en gemeentelijk beleid. Minder draagvlak onder inwoners betekent minder prioriteit in de vele afwegingen die beleidsmakers moeten maken, wat op termijn leidt tot verminderde kwaliteit van natuur. Wellicht zijn er meer mensen te overtuigen om in een beter milieu te investeren als er meer bekendheid wordt gegeven aan het feit dat veel groen en water in de stad niet alleen goed is voor dieren maar ook voor mensen. En dat werkt elkaar versterkend: een gezonde omgeving is goed voor mensen en voor hoge biodiversiteit, en die biodiversiteit zorgt weer voor fijne parken en tuinen en daarmee meer vogelzang en woonplezier.

Het leefmilieu en de daarbij behorende biodiversiteit zijn niet een ééndimensionaal fenomeen. De mensen die werken met en beslissen over stadsgroen worden vaak geconfronteerd met complexe afwegingen die kennis vragen uit meerdere disciplines en gemeentelijke beleidsdossiers. Vaak vinden grootschalige ruimtelijke ingrepen niet plaats met een focus op biodiversiteit, maar zijn ingrepen bijvoorbeeld nodig voor

huizenbouw, veiligheid op straat, waterafvoer, of voor verbetering van infrastructuur. Er zijn daarom, naast de achteruitgang in de waardering voor natuur, nog twee uitdagingen voor biodiversiteitsherstel. De eerste is dat het interdisciplinaire karakter van de complexiteit van natuurherstel versus andere maatschappelijke problemen vraagt om kennis uit meerdere disciplines en om interdisciplinaire integratie. Ten tweede, als de nodige kennis aanwezig is, dient er ook voldoende vermogen aanwezig te zijn om te communiceren en begrip te hebben voor elkaars kennis. Betrokkenen bij bescherming en herstel hebben vaak een verschillende achtergrond in praktische en theoretische scholing. In het onderwijs worden scholieren en studenten van de verschillende opleidingen vaak weinig of niet met elkaar in contact gebracht, waardoor het vermogen tot communicatie en het nodige begrip kunnen ontbreken zodat soms goedbedoelde maatregelen onvoldoende op elkaar worden afgestemd. Meer aandacht voor communicatie in het onderwijs zou dit kunnen verbeteren met oefening in samenwerking tussen scholieren van praktische en theoretische opleidingen.



Figuur 1: Het is belangrijk om ons bewust te zijn van het feit dat er één gezondheid is wanneer het over gemeentelijk of landelijk beleid gaat. Een gezonde leefomgeving, een gezonde stand van de biodiversiteit en een goede volksgezondheid zijn aan elkaar gekoppeld. Ieder is positief op zich en heeft een positieve invloed op de ander. Maatregelen voor een groene en niet-vervuilde omgeving komen daarmee ten goede aan een betere mentale en fysieke gezondheid van mensen en een meer diverse aanwezigheid van dieren en planten.
Foto's: mensen op straat – ANP archief; koolmees – Herman Berkhoudt; omgeving – platform.groenkapitaal.nl

Vogelzang: geluidsmonitor van een gezonde omgeving

Vogels vormen een attractief deel van de biodiversiteit in steden, en met name melodieuze vogelzang wordt door veel mensen als prettig en ontspannend ervaren. Het aantrekkelijke aan vogels is dat ze in grote kleurrijke diversiteit voorkomen en ook vaak goed zichtbaar zijn wanneer ze in stedelijke omgeving voedsel zoeken of broedactiviteiten hebben, in struiken in de tuin of in speciaal daarvoor aangebrachte nestkasten. Iedere soort zingt zijn eigen soortspecifieke zang en de niet-migrerende soorten, zoals koolmezen, roodborsten en merels, doen dat al heel vroeg in het jaar op nog winterse dagen (figuur 2). Ze zijn vooral actief in de vroege morgen en ook wel aan het eind van de dag. In de loop van maart, april, mei, komen er steeds meer zingende soorten bij, wanneer trekvogels zoals de tjiftjaf, de zwartkop en de nachtegaal terugkeren uit zuidelijke regio's van Europa en Afrika. Dezelfde vogels keren vaak weer terug naar precies hetzelfde plekje als het jaar ervoor – als ze de lange reis overleefd hebben. Het territorium wordt door de mannen met de zang verkondigd en verdedigd tegen mannelijke soortgenoten. De vrouwen die later terugkeren worden door dat vocale geweld aangetrokken en maken deels op akoestische gronden hun keuze voor de beste partner. Vrouwelijke vogels zingen niet of minder in onze gematigde streken, met uitzondering van de roodborst. Vrouwelijke roodborsten houden er winterterritoria op na en gaan voor een deel van het jaar vocaal de strijd aan met hun partners en buurvogels.

Het gaat ook redelijk goed met de vogeldiversiteit in de stad, in tegenstelling tot de insectendiversiteit in de stad, of de vogeldiversiteit op het platteland en in duin- en heidegebieden. Er zijn allerlei verklaringen waarom het slecht gaat met biodiversiteit, zoals het verdwijnen van geschikte habitat voor broedvogels

en van voldoende bloemen voor insecten, verstoring door verkeer en recreatie, en verontreiniging van lucht, water en bodem. De reden dat het goed gaat met vogels in de stad is dat er meestal voldoende groen en variatie in groen aanwezig is, waardoor stadse soorten er kunnen blijven gedijen of er zelfs naar toe worden aangetrokken. De vogeldiversiteit is vaak gelijk of zelfs hoger in de stad dan in dezelfde gebieden voordat die in stad veranderden. Het zijn overal in urbaan gebied en in alle Europese steden wel meestal dezelfde soorten die het goed doen. Dit noemen we urbane homogenisatie, en hierdoor is er op grotere schaal wel een afname in de diversiteit en zie je niet-urbane soorten zoals wielewaal en kuifleeuwerik afnemen of helemaal verdwijnen. Er zijn echter ook nieuwkomers in de stad, zoals de halsbandparkieten die zich al sinds de jaren 1970 in kleine aantallen in de randstad ophielden, maar die de laatste 25 jaar flink zijn toegenomen en zich verspreiden over de rest van het land. Ze zijn op veel plaatsen met hun luide roepen behoorlijk aanwezig in het akoestische landschap, en kunnen hier en daar ook wel een voor nestholtes concurrerende soort aftroeven.



Figuur 2: Een merelman met op de achtergrond het Leidse academiegebouw aan het Rapenburg zingt zijn lied om zijn urbane territorium te verdedigen tegen mannelijke concurrenten en om vrouwelijke soortgenoten te overtuigen om met hem een nest te bouwen en nageslacht te krijgen. De zang wordt niet gefloten maar door trillingen geproduceerd in de syrinx; een orgaan met membranen tussen kraakbeenringen waar de luchtpijp splitst richting beide longen.

Foto's: merel – Herman Berkhoudt; academiegebouw – Hans Slabbekoorn

Ons groenbeheer is bepalend voor de vogelsoortenrijkdom

De avifauna in de stad is beperkt tot de stadse soorten, maar die zijn dan ook wel te lokken en te sturen. Als wij voldoende groen en water aanleggen die voor voedsel, beschutting en broedgelegenheid zorgen, dan verschijnen de zanglijsters, winterkoningen, meerkoeten en wilde eenden als vanzelf. Hoe meer groen, hoe meer vogels en vogelsoorten. Hoe dichter bij een significante waterpartij, hoe meer vogels, hoe meer vogelsoorten. En hoe minder verkeerslawaai, hoe meer vogels, hoe meer vogelsoorten. Variatie in groen is ook belangrijk. De strooisellaag en bodembedekking met grassen, kruiden en lage struikjes zijn van belang voor voedsel in en boven de bodem. Te enthousiast onkruid wieden of bladblazen verwijdert insecten, hun voedsel en hun dekking, en maakt dat de bodem uitdroogt en hard wordt, waardoor er nog minder kans is op veel leven aan wormen, pissebedden en springstaarten. Dit is wel het begin van de voedselketen en de basis voor een rijke vogelgemeenschap. De struiklaag tot 5-7 meter hoogte is essentieel voor dekking, voedsel en vooral voor broedgelegenheden, en deze staat onder druk in veel gemeentes. Het onderhoud van gevarieerde en hoge struiken is duur en beperkt zichtlijnen, waarmee op sommige plekken het gevoel van veiligheid op straat negatief wordt beïnvloed. Met hoge en vooral ook oude bomen in de buurt komen er mogelijkheden voor een heel aantal extra vogelsoorten zoals vinken, zanglijsters, bonte spechten en ransuilen.

Naast een directe invloed op vogelsoortenrijkdom heeft het urbane groen ook een indirecte invloed op vogels en op onze gezondheid en welbevinden. Waar groen is in de stad, in de vorm van parken en tuinen, zijn geen of minder straten en minder verkeer. Verkeer geeft vervuiling door uitlaatgassen, fijnstof en lawaai, en kan het beste door goede planning gescheiden worden van waar mensen lopen, fietsen of wonen. Verkeerslawaai zorgt bij mensen

expliciet voor slaapproblemen, hartklachten, leerproblemen en gehoorstoornissen. Functionele en voorspelbare lawaaibronnen zoals bussen en treinen worden daarbij als minder schadelijk ervaren dan lawaai van bronnen die door veel mensen als hinderlijk, overbodig en vaak onnodig worden gezien, zoals brommers en bladblazers (met uitzondering van de herfst wanneer veiligheid van oudere wandelaars of doorstroming van waterputten gewaarborgd moeten worden). Ook vogels worden door dezelfde stressoren negatief beïnvloed. Ze worden minder oud, zijn minder succesvol in de reproductie, worden vaker verstoord, en zijn meer gestrest in de buurt van verkeerslawaai. De zang van vogels, bewust en onbewust gehoord rondom het huis en in de straten tijdens verplaatsingen in de stad, wordt door veel mensen als prettig ervaren en heeft een positieve invloed op onze gemoedstoestand. Minder verkeerslawaai in de buurt en meer melodieus zingende vogels in de tuin hebben zo een dubbel effect op het welzijn van mensen en zorgen er bijvoorbeeld voor dat huizenprijzen hoger zijn dan in lawaaiige buurten zonder groen of water.

Communicatie via correlatie

Vogelzang kan voor ons prettig in de oren klinken, maar dit betekent niet dat dat ook zo voor de vogels zelf is. De meeste vogels zingen om een territorium te verdedigen en om een partner aan te trekken. Vaak betekent dat dat hetzelfde liedje voor mannelijke concurrenten minder vriendelijk klinkt en een afstotend effect heeft, en voor vrouwelijke soortgenoten vriendelijk en aantrekkelijk. Deze akoestische communicatie is gebaseerd op herkenning van soortspecifieke zang en informatie over hoe die zang gezongen wordt door een individuele vogel – want niet alle mannen van dezelfde soort zingen precies hetzelfde, en een vogel zingt ook niet altijd zijn liedje op precies dezelfde wijze. Door een correlatie tussen akoestische variatie in het signaal met variatie tussen en binnen de mannelijke zangers, zit er een boodschap in de zang voor mannen en vrouwen van de betreffende soort. Grote, sterke mannen klinken vaak lager dan kleine zwakkere mannen. Aan het begin en eind van het broedseizoen klinkt de zang vaak minder vol en compleet dan net voor en tijdens het broeden. De zang is ook vaak anders in structuur en toonhoogte wanneer er relaxt wordt gezongen met alleen buurmannen dan wanneer er een conflict is met een nieuwkomer, of wanneer er ook nog een reproductief rijpe vrouw op het toneel is.

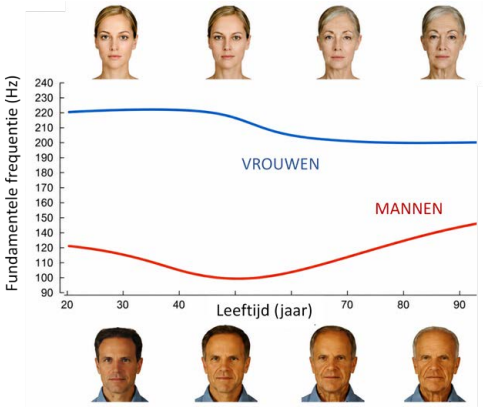
Communicatie via een correlatie tussen akoestische karakteristieken van geluid en karakteristieken van wie dat geluid maakt, vind je ook bij mensen. Wij gebruiken woorden en grammatica om informatie over te dragen, maar grote en snel driftige mannen hebben vaak een relatief lage stem, bepaald door de grootte van hun lichaam als klankkast en door hormonaal gestuurde ontwikkeling. In een studie onder Leidse studenten lieten we de mannelijke studenten allemaal A, E, U, O, I zeggen, om geen boodschap in de woorden te hebben. De vrouwelijke studenten mochten vertellen welke stem ze de aantrekkelijkste vonden en hoe ze dachten dat de spreker eruitzag. Er werd unaniem op de laagste stem gestemd, en de spreker zou een grote, breedgeschouderde tarzan zijn met veel borsthaar. De betreffende persoon was wel lang, maar verder klopte de beschrijving niet erg. In onze studie hadden we variatie in gedrag zoals opvliegendheid en ander haantjesgedrag niet meegenomen; wellicht was de correlatie tussen zender en signaal en de daaraan gekoppelde betekenis dan beter uitgevallen. De frequentie van de stem van mannen geeft ook informatie weg over leeftijd: de mannelijke stem wordt geleidelijk lager tot rond de vijftig jaar, om daarna weer hoger te worden tot het einde van het leven. Vrouwen hebben een hogere stem maar zij spreken van jonge tot oudere volwassene met een relatief constante toon, om na hun vijftigste te zakken en daarna relatief constant tot het einde van het leven op een lagere toon te praten (figuur 3).

Zangvogels en duiven fluiten niet

De verklaring van een correlatie tussen zang en zanger ligt in het productiemechanisme en de vaak onvermijdelijke relatie van grootte en kracht met hoe laag iets kan klinken, of hoe snel iets kan worden herhaald, of hoe lang iets kan worden aangehouden. Vogels produceren hun geluiden in de syrinx: een set membranen die vibreren tussen kraakbeenringen in

de luchtpijp waar deze overgaat in de bronchiën (figuur 2). Na het ontstaan van het geluid in de syrinx wordt het vervormd en gefilterd door de luchtpijp en de bek. Het feit dat de bron van het geluid een membraan is waarbij de trilling in een vaste stof wordt overgebracht op de lucht, maakt dat vogels niet fluiten. Om aan een fluitmechanisme te voldoen moet de bron van het geluid een luchtwerveling of vortex in de lucht zijn, die meestal ontstaat door een luchtstroom langs een spleet of opening. Om vast te stellen dat vogels niet fluiten zijn er experimenten gedaan met zangvogels in een helium-zuurstofatmosfeer. In helium verplaatst geluid zich sneller dan in lucht van gewone samenstelling, waardoor de toonhoogte van een fluittoon omhoog zou moeten gaan, maar het geluid van een membraan niet. De zang van vogels in de heliumatmosfeer klonk net iets anders door een effect op het filteren, maar de basistoon ging niet omhoog. Hetzelfde werd bij onderzoek in Leiden gevonden bij de Turkse tortelduif: een fluit als controle vertoonde 40% verhoging in de toonhoogte, maar het koeren van duiven niet. Zangvogels en duiven fluiten dus niet als ze zingen.

De membranen die de geluiden produceren kunnen bij verschillende soorten op verschillende plekken zitten in de syrinx. Bij sommige soorten is dat alleen in de luchtpijp, bij andere na de vertakking in beide bronchiën. Bij soorten die geluiden produceren in de bronchiën kan er tegelijkertijd geluid rechts en links worden geproduceerd, en die geluiden kunnen fluctuaties in toonhoogte vertonen onafhankelijk van elkaar. Ook kunnen ze snelle trillers produceren met afwisselend een geluid gemaakt in linker en rechter bronchus. Dit heeft men kunnen aantonen doordat er een luchtstroom plaatsvindt tijdens de geluidsproductie die je kunt waarnemen met mini-thermometertjes in de luchtpijp, die de variatie in temperatuur meten synchroon met de geluidsproductie. Wanneer er geen geluid wordt gemaakt, stroomt er geen lucht en neemt de temperatuur toe. Wanneer er geluid wordt gemaakt of wanneer er wordt ingeademd dan stroomt er lucht uit of in en neemt de temperatuur af. Doordat de bronmembraan van het geluid links iets dieper in het lijf ligt dan rechts, is de weg naar buiten links langer dan rechts en resoneren lage tonen makkelijker links dan rechts. Dit maakt dat lage tonen vaak links en hoge tonen rechts in de gepaarde syrinx worden gemaakt.



Figuur 3: De toonhoogte (fundamentele frequentie) waarop mannen praten zakt gemiddeld van het 20e tot 50e levensjaar, om daarna te blijven toenemen met ouder worden. De toonhoogte van vrouwen is in het algemeen hoger en relatief constant tot het 50e levensjaar, om daarna te zakken tot een lager maar weer constant niveau.

Verkeerslawaai verstoort en maskeert

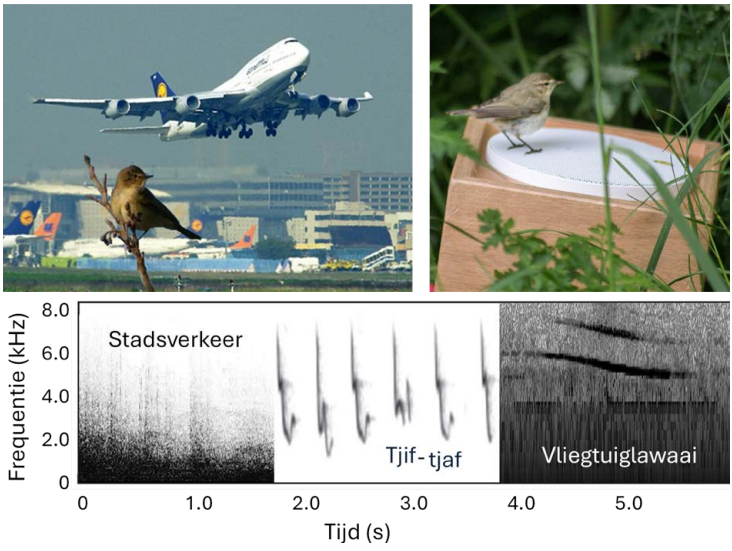
De wereld is altijd al vol geluid geweest met natuurlijke abiotische bronnen zoals wind, donder, golfslag, geritsel van bladeren en gekraak van takken, en natuurlijke biotische bronnen zoals zingende vogels, knorrende vissen, huilende zoogdieren, ratelende reptielen en zoemende insecten. Sinds de industriële revolutie zorgen wij echter voor steeds meer lawaai, voornamelijk met ons gemotoriseerde transport, maar ook door vele industriële activiteiten, huishoudelijke apparaten, tuingereedschappen en muziek. Dit antropogene lawaai zorgt dus niet alleen voor overlast bij mensen, maar ook voor minder vogels en minder vogelsoorten. Dit kan komen door directe verjaging, maar ook door verstoring en afleiding bij voedsel zoeken of broedactiviteiten, en door maskering van biologisch belangrijke geluiden. Het niet of minder horen van mogelijke concurrenten of partners, bedelende jongen, goede kansen op voedsel, of het aankomen van dreigend gevaar door een predator, kan gevolgen hebben voor overleving of reproductie, en daarmee de populatie doen afnemen.

Het is niet zo dat vogels alleen maar vertrekken of weerloos schade ondervinden van de overlast door lawaai. Er zijn ook reacties die als slimme strategie gezien kunnen worden om aan de negatieve effecten van maskering door lawaai te ontkomen. Een heel algemene reactie op meer lawaai in communicatieve context is gewoon harder gaan zingen of praten. Dit is het zogenaamde Lombard-effect, waardoor ook veel van onze feestjes op schreeuwpartijen uitdraaien. Vogels blijken door dit effect in het weekend minder hard te zingen dan door de week, door variatie in het verkeerslawaai. Het geluid van auto's en bussen is doorgaans relatief laag van toon en veel vogelsoorten in de stad gaan hoger zingen in lawaaiige buurten. Hierdoor zijn ze beter hoorbaar, maar het is waarschijnlijk dat ze zonder lage klanken aan attractiviteit inboeten. Deze Leidse ontdekking uit 2003 is over heel de wereld bij verschillende soorten en in vele steden opnieuw onderzocht en bevestigd.

Een ander patroon werd ruim vijftien jaar later gevonden bij vliegvelden. Vogels die hun territorium op de meeste lawaaiige plekken hadden bij de start- en landingsbanen, zongen juist lager in plaats van hoger (figuur 4). Een logische verklaring in het ontlopen van maskering is hier niet voor. Volgens ons is de meest logische verklaring dat de vliegtuigen de vogels doof hebben gemaakt in de hogere registers, waardoor ze hoge tonen niet meer of slecht horen en die daardoor ook zelf niet meer produceren. Ze horen nog wel iets want ze reageerden juist agressiever op het afspelen van tjiftjaf-zang, alsof ze minder konden vertrouwen op communicatie met geluid, of gewoon meer opgefokt waren door het lawaai in hun omgeving.

Conclusie: iets stiller en schoon genoeg van nutteloos netjes

Vogels zijn geëvolueerd in een wereld vol natuurlijk geluid en zowel het mechanisme van geluidsproduc-



Figuur 4: Tjiftjaffen met een territorium met veel verkeerslawaai zingen hoger dan soortgenoten op stillere locaties in de buurt. Vlakbij de landingsbanen op Schiphol en bij Manchester Airport, waar het extreem lawaaierig is, zingen ze juist lager. De hoge lawaainiveaus bij ieder vliegtuig dat opstijgt en het aangepaste frequentiegebruik suggereren dat de vogels doof zijn voor hogere tonen. Dit kan een van de redenen zijn dat ze agressiever reageren op indringers, zoals blijkt uit de duikvluchten naar de speaker tijdens afspeelexperimenten met soorteigen zang.

Foto's: tjiftjaf voor vliegveld – Herman Berkhoudt;
tjiftjaf op speaker – Javier Sierro

tie in de syrinx als de gedragsreacties op fluctuerende omstandigheden zijn van voordat wij lawaai gingen maken. Ook wij mensen zijn al lang gewend aan natuurlijk lawaai van wind, de branding en de dieren om ons heen. Het lawaai dat we zelf maken heeft echter meer negatieve effecten dan we doorgaans lijken te beseffen. Ondanks dat het lawaai vaak van bronnen komt waarvoor het geluid niet een doel op zich is maar slechts een ongewenst bijproduct, doen we er weinig aan om sociaaleconomische en ecologische kosten te beperken. Veel groen en blauw in de stad zorgt voor veel biodiversiteit en met name vogels met hun zang zijn gewillige gebruikers en daarmee een goede monitor van een gezonde toestand van een stadsomgeving. De positieve invloed van biodiversiteit in parken en langs de randen van de stad zorgt voor betere mentale en fysieke gezondheid van mensen, wat te vertalen is naar hogere productiviteit, creativiteit en lagere kosten in de gezondheidszorg. Een voor sommige mensen wat rommelig uitziende berm, onkruid op en langs de stoep, of dichte ondergroei tussen de struiken is voor vogels juist belangrijk voor het voedselaanbod aan bloemen, zaden, wormen en insecten. Vandaar de oproep en uitroep als afsluiter: laten we gaan voor een gezondere omgeving voor mens en dier! Het mag iets stiller zijn en ik heb schoon genoeg van nutteloos netjes.

Literatuur

- Ballintijn MR, ten Cate C. **1998**. *Sound production in the collared dove: a test of the "whistle" hypothesis*. J Exp Biol 201:1637-1649.
- Basner M, et al. **2014**. *Auditory and non-auditory effects of noise on health*. Lancet 383(9925):1325-1332.
- Buckley R. **2023**. *Birdsong and mental health*. J Environ Psychol 87:102002.
- Clark C, Paunovic K. **2018**. *WHO Environmental noise guidelines for the European region: a systematic review on environmental noise and quality of life, wellbeing and mental health*. Int J Environ Res Public Health 15(11):2400.
- Cleland CL, Coney C, O'Kane N, Hunter RF. **2025**. *Urban green and blue space interventions to prevent violence against women and girls: a systematic scoping review with guidance for future research*. Cities Health:1-16. doi.org/10.1080/23748834.2025.2508053.
- Collins SA. **2000**. *Men's voices and women's choices*. Anim Behav 60(6):773-780.
- de Camargo Barbosa KV, Rodewald AD, Ribeiro MC, Jahn AE. **2020**. *Noise level and water distance drive resident and migratory bird species richness within a Neotropical megacity*. Landsc Urban Plan 197(6):103769.
- Hollien H, Shipp T. **1972**. *Speaking fundamental frequency and chronologic age in males*. J Speech Hear Res 15(1):155-159.
- Hoyle HE. **2024**. *Does increasing biodiversity in an urban woodland setting promote positive emotional responses in humans? A stress recovery experiment using 360-degree videos of an urban woodland*. PloS One. doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0297179.
- Hunter RF, et al. **2023**. *Advancing urban green and blue space contributions to public health*. Lancet Public Health 8(9):E735-E742.
- Marler P, Slabbekoorn H, red. **2004**. *Nature's music. The science of birdsong*. San Diego: Academic Press/Elsevier.
- Shannon G, et al. **2016**. *A synthesis of two decades of research documenting the effects of noise on wildlife*. Biol Rev 91(4):982-1005.
- Slabbekoorn H. **2013**. *Songs of the city: noise-dependent spectral plasticity in the acoustic phenotype of urban birds*. Anim Behav 85(5):1089-1099.
- Slabbekoorn H. **2022**. *Effecten van geluid op vogels*. In: Krijgsveld KL, Klaassen B, van der Winden J, red. *Verstoring van vogels door recreatie, Deel I Hoofdrapport*. Zeist: Vogelbescherming Nederland.
- Slabbekoorn H, Dooling RJ, Popper AN, Fay RR, red. **2018**. *Effects of anthropogenic noise on animals*. New York: Springer.
- Slabbekoorn H, Peet M. **2003**. *Birds sing at a higher pitch in urban noise*. Nature 424(6946):267.
- Slabbekoorn H, Ripmeester EAP. **2008**. *Birdsong and anthropogenic noise: implications and applications for conservation*. Mol Ecol 17(1):72-83.
- ten Cate C. **2026**. *Vogelgeluiden ontrafeld: Waarom, hoe en waarover vogels zingen en roepen*. Zeist: KNNV Uitgeverij.
- Wolfenden AD, Slabbekoorn H, Kluk K, de Kort SR. **2019**. *Aircraft sound exposure leads to song frequency decline and elevated aggression in wild chiffchaffs*. J Anim Ecol 88(11):1720-1731.

– – –

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:



De QR-code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.
Geen QR-scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Slabbekoorn" in op de zoekbalk.

1.14 Hoe het immuunsysteem in toom wordt gehouden

R. (Renee) van de Wetering MSc en prof. dr. R.E.M. (René) Toes
Afdeling Reumatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
lumc.nl/afdelingen/reumatologie/rem-toes

- Lezing gehouden op 13 april 2026 voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage.
- Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.
- In de NOBELPRIJS VERKLAARD LEZING gaat een met het onderwerp verwante onderzoeker in op betekenis en achtergronden van de dit seizoen verleende Nobelprijs op het gebied van natuurkunde, scheikunde, biologie of geneeskunde.

Samenvatting van de lezing

Het afweersysteem van het lichaam moet worden gereguleerd, anders kan het onze eigen organen aanvallen. Mary E. Brunkow, Fred Ramsdell en Shimon Sakaguchi ontvingen de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde 2025 voor hun baanbrekende ontdekkingen over perifere immuuntolerantie, die voorkomt dat het afweersysteem het lichaam schaadt. Hun ontdekkingen hebben de basis gelegd voor een nieuw onderzoeksgebied en de ontwikkeling van nieuwe behandelingen gestimuleerd, bijvoorbeeld voor kanker en auto-immuunziekten.

Een voorbeeld van een veelvoorkomende auto-immuunziekte waarvan de behandeling de laatste decennia sterk verbeterd is, is reumatoïde artritis (RA). In deze lezing wordt besproken wat we weten over de rol van B-cellen in het ziekteverloop en dat met name die B-cellen een interessante optie lijken te zijn om de volgende stip op de horizon te bereiken: namelijk om van behandeling naar genezing te gaan.

De basis van het afweersysteem

Het afweersysteem is een evolutionair meesterwerk. Het beschermt ons dagelijks tegen de duizenden verschillende virussen, bacteriën en andere microben die ons lichaam proberen binnen te dringen. Zonder een functionerend afweersysteem zouden we niet overleven. Een van de wonderen van het afweersysteem is het vermogen om ziekteverwekkers te identificeren en te onderscheiden van de eigen cellen van het lichaam. De microben die onze gezondheid bedreigen, dragen geen uniform – ze zien er allemaal anders uit. Veel hebben ook gelijkenissen met menselijke cellen ontwikkeld, als een vorm van camouflage. Hoe houdt het afweersysteem bij wat het moet aanvallen en wat het moet beschermen? Waarom valt het afweersysteem ons lichaam niet vaker aan?

Onderzoekers dachten lange tijd het antwoord op deze vragen te kennen: dat afweercellen rijpen via een proces dat centrale immuuntolerantie wordt genoemd. Ons afweersysteem bleek echter complexer dan ze dachten. Mary Brunkow, Fred Ramsdell en Shimon Sakaguchi ontvingen de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde 2025 voor hun ontdekkingen over perifere immuuntolerantie. De Nobelprijswinnaars identificeerden de bewakers van het afweersysteem, de regulatoire T-cellen, en legden daarmee de basis voor een nieuw onderzoeksgebied. De ontdekkingen hebben ook geleid tot de ontwikkeling van potentiële medische behandelingen die momenteel in klinische studies worden geëvalueerd. De hoop is dat auto-immuunziekten behandeld of genezen kunnen worden, dat er effectievere kankerbehandelingen mogelijk zijn en dat ernstige complicaties na stamceltransplantaties voorkomen kunnen worden.

T-cellen – essentiële spelers in de afweer van het lichaam

Laten we beginnen met de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde van 2025 in context te zetten door een korte inleiding van wat onderzoekers in de jaren negentig wisten over de T-cellen van het afweersys-

teem. Deze, onze vitale beschermers, staan centraal in ons verhaal.

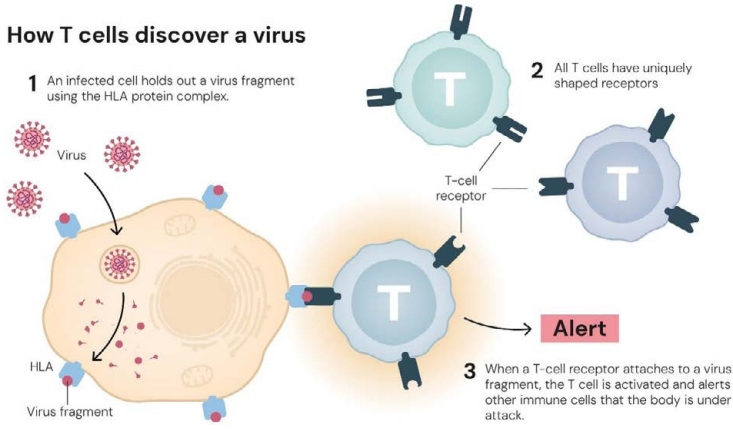
Helper-T-cellen patrouilleren constant door het lichaam. Als ze een binnendringende microbe ontdekken, waarschuwen ze andere afweercellen, die vervolgens een aanval inzetten. Wanneer onderzoekers T-cellen onderscheiden, gebruiken ze eiwitten op het celoppervlak. Helper-T-cellen zijn te herkennen aan een eiwit genaamd CD4, terwijl killer-T-cellen worden onderscheiden door CD8. Killer-T-cellen vernietigen cellen die geïnfecteerd zijn door een virus of andere ziekteverwekkers. Ze kunnen ook tumorcellen aanvallen.

Sensoren die indringers kunnen opsporen

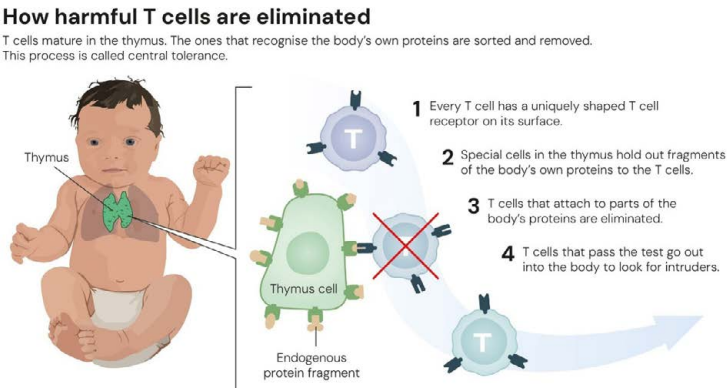
Alle T-cellen hebben speciale eiwitten, T-cel-receptoren genaamd, op hun oppervlak. Deze receptoren kunnen worden vergeleken met een soort sensor. Met behulp hiervan kunnen T-cellen andere cellen scannen om te ontdekken of het lichaam wordt aangevallen. T-cel-receptoren zijn bijzonder omdat ze, net als puzzelstukjes, allemaal verschillende vormen hebben. Ze zijn opgebouwd uit vele genen die willekeurig worden gecombineerd. Theoretisch gezien betekent dit dat het lichaam meer dan 10^{15} verschillende T-cel-receptoren zou kunnen aanmaken.

Het grote aantal T-cellen met verschillende receptoren zorgt ervoor dat er altijd wel een aantal zijn die de vorm van een binnendringend micro-organisme kunnen detecteren (figuur 1), inclusief nieuwe virussen, zoals het virus dat in 2019 de Covid-19-pandemie veroorzaakte. Het lichaam maakt echter ook T-cel-receptoren aan die zich kunnen hechten aan delen van het eigen weefsel. Dus waarom reageren T-cellen wel op vijandige microben, maar niet op onze eigen cellen? In de jaren tachtig ontdekten onderzoekers dat T-cellen tijdens hun rijping in de thymus een soort test ondergaan waarbij de T-cellen die de lichaamseigen – endogene – eiwitten (en daarmee weefsels) herkennen, worden geëlimineerd (figuur 2). Dit selectieproces wordt centrale tolerantie genoemd.

Daarnaast vermoedden sommige onderzoekers het bestaan van een type cel dat ze suppressor-T-cellen noemden. Ze geloofden dat deze cellen T-cellen aanpakten die de test in de thymus hadden doorstaan. Een paar onderzoekers op dit gebied trokken echter vergezochte conclusies uit hun experimenten. Toen bleek dat een deel van het bewijs voor suppressor-T-cellen onjuist was, verwierpen onderzoekers de hele hypothese en werd het onderzoeksgebied min of meer verlaten. Eén onderzoeker die werkte bij het



Figuur 1: Hoe T-cellen een virus ontdekken. **1**: Met behulp van het HLA-eiwitcomplex presenteert een met een virus geïnfecteerde cel aan de buitenkant een virusfragment. **2**: Elke T-cel heeft uniek gevormde receptoren. **3**: Wanneer een T-cel-receptor zich hecht aan het virusfragment wordt de T-cel geactiveerd en waarschuwt hij andere afweercellen dat het lichaam wordt aangevallen.



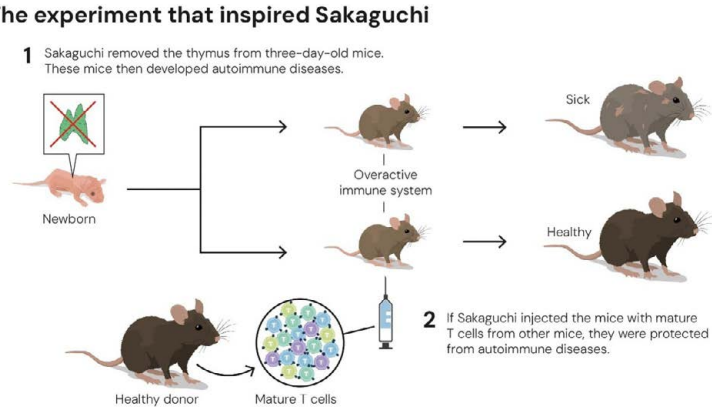
Figuur 2: Hoe schadelijke T-cellen worden geëlimineerd. **1**: Elke T-cel heeft uniek gevormde receptoren op zijn oppervlak. **2**: Speciale cellen in de thymus presenteren fragmenten van lichaamseigen eiwitten aan de T-cellen. **3**: T-cellen die zich hechten aan delen van lichaamseigen eiwitten, worden geëlimineerd. **4**: T-cellen die de test doorstaan gaan het lichaam in op zoek naar lichaamsvreemde indringers.

Aichi Cancer Center Research Institute in Nagoya, Japan, Shimon Sakaguchi, ging wel door in die juiste richting.

Sakaguchi's inzicht: het afweersysteem moet een bewaker hebben

Sakaguchi werd geïnspireerd door een eerder en tegenstrijdig experiment van zijn collega's. Om de rol van de thymus in de ontwikkeling van T-cellen te begrijpen, hadden ze dit orgaan operatief verwijderd bij pasgeboren muizen. Ze veronderstelden dat de muizen minder T-cellen zouden ontwikkelen en een zwakker afweersysteem zouden hebben. Als de operatie echter drie dagen na de geboorte van de muizen plaatsvond, raakte het afweersysteem overactief en sloeg het op hol, met als gevolg dat de muizen een reeks auto-immuunziekten ontwikkelden.

Om dit fenomeen beter te begrijpen, isoleerde Sakaguchi begin jaren tachtig T-cellen die waren gerijpt



Figuur 3: Het experiment dat Sakaguchi inspireerde. **1**: Sakaguchi verwijderde de thymus van drie dagen oude muizen, die vervolgens auto-immuunziekten ontwikkelden. **2**: Als Sakaguchi de muizen injecteerde met rijpe T-cellen van andere muizen, beschermde dat hen tegen auto-immuunziekten.

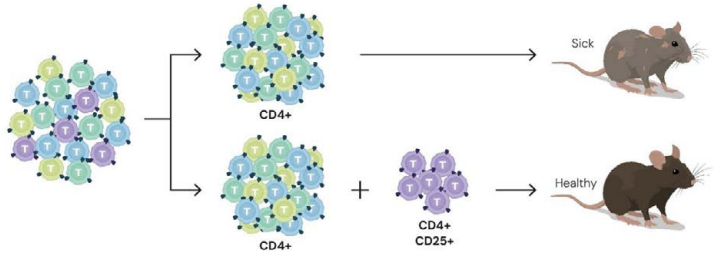
in genetisch identieke muizen en injecteerde deze in muizen zonder thymus. Dit had een interessant effect: er bleken T-cellen te zijn die de muizen konden beschermen tegen auto-immuunziekten (figuur 3). Dit en andere, soortgelijke resultaten overtuigden Sakaguchi ervan dat het afweersysteem een soort bewaker moest hebben, die andere T-cellen kalmeert en onder controle houdt. Maar wat voor soort cel was dit? In het experiment waarin Sakaguchi de muizen beschermde tegen auto-immuunziekten, gebruikte hij cellen met CD4 op hun oppervlak – helper-T-cellen. Normaal gesproken wekken deze cellen het afweersysteem op en zetten het aan het werk, maar in Sakaguchi's experiment werd het immuunsysteem juist geremd. Zijn conclusie was dat er verschillende vormen van T-cellen moesten bestaan die CD4 dragen.

Om zijn hypothese te testen, moest Sakaguchi een manier vinden om de verschillende typen T-cellen te onderscheiden. Dit kostte hem meer dan tien jaar, maar in 1995 presenteerde hij een geheel nieuwe klasse T-cellen aan de wereld. In een studie beschreven in *The Journal of Immunology* toonde hij aan dat deze T-cellen – die het afweersysteem kalmeren – niet alleen gekenmerkt worden door het dragen van CD4 op hun oppervlak, maar ook door een eiwit genaamd CD25 (figuur 4).

Deze nieuw ontdekte klasse T-cellen werd regulatoire T-cellen genoemd. Veel onderzoekers waren echter sceptisch over het bestaan ervan; ze wilden meer bewijs voordat ze Sakaguchi's ontdekking zouden geloven. Belangrijke informatie zou komen van Mary Brunkow en Fred Ramsdell. Dit is het tweede deel van de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde van 2025. Het begint met de geboorte van ziekelijke mannelijke muizen in een Amerikaans laboratorium in de jaren veertig.

Een mutatie veroorzaakt muiterij in het immuunsysteem

In dit laboratorium, gelegen in Oak Ridge, Tennessee, VS, bestudeerden onderzoekers de gevolgen van straling. Hun werk maakte deel uit van het Manhattanproject en de ontwikkeling van de atoombom. De muizenstam die een cruciale rol speelt in de Nobelprijs van 2025 was een evolutionair toeval – sommige mannelijke muizen werden onverwacht geboren met een schilferige huid, een extreem vergrote milt en lymfeklieren, en ze leefden slechts enkele weken. De muizenstam – die de naam 'scurfy' kreeg – trok de aandacht van de onderzoekers. Moleculaire genetica stond nog in de kinderschoenen, maar men realiseerde zich dat de mutatie die deze ziekte veroorzaakte zich op het X-chromosoom van de muizen moest bevinden. De helft van alle mannelijke muizen is ziek, maar de vrouwtjes kunnen met deze mutatie leven omdat ze twee X-chromosomen hebben, waar-



Figuur 4: Sakaguchi beschrijft een nieuwe soort T-cellen. In een experiment bij muizen die geen T-cellen hadden, toonde hij aan dat T-cellen met CD25 op hun oppervlak beschermen tegen auto-immuunziekten. Als hij deze muizen injecteerde met T-cellen met CD4 en alle cellen met CD25 verwijderde, ontwikkelden de muizen ernstige auto-immuunziekten. Als hij cellen met CD25 toevoegde, bleven de muizen gezond.

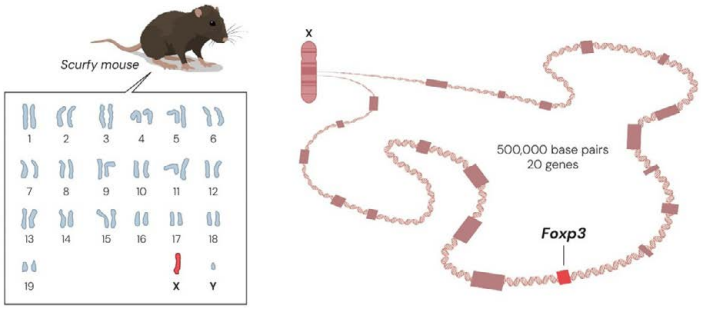
van er één gezond DNA bevat. De vrouwelijke muizen geven de scurfy-mutatie dus door aan nieuwe generaties.

In de jaren negentig, toen moleculaire technieken aanzienlijk waren verbeterd, begonnen onderzoekers te onderzoeken waarom de mannelijke scurfy-muizen zo ziek werden. Het bleek dat hun organen werden aangevallen door T-cellen die het weefsel vernietigden. Om de een of andere reden leek de scurfy-mutatie een opstand in het afweersysteem te veroorzaken.

Brunkow en Ramsdell zoeken naar verklaringen voor auto-immuunziekten

Twee van de onderzoekers die geïnteresseerd raakten in de scurfy-mutatie waren Brunkow en Ramsdell. Ze werkten bij het biotechnologiebedrijf Celltech Chiroscience in Bothell, Washington, VS. Het bedrijf ontwikkelde geneesmiddelen voor auto-immuunziekten, en Brunkow en Ramsdell realiseerden zich dat de scurfy-muizen hen belangrijke aanwijzingen voor hun onderzoek konden geven. Als ze het moleculaire mechanisme achter de ziekte van de muizen konden begrijpen, zouden ze doorslaggevende inzichten kunnen verkrijgen in hoe auto-immuunziekten ontstaan. Dus namen ze een cruciale beslissing: ze zouden op zoek gaan naar het gemuteerde gen van de scurfy-muizen.

Tegenwoordig is het mogelijk om het volledige genoom van een muis in kaart te brengen en een gemuteerd gen binnen enkele dagen te vinden. In de jaren negentig was het alsof je naar een speld in een gigantische hooiberg zocht. De DNA-streng die het X-chromosoom van muizen vormt, bestaat uit ongeveer 170 miljoen basenparen. Het vinden van een mutatie in deze massa DNA was mogelijk, maar vereiste tijd, geduld en een creatief gebruik van de moleculaire-biologie-technieken van die tijd. Brunkow en Ramsdell slaagden erin het potentiële gebied te verkleinen tot ongeveer 500.000 nucleotiden. Vervolgens namen ze de enorme taak op zich om dat gebied van het X-chromosoom gedetailleerd in kaart te brengen. Dit duurde lang. Toen Brunkow en Ramsdell klaar waren, hadden ze vastgesteld dat het gebied 20 potentiële genen bevatte. Hun volgende uitdaging was om deze genen te vergelijken in gezonde muizen en muizen met de scurfy-mutatie. Ze onderzochten gen na gen. Pas bij het twintigste en laatste gen konden ze 'bingo' roepen. Na jaren van toegewijd werk hadden ze eindelijk de scurfy-mutatie gevonden (figuur 5). Het defecte gen was voorheen onbekend, maar vertoonde veel overeenkomsten met een groep genen die bekend staan als 'forkhead box'-genen of *Fox*-genen. Deze reguleren de activiteit van andere genen, wat de celontwikkeling kan beïnvloeden. Brunkow en Ramsdell noemden het nieuwe gen *Foxp3*.



Figuur 5: Brunkow en Ramsdell vinden de 'scurfy'-mutatie. Bij deze mutatie is het afweersysteem defect. Brunkow en Ramsdell slaagden erin binnen het genoom het gebied met de mutatie vast te stellen in het Foxp3-gen, dat essentieel is voor de aanmaak van regulatoire T-cellen.

Hun ontdekking onthulde de oorzaak van een ernstige ziekte bij mensen

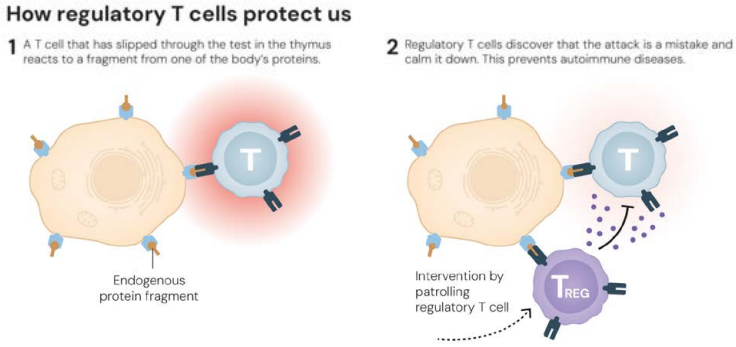
Tijdens hun onderzoek begonnen Brunkow en Ramsdell te vermoeden dat een zeldzame auto-immuunziekte, IPEX, die ook gekoppeld is aan het X-chromosoom, de menselijke variant zou kunnen zijn van de ziekte die voorkomt bij muizen met scurfy. Bij het doorzoeken van een database waar onderzoekers informatie over nieuw ontdekte genen opslaan, vonden ze het menselijke equivalent van *Foxp3*. Met de hulp van kinderartsen van over de hele wereld verzamelden ze monsters van jongens met IPEX. Toen ze de monsters in kaart brachten, vonden ze inderdaad schadelijke mutaties in het *Foxp3*-gen. In 2001 onthulden Brunkow en Ramsdell in *Nature Genetics* dat mutaties in het *Foxp3*-gen zowel de menselijke ziekte IPEX als de slechte gezondheid van de scurfy-muizen veroorzaken. Deze belangrijke bevindingen leidden tot grote opwinding in verschillende laboratoria. Toen onderzoekers de puzzelstukjes op hun plaats legden, begrepen ze dat het *Foxp3*-gen belangrijk zou kunnen zijn voor de regulatoire T-cellen die door Sakaguchi waren ontdekt.

Regulerende T-cellen – de bewakers van het lichaam

Twee jaar later konden Sakaguchi – en al snel andere onderzoekers – overtuigend aantonen dat *Foxp3* de ontwikkeling van regulatoire T-cellen aanstuurt. Deze cellen voorkomen dat andere T-cellen per ongeluk het eigen weefsel van het lichaam aanvallen (figuur 6), wat belangrijk is voor een proces dat perifere immuuntolerantie wordt genoemd. Regulerende T-cellen zorgen er ook voor dat het afweersysteem tot rust komt nadat het een indringer heeft uitgeschakeld, zodat het niet op volle snelheid blijft werken.

De fundamentele kennis die onderzoekers hebben opgedaan door de ontdekking van regulatoire T-cellen en hun belang voor perifere immuuntolerantie, heeft de ontwikkeling van potentiële nieuwe medische behandelingen gestimuleerd. Tumoronderzoek toont aan dat tumoren grote aantallen regulatoire T-cellen kunnen aantrekken die hen beschermen tegen het afweersysteem. Onderzoekers proberen daarom manieren te vinden om deze barrière van regulatoire T-cellen te doorbreken, zodat het afweersysteem de tumoren kan bereiken. Bij auto-immuunziekten proberen onderzoekers juist de aanmaak van meer regulatoire T-cellen te bevorderen. In pilotstudies geven ze patiënten interleukine-2, een stof die de aanmaak van regulatoire T-cellen stimuleert. Onderzoekers onderzoeken ook of interleukine-2 kan worden gebruikt om afstoting van organen na transplantatie te voorkomen.

Er zijn nog veel meer voorbeelden van hoe onderzoekers testen hoe regulatoire T-cellen kunnen wor-



Figuur 6: Hoe regulatoire T-cellen ons beschermen. **1**: Een T-cel die door de thymustest is geglipt, grijpt aan op een fragment van een lichaamseigen eiwit. **2**: Regulatoire T-cellen ontdekken dat de aanval een vergissing is en pareren die; dit voorkomt auto-immuunziekten.

den gebruikt om ziekten te bestrijden. Door hun revolutionaire ontdekkingen hebben Mary Brunkow, Fred Ramsdell en Shimon Sakaguchi fundamentele kennis verschaft over hoe het afweersysteem wordt gereguleerd en in toom gehouden. Daarmee hebben ze de mensheid een enorme dienst bewezen.

B-cellen in reumatoïde artritis (RA)

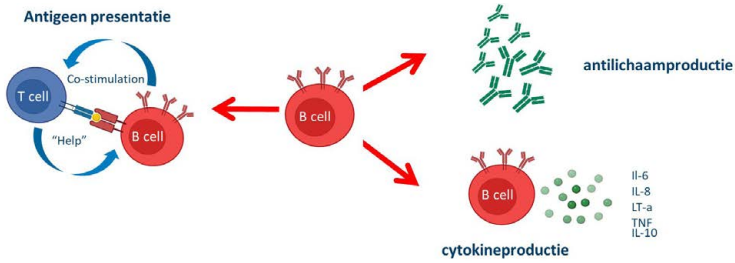
In reumatoïde artritis (RA) en veel andere auto-immuunziekten zijn niet alleen de T-cellen belangrijk, maar ook de B-cellen. Dit weten we onder andere doordat behandelingen die het grootste deel van de B-cellen in patiënten weghalen, voor veel mensen zorgen voor een grote verbetering van de gezondheid. B-cellen hebben veel verschillende functies: ze herkennen ziekteverwerkers in 3D en zorgen dan voor hulp voor de activatie van T-cellen, maken antilichamen (uitgescheiden versies van de B-cel-receptor die ze op het oppervlakte hebben en die het antigeen herkennen) en scheiden cytokines uit (signaalmoleculen om te communiceren met de rest van het immuunsysteem) (figuur 7). In een gezonde situatie gaan de B-cellen weer weg als dat gevaarlijke antigeen weer weg is, maar in veel auto-immuunziekten is dat niet het geval.

De B-cellen herkennen een antigeen wat lichaamseigen is, en in het lab hebben we veel onderzoek gedaan naar deze B-cellen. In het geval van RA herkennen de autoreactieve B-cellen een aanpassing van een eiwit, genaamd citrulline. Deze citrullinemodificatie kan niet alleen plaatsvinden op menselijke eiwitten, maar bijvoorbeeld ook op allerlei bacteriële eiwitten in de darmen. Mogelijk richten de B-cellen zich in eerste instantie daarop (op het moment dat er signalen voor 'gevaar' zijn), maar raken ze daarna de weg kwijt en beginnen dan ook met het herkennen van lichaamseigen eiwitten – ook zonder dat er daadwerkelijk gevaar is.

We hebben met jaren onderzoek een aantal belangrijke dingen geleerd over deze B-cellen. Ze blijven continu actief: ze blijven zich vermenigvuldigen, T-cellen helpen en cytokines uitscheiden, zelfs bij mensen waar de ziekte met medicatie onder controle lijkt. Als we gedurende meerdere jaren kijken naar wélke B-cellen er aanwezig zijn (altijd dezelfde, of steeds nieuwe) zien we bewijs voor beide. Dezelfde B-cel-families kunnen dus jarenlang aanwezig blijven zonder opgeruimd te worden.

CAR-T-celtherapie als toekomstig onderwerp voor een Nobelprijs?

Vrij recent hebben onderzoekers in Duitsland voor het eerst CAR-T-celtherapie gebruikt in patiënten met auto-immuunziekten. Deze CAR-T-cellen zijn oorspronkelijk ontwikkeld door Carl June in de context van B-cel-tumoren. Hierbij worden T-cellen van de patiënt zelf in het lab aangepast om een specifiek antigeen te gaan herkennen (in dit geval B-cellen). Deze aangepaste T-cellen worden dan teruggegeven aan de patiënt als medicijn, waardoor vrijwel alle B-cellen in het hele lichaam worden verwijderd. De 'algemene' B-cellen die je wilt hebben ter bescherming tegen allerlei pathogenen, komen gewoon terug, maar de ziekmakende B-cellen lijken dat niet



Figuur 7: Het afweersysteem bij reumatoïde artritis. B-cellen presenteren antigenen aan T-cellen. De B-cellen reguleren de productie van zowel antilichamen als cytokinen.

(op dezelfde manier) te doen. Vooralsnog zijn de resultaten van deze eerste studies veelbelovend en zijn meerdere mensen al jarenlang klachtenvrij. Onze voorspelling is dan ook, dat Carl June weleens een toekomstige ontvanger van de Nobelprijs in de Geneeskunde zou kunnen zijn indien toekomstige studies uitwijzen dat CAR-T-celtherapie echt effectief is bij ernstige auto-immuunziekten waarbij B-cellen een belangrijke ziekmakende rol spelen.

Verantwoording

Dit artikel is grotendeels een vertaalde en aangepaste versie van: *Nobel Prize lessons – The immune system's security guards*. **2025**. nobelprize.org/nobel-prize-lessons-the-2025-medicine-prize. Ook de illustraties hierbij, figuren 1-6, door Mattias Karlén, zijn afkomstig van de organisatie van de Nobelprijzen: © The Nobel Committee for Physiology or Medicine.

Literatuur

- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. **1995**. *Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25) – Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases*. J Immunol 155(3):1151-1164.
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. **2003**. *Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3*. Science 299(5609):1057-1061.
- Wildin RS, Ramsdell F, …, Brunkow M. **2001**. *X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy*. Nat Genet 27(1):18-20.
- Bennett CL, …, Ramsdell F, Brunkow ME, et al. **2001**. *The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3*. Nat Genet 27(1): 20-21.
- Brunkow ME, …, Ramsdell F. **2001**. *Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfin, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse*. Nat Genet 27(1):68-73.
- Mougiakakos D, et al. **2021**. *CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med 385(6):567-569. doi.org:10.1056/NEJMc2107725.

- - -

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:

De QR-code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.
Geen QR-scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Wetering" in op de zoekbalk.

1.15 Maak het met mineralen! Hoe eenvoudige chemie nieuwe werelden opent

Prof. dr. W.L. (Wim) Noorduin
AMOLF, Amsterdam
Van 't Hoff Institute for Molecular Sciences,
Universiteit van Amsterdam
amolf.nl/people/wim-noorduin

– Lezing gehouden op 17 februari 2025 voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage.
– Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Samenvatting van de lezing

Organismen bouwen complexe architecturen uit simpele mineralen. Koralen, botten, maar ook de skeletten van microscopisch kleine organismen hebben prachtige welvingen, patronen en hiërarchische structuren. Door deze complexiteit lukt het organismen om ordinaire bouwstenen te organiseren in architecturen met uitzonderlijke eigenschappen.

Ook al vinden we deze biomineralen overal om ons heen, hoe organismen deze mineralen opbouwen is nog verre van duidelijk. Dat is niet alleen intrigerend als fundamenteel vraagstuk. Als we geïnspireerd door zulke biomineralisatieprocessen zelf kunstmatige reacties kunnen ontwikkelen, opent dit ook ongekende mogelijkheden richting materialen die momenteel nog moeilijk of zelfs onmogelijk zijn om te maken.

We gaan op avontuur in een microscopische wereld die we zelf bouwen uit mineralen. Geïnspireerd door natuurlijke fossilisatieprocessen, ontdekken we hoe dit soort bouwwerken kunnen veranderen in functionele materialen, en verkennen we op welke manier dit fundamentele onderzoek direct kan worden gebruikt in praktische toepassingen in de wereld om ons heen.

Op het strand kun je ze overal vinden: schelpen met ingewikkelde patronen, koralen in talloze vormen, zee-egels met complexe hiërarchische ordening: structuren die doen denken aan miniatuurarchitectuur. Deze vormen lijken haast buitenaards, maar ze zijn gemaakt uit de meest alledaagse ingrediënten zoals kalk en silica. Hoe krijgen organismen het voor elkaar om met zulke eenvoudige bouwstenen zulke complexe, driedimensionale vormen te maken?

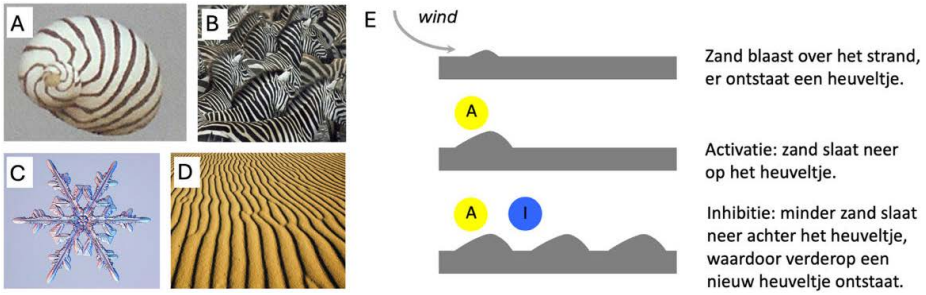
Die vraag leidde de afgelopen jaren tot een onverwachte ontdekkingsreis in mijn laboratorium. Het begon met fundamenteel onderzoek naar zelforganisatie op micro- en nanoschaal, en is nu doorontwikkeld tot een techniek die wereldwijd wordt ingezet om ernstige milieuproblemen zichtbaar te maken en forensisch onderzoek te ondersteunen.

Dit is het verhaal van hoe simpele chemie, spontane patroonvorming en nieuwsgierigheid kunnen uitmonden in fundamenteel nieuwe manieren om materialen te bouwen én maatschappelijke problemen aan te pakken.

Van schelppatronen tot spontaan vormende landschappen

In de natuur duiken bepaalde patronen steeds opnieuw op: strepen, stippen, vertakkingen, zeshoeken [1]. Je vindt ze in zebrapatronen, op zandduinen, in sneeuwvlokken en schelpen (figuur 1). Opvallend genoeg ontstaan zulke patronen vaak spontaan, zonder een ingewikkeld ontwerp of een architect met een plan, en in levende en abiotische materialen.

Een klassiek voorbeeld zijn rimpels in het zand (figuur 1E). Als de wind zand over het oppervlak blaast, kan een miniem heuveltje ervoor zorgen dat daar meer zand blijft liggen (activatie), terwijl vlak erachter juist minder zand wordt afgezet (inhibitie). Dat eenvoudige terugkoppelingsmechanisme produceert rijen prachtige, regelmatige rimpels op het strand [1].



Figuur 1: Patronen in de natuur. **A**, **B**: Schelp en zebra's met streeppatronen. **C**: Vertakt patroon in ijskristal. **D**: Streeppatronen in zand. **E**: Mechanisme voor streeppatronen in zand.

Als zulke simpele processen al zulke mooie patronen vormen op macroschaal, zou dan iets soortgelijks ook op microschaal kunnen gebeuren bij organismen? Niemand weet precies hoe cellen zulke vormen bouwen. Maar één ding was duidelijk: als we sommige van die principes kunnen nabootsen in het lab, zou dat een geheel nieuw gereedschap kunnen opleveren om materialen te laten groeien in plaats van ze te etsen of te frezen.

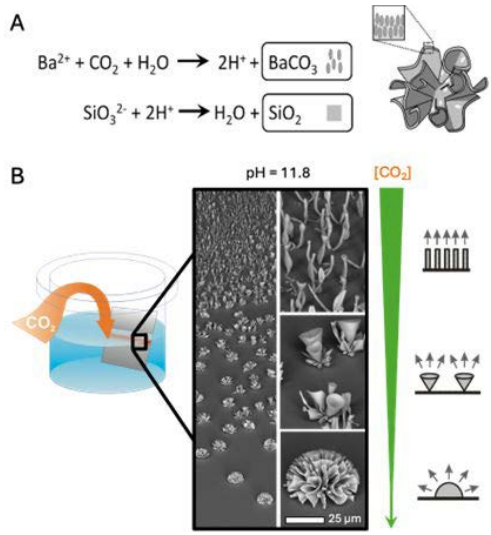
De truc: een chemische reactie die zichzelf organiseert

De eerste stap in deze ontdekkingsreis is een opmerkelijke chemische reactie, oorspronkelijk ontdekt door de Spaanse onderzoeker Juan Manuel García-Ruiz [2]. Het recept is verrassend eenvoudig: neem water, voeg bariumionen en een silica-precursor toe, laat daar CO_2 uit de lucht in diffunderen, en wacht [3].

Wat er dan gebeurt, is bijna magisch. Barium reageert met CO_2 tot kristalletjes bariumcarbonaat (een krijtachtig zout), waarbij een klein beetje zuur vrijkomt (figuur 2). Dat zuur initieert vervolgens de vorming van vaste silica. De resulterende materialen – nanokristalletjes omhuld door een glasachtige matrix van silica – vormen samen een soort muurtjes van 'stenen met cement'.

Maar het meest bijzondere van deze reactie zit in de dynamiek. De groei van bariumcarbonaat activeert de reactie, terwijl silica de groei lokaal juist belemmert. Net als bij de zandduinen ontstaat zo een delicaat spel van activatie en inhibitie. Wanneer je de reactie laat plaatsvinden op een object in de oplossing – een stukje glas, metaal of zelfs een munt – vormt zich binnen twee uur een dun wit laagje.

Onder een elektronenmicroscoop blijkt dat laagje echter een weelderig landschap te zijn van duizenden verfijnde driedimensionale microstructuren zoals spiralen, vaas- en koraalachtige vormen (figuur 2B).



Figuur 2: Artificiële patroonvorming in bariumcarbonaat ($BaCO_3$) en silica (SiO_2). **A**: Bariumionen (Ba^{2+}) reageren met CO_2 tot $BaCO_3$-kristallen. Hierbij komt zuur vrij (H^+) dat de polymerisatie van silicazuur (SiO_3^{2-}) in SiO_2 initieert, waardoor een structuur van nanokristallen in silica ontstaat. **B**: Elektronenmicroscopische afbeeldingen van paaltjes, vaas- en koraalachtige vormen die ontstaan tijdens de reactie bij verschillende concentraties CO_2.

En door het controleren van de initiële reactiecondities kunnen we kiezen welke vorm ontstaat. Deze structuren zijn niet alleen esthetisch fascinerend, maar ook het begin van een geheel nieuwe manier van materiaalvorming door chemische zelforganisatie [3].

Samenwerken met chemische zelforganisatie?

Als initiële condities al zulke verschillende structuren opleveren, wat gebeurt er dan als je de groei tijdens de reactie beïnvloedt? Dat bleek verrassend eenvoudig om te testen. Door simpelweg het dekseltje van de reactiebeker even op te tillen – waardoor meer CO_2 binnenkomt – kun je de groei van bariumcarbonaat tijdelijk versnellen en daardoor de structuren plaatselijk dikker maken (figuur 3). Zet je het deksel terug, dan keert de vorm weer terug naar zijn normale groeimodus. Herhaal dat ritmisch, en je schrijft als het ware bandjes in de structuur.

Met die simpele handeling kunnen we patronen maken die variëren van strepen tot gecodeerde boodschappen met microscopische nauwkeurigheid. Maar dat was nog maar het begin. Door materialen met een lagere oplosbaarheid (zoals strontiumcarbonaat in plaats van bariumcarbonaat) te gebruiken, wordt de gevoeligheid voor CO_2 groter. Daarmee kun je structuren splitsen en kelkvormen open laten vouwen. En omdat alle structuren op hetzelfde moment een CO_2-puls krijgen, kun je een heel landschap vormgeven tijdens de groei (figuur 3C).

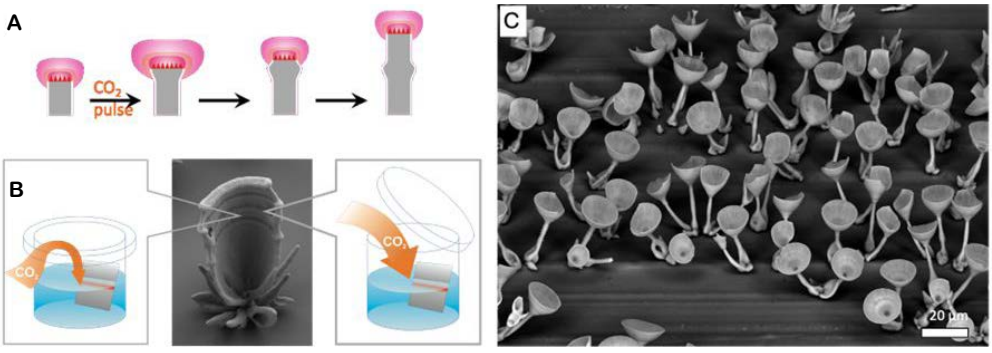
Een model om de groei te voorspellen

Hoewel de experimenten intuïtief eenvoudig verklaarbaar leken, was het onderliggende proces dat allerminst. Daarom ontwikkelden we samen met wiskundige Nadir Kaplan een geometrisch model dat voorspelt hoe structuren zich vormen (figuur 4) [4]. Het model beschrijft hoe kromming bepaalt waar groei bevorderd of juist geremd wordt, en verklaart daarmee waarom sommige structuren uit elkaar groeien en andere naar elkaar toe spiralen.

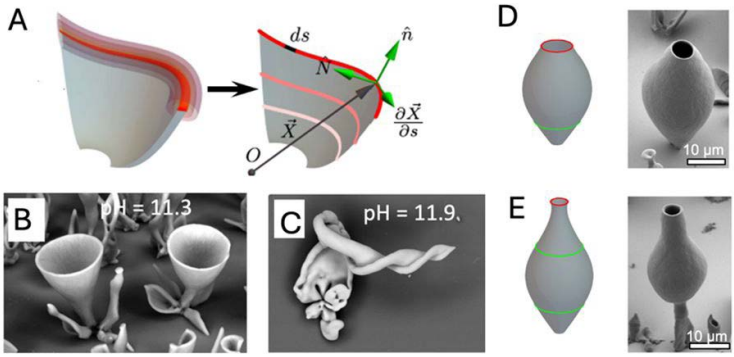
Opvallend genoeg voorspelde het model ook vormen die we zelf nog nooit hadden geprobeerd te maken – en die vervolgens precies zo in het lab bleken te ontstaan, zoals een vaas met een brede buik en een smalle nek (figuur 4D,E). Daarmee kregen we voor het eerst ontwerpregels in handen voor driedimensionale zelforganiserende groei.

Combineren van complexe vormen in opeenvolgende stappen

De structuren bestaan uit talloze nanokristallen die prominent aanwezig zijn op sommige plekken en juist verborgen liggen op andere. Dat opent een nieuwe mogelijkheid: je kunt die nanokristallen



Figuur 3: Patronen sturen tijdens de groei. **A**: Tijdens de groei van de $BaCO_3/SiO_2$-structuren kan de dikte van de muurtjes worden aangepast door een korte CO_2-puls te geven. **B**: Een CO_2-puls kan eenvoudig worden gegeven door de deksel op te tillen van de beker waarin de reactie plaatsvindt, zodat er meer CO_2 uit de lucht bij kan. **C**: Hierdoor is het zelfs mogelijk om structuren compleet op te splitsen, waardoor je een landschap kan gaan vormgeven met simpele chemische ingrepen.



Figuur 4: Modelleren en voorspellen van patronen. **A**: Een geometrisch model beschrijft door middel van de lokale buiging van de muurtjes welke vormen ontstaan tijdens verschillende reactiecondities, zoals vazen (**B**) of helices (**C**). **D**, **E**: Dit model voorspelt ook hoe de chemische condities kunnen worden aangepast om de groei van meer complexe vormen te sturen.

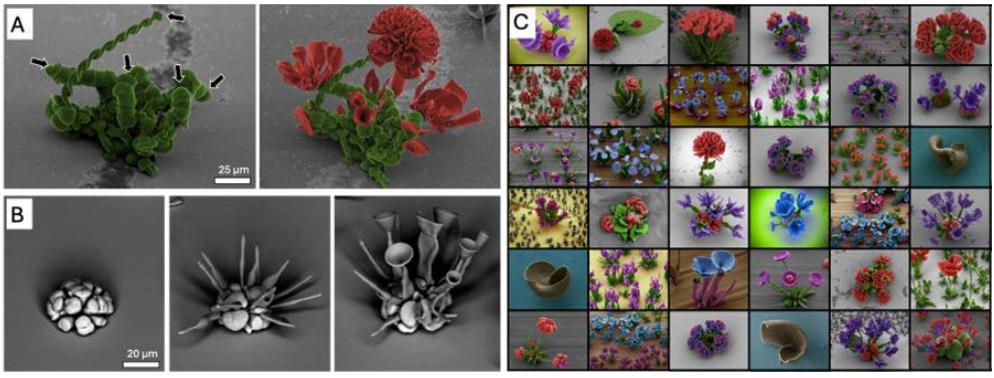
gebruiken om de vorming van nieuwe structuren te sturen zodat je compleet verschillende groeipatronen kunt combineren in opeenvolgende stappen.

Zo groeiden we een spiraalvorm met onbedekte kristalletjes aan de uiteinden. Door die in een nieuwe oplossing met andere condities te plaatsen, groeiden er precies op die punten nieuwe koraalvormige structuurtjes (figuur 5). Tijdens iedere groeistap kunnen fluorescerende kleurstoffen worden ingebouwd, zodat we met chemische reacties miniatuurboeketten kunnen groeien.

Door de opeenvolgende stappen te combineren met sturing tijdens de groei kunnen we nog complexere hiërarchische microstructuren bouwen: spiralen met bloemkopjes, vazen met daarin stelen die opengaan in kelken, kortom een fantasiewereld op microschaal (figuur 5C).

Sturen met licht

Tot nu toe controleerden we de condities alleen heel grof, met de begincondities en simpele handelingen, waardoor de structuren groeien waar de condities geschikt zijn. Maar wat als je precieze controle wilt over waar en wanneer groei plaatsvindt?



Figuur 5: Hiërarchisch combineren van patronen. **A**: De nanokristallen van een gegroeide vorm (aangegeven met pijlen) kunnen de positie van nieuwe vormen sturen zodat bijvoorbeeld een koraalvorm op een helix kan worden gegroeid. **B**: We kunnen hierdoor ook binnen de eerder gevormde koraalvorm paaltjes plaatsen, die we vervolgens met een CO_2-puls kunnen openen. **C**: Voorbeelden van gecombineerde patronen.

Ook daar bood chemie een onverwachte oplossing. We ontdekten dat je door een organisch molecuul toe te voegen dat onder UV-licht CO_2 vrijmaakt, lokaal CO_2 kunt genereren om de patroonvormingsreactie te starten (figuur 6) [5]. Hierdoor kun je met licht precies bepalen waar en wanneer een structuur groeit.

Met zo'n lichtspot konden we dus één enkele koraalvormige structuur laten groeien op een verder leeg substraat. Door meerdere lichtspots te gebruiken ontstonden geordende rasters van structuren (figuur 6D). Projecteer een driehoekige lichtbundel, en de groei stopt precies bij de rand van die geometrische vorm (figuur 6E).

Nog spectaculairder werd het toen we de lichtspot konden bewegen. Door de snelheid exact af te stemmen op de groeisnelheid van het materiaal, konden we lijnen, bochten en figuren tekenen. Waar de lichtbundel ging, volgde de structuur. Een kleine aanpassing in lichtintensiteit kon zelfs de *vorm* veranderen: bij lage intensiteit groeide een spiraalvorm, bij hoge intensiteit ontstond een koraalachtige structuur. Zo werd het mogelijk om verschillende vormen sequentieel te laten groeien in één aaneengesloten proces.

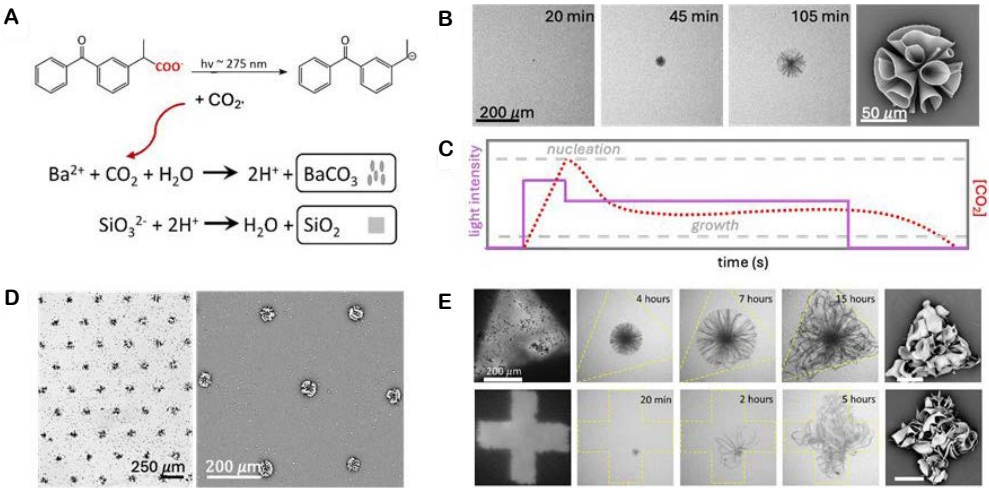
Wat kun je met zulke structuren?

De zelfgebouwde microstructuren bleken verrassend functioneel. Zo ontdekten we dat licht – gegenereerd door ingebouwde fluorescerende kleurstoffen – door spiraalvormige structuren geleid kan worden, vergelijkbaar met een optische vezel [6]. De nanokristallen volgen de draaiing van de spiraal, waardoor het licht circulair gepolariseerd raakt. Dat is interessant voor optica, sensoren en wellicht toekomstige nanofotonische toepassingen.

Toch bleef er een fundamentele beperking: de materialen zelf. Bariumcarbonaat en silica zijn heel geschikt om structuren mee te groeien, maar zijn niet de materialen waarvan halfgeleiders of katalysatoren worden gemaakt. En het is heel moeilijk om dezelfde patroonvormingsreacties te ontwikkelen voor andere materialen. Dus hoe kunnen we dezelfde zelfgeorganiseerde vormen maken uit andere materialen?

Fossilisatie, maar dan in seconden

Een mogelijke oplossing voor dit probleem is al bekend in de natuur. Er is namelijk een proces waarbij de vorm van een materiaal behouden blijft terwijl de chemische samenstelling verandert: fossilisatie.



Figuur 6: Patronen sturen met licht. **A**: Met UV-licht ondergaat een organisch molecuul een reactie waarbij CO_2 ontstaat, waardoor $BaCO_3$ en SiO_2 neerslaan. **B**: Een koraalvorm wordt gegroeid in de UV-lichtspot, waarbij de UV-intensiteit wordt gebruikt om precies de juiste hoeveelheid CO_2 te genereren (**C**). **D**: Door hexagonale UV-patronen te projecteren, groeit er in iedere lichtspot een koraalvorm. **E**: Door een driehoek of kruis als lichtspot te kiezen kan de vorm van het koraal worden aangepast.

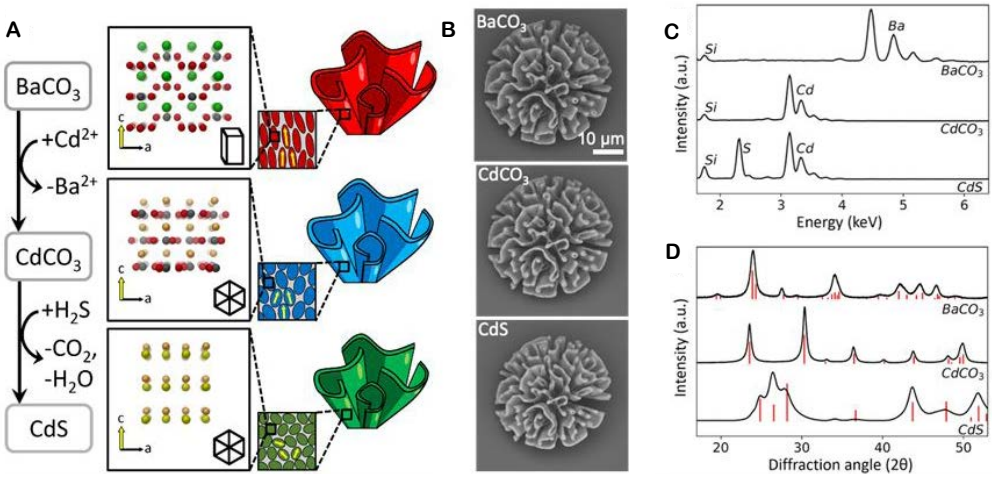
Zo kan een dinosaurusbot dat oorspronkelijk uit calciumfosfaat bestond, over miljoenen jaren veranderen in ijzer- of silica-afzettingen zonder dat de vorm verloren gaat. Dit is heel interessant, want door de fossilisatie zijn opeens vormgeving en materiaalkeus ontkoppeld. Dus: wat als we dat proces konden versnellen van miljoenen jaren naar enkele seconden en met volledige chemische controle over het eindmateriaal?

Om dat uit te zoeken, bestudeerden we of het mogelijk is om een door fossilisatie geïnspireerde omzettingstechniek te ontwikkelen waarbij de nanokristallen in onze structuren kunnen worden uitgewisseld zonder dat de vorm instort (figuur 7) [7]. Het werkt als volgt: we beginnen met een bariumcarbonaatstructuur (bijvoorbeeld een koraalvorm). Die dippen we enkele seconden in een oplossing met gewenste kationen (bijvoorbeeld cadmium, Cd^{2+}). De bariumkationen worden dan vervangen door het gewenste kation, zonder dat het kristal uiteenvalt. Vervolgens voeren we een tweede reactie uit waarbij het carbonaat-anion wordt vervangen door een gewenst anion (bijvoorbeeld sulfide, S^{2-}). Het resultaat: een structuur die in vorm identiek is, maar nu geheel bestaat uit de gewenste chemische samenstelling: cadmiumsulfide – een halfgeleider.

Het bijzondere van deze ion-uitwisselingsreacties is dat de structuur zich aanpast aan de volumeveranderingen die optreden op de nanoschaal. In sommige gevallen krimpt de structuur bijvoorbeeld tot wel 25%, maar blijft alles verder intact, omdat het onderliggende nanocomposiet van kristallen en silica elastisch genoeg is om die volumeverandering op te vangen. De structuren zijn dus verbazingwekkend genoeg chemisch zeer reactief, maar tegelijkertijd mechanisch heel stabiel (figuur 7B).

Deze tweetraps ion-uitwisseling blijkt heel veelzijdig te zijn. In het lab zetten we inmiddels structuren om naar meer dan zestig verschillende materialen, waaronder halfgeleiders, katalysatoren en materialen met opto-elektrische eigenschappen zoals perovskieten. De vorm en de chemische samenstelling kunnen daarbij onafhankelijk van elkaar worden gekozen.

Het bijzondere is dat deze omzettingsreacties niet alleen werken op onze kunstmatig gemaakte structuren, maar ook op natuurlijke biomineralen zoals schelpen. Zo konden we bijvoorbeeld het skelet van een zee-egel dat oorspronkelijk van kalk was, helemaal omzetten in een perovskiet-halfgeleider die fluorescerend is [8]. Opeens is het dus mogelijk om een willekeurige microscopische vorm te nemen –



Figuur 7: Fossilisatie-geïnspireerde omzettingsreacties. **A**: Omzetting van $BaCO_3$ naar de halfgeleider cadmiumsulfide (CdS) via cadmiumcarbonaat ($CdCO_3$). **B**: Elektronenmicroscopische afbeeldingen na iedere stap, die laten zien dat de vorm nauwkeurig behouden blijft, terwijl de chemische samenstelling (**C**) en de kristalstructuur (**D**) helemaal veranderen.

uit het lab of uit de natuur – en die om te zetten in een functioneel materiaal naar keuze.

Een onverwachte toepassing: het opsporen van loodvervuiling

Terwijl we experimenteerden met omzettingsreacties, kwam een heel andere vraag bovendrijven: zou je gevaarlijke stoffen in de omgeving zichtbaar kunnen maken door ze om te zetten in lichtgevende materialen?

Een van die gevaarlijke stoffen is het chemische element lood. UNICEF en de ngo Pure Earth rapporteerden dat één op de drie kinderen wereldwijd loodvergiftiging heeft – zo'n 800 miljoen kinderen [9]. De gevolgen zijn ernstig: blijvende hersenschade, hart- en vaatziekten, verminderde cognitieve ontwikkeling, en meer mensen overlijden jaarlijks aan loodvergiftiging dan aan malaria en hiv/aids samen.

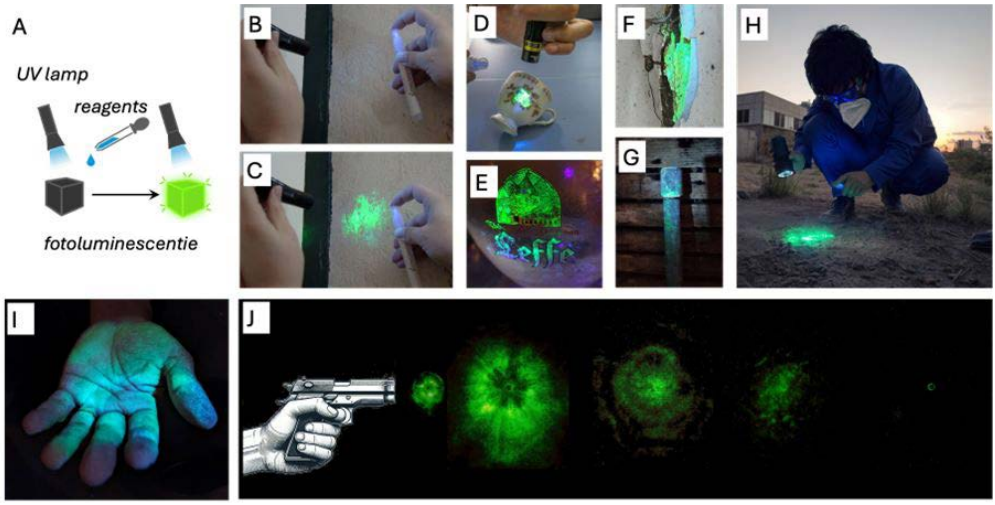
Helaas is loodvervuiling vaak onzichtbaar en daardoor lastig op te sporen. Oude huizen met loodverf, speelplaatsen vervuild met loodstof van industriële activiteiten en serviesgoed met loodglazuur zijn vaak moeilijk te vinden voordat mensen vergiftigd raken. En ondanks de omvang van het probleem bestaan er geen snelle, betrouwbare testen die ter plekke zichtbaar maken waar lood zit.

Hierdoor kregen we een idee: kunnen we lood opsporen door het chemisch om te zetten in een lichtgevende perovskiet? Het antwoord was: ja – en veel beter dan we zelf hadden verwacht.

De loodtest: een chemische zeef die alleen op lood reageert

De truc is dat we lood uit de omgeving omzetten tot een perovskiet-halfgeleider die felgroen licht geeft (figuur 8) [10]. We ontwikkelden een eenvoudig reagens dat, wanneer het in contact komt met loodionen, direct wordt omgezet in een nanokristalletje van een perovskiet-halfgeleider. Die nanokristalletjes lichten vervolgens fel op onder UV-licht, waardoor het meteen duidelijk is waar lood zit.

Het verrassende was niet alleen dat dit werkte voor allerlei vormen van lood, maar ook dat het uitsluitend werkte voor lood. We brachten werkelijk alles in



Figuur 8: Fotoluminescerende looddetectie. **A**: Een reagens reageert met lood in de omgeving tot een perovskiet-halfgeleider die onder UV-licht groen oplicht. Detectie van lood in verf (**B**, **C**), glazuur van servies (**D**), bierglaslogo's (**E**), verflagen (**F**), waterleidingen (**G**) en op een schoolplein in India dat naast een batterijrecyclingbedrijf lag (**H**). **I**: Detectie van lood in schotresten die op de hand van een schutter zijn achtergebleven. **J**: Looddetectie van schotrestpatronen op doelwitten die op verschillende afstanden zijn opgesteld.

contact met het reagens: zink, tin, calcium, ijzer, koper, nikkel, chroom. Geen van deze materialen reageerde. Alleen lood, in allerlei chemische vormen, lichtte op. Daarnaast bleek de test ook nog eens heel gevoelig. Zelfs nanogrammen lood zijn direct zichtbaar met het blote oog. De reactie fungeert dus als een soort heel selectieve zeef waarbij lood, en alleen lood reageert tot een fotoluminescerende halfgeleider.

Van fundamenteel laboratoriumonderzoek naar wereldwijde toepassingen

De reactie vindt plaats in fracties van een seconde, en het reagens kan eenvoudig worden verwerkt in een spray. Binnen enkele weken testten we alles wat we konden vinden: verf, keramiek, plastic speelgoed, kabelisolatie, oude vensterbanken, de inboedel van kringloopwinkels.

De uitkomsten waren vaak schokkend. Plastic waterleidingen, logo's op bierglazen, en zelfs moderne koffiemokken bleken soms lood in het glazuur te bevatten (figuur 8). Op straat in oude steden lichtten stoeptegels op door stof van oude verflagen. En op de kruidenplanten in mijn eigen tuin ontdekte ik loodstof afkomstig van buren die hun kozijnen hadden geschuurd.

Om de impact van deze uitvinding zo groot mogelijk te maken, richtten we het bedrijf Lumetallix op. Lumetallix ontwikkelde de looddetectie-technologie tot een praktische test en maakte die toegankelijk voor inspectiebureaus, ngo's, overheden, en het algemene publiek. Inmiddels zijn er tientallen miljoenen testen beschikbaar gesteld en is de luminescerende loodtest gebruikt in meer dan 40 landen over de hele wereld.

Zo gebruiken zwangere vrouwen in Ivoorkust bijvoorbeeld nu de fotoluminescerende loodtest om hun woning te controleren op giftige loodverf. In India wordt de test toegepast rond illegale batterijrecycling, waar hele schoolpleinen vervuild bleken. En in de Verenigde Staten en Europa wordt de test onderzocht bij forensische opsporing om schietincidenten te analyseren: looddeeltjes uit schotresten lichten op waardoor forensisch onderzoekers bijvoorbeeld kunnen zien waar een schutter stond en vanaf welke afstand iemand is neergeschoten [11]. Zelfs nadat iemand zijn handen heeft gewassen, blijven in huidgroeven nog sporen achter die zichtbaar worden, zodat we kunnen achterhalen wie geschoten heeft (figuur 8I,J). Kortom, wat begon als een curiositeit van zelfgroeiende materialen, ontwikkelde zich zo tot een hulpmiddel om wereldwijd urgente problemen aan te pakken.

Van fundamentele nieuwsgierigheid naar wereldwijde impact

Wanneer we terugkijken op dit avontuur valt één ding op: telkens bleek nieuwsgierigheid de motor van innovatie. De spontane patronen die ontstaan in een strandduin; de simpele reactie van barium, CO_2 en silica; een lichtspot die CO_2 maakt; een ionuitwisseling die materialen omzet zonder vormen te verliezen. Uit dat alles groeide een nieuwe benadering van materiaalwetenschap: niet door te etsen, snijden of lithograferen, maar door te *laten groeien*. Niet door grote machines, maar door handige chemie. Niet door miljoenen jaren fossilisatie, maar door razendsnelle omzettingsreacties. En uiteindelijk bleek dit onderzoek, dat begon met fascinatie voor de schoonheid van microscopische structuren, inzetbaar voor het oplossen van geweldsmisdrijven en om kinderen te beschermen tegen een van de oudste gifstoffen uit onze geschiedenis. Misschien is dat wel de belangrijkste les: ontdekkingen voor urgente problemen zijn soms moeilijk te voorspellen, maar met voldoende nieuwsgierigheid en inspiratie uit de omgeving, zijn er prachtige dingen mogelijk.

Referenties

1. Ball P. **1999**. *The self-made tapestry. Pattern formation in nature.* Oxford: Oxford University Press.
2. García-Ruiz JM, Hyde ST, Carnerup AM, Christy AG, Van Kranendonk MJ, Welham NJ. **2003**. *Self-assembled silica-carbonate structures and detection of ancient microfossils*. Science 302(5648):1194-1197.
3. Noorduin WL, Grinthal A, Mahadevan L, Aizenberg J. **2013**. *Rationally designed complex, hierarchical microarchitectures*. Science 340(6134):832-837.

4. Kaplan CN, Noorduin WL, et al. **2017**. *Controlled growth and form of precipitating microsculptures*. Science 355(6332):1395-1399.
5. Bistervels MH, Kamp M, Schoenmaker H, Brouwer AM, Noorduin WL. **2022**. *Light-controlled nucleation and shaping of self-assembling nanocomposites*. Adv Mater 34(5):e2107843.
6. Helmbrecht L, …, Noorduin WL. **2020**. *Directed emission from self-assembled microhelices*, Adv Funct Mater 30(11):1-5.
7. Hendrikse HC, …, Noorduin WL. **2020**. *Shape-preserving chemical conversion of architected nanocomposites*. Adv Mater 32(52):e2003999.
8. Holtus T, …, Noorduin WL. **2018**. *Shape-preserving transformation of carbonate minerals into lead halide perovskite semiconductors based on ion exchange/insertion reactions*. Nat Chem 10(7): 740-745.
9. Rees N, Fuller R. **2020**. *The toxic truth: children's exposure to lead pollution undermines a generation of future potential*, 2e ed. New York: UNICEF.
10. Helmbrecht L, van Dongen SW, van der Weijden A, van Campenhout CT, Noorduin WL. **2023**. *Direct environmental lead detection by photoluminescent perovskite formation with nanogram sensitivity*. Environ Sci Technol 57(49):20494-20500.
11. Adelberg K, van der Weijden A, Helmbrecht L, Blaauw D, van Asten AC, Noorduin WL. **2025**. *Perovskite-based photoluminescent detection of lead particles in gunshot residue*. Forensic Sci Int 370:112415.

- - -

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:

De QR-code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.
Geen QR-scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Noorduin" in op de zoekbalk.

1.16 De ziekte van Parkinson: voorkómen, afremmen en betere zorg

Prof. dr. B. (Bas) Bloem
Department of Neurology, RadboudUMC, Nijmegen
Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Nijmegen
radboudumc.nl/personen/bas-bloem

– Lezing gehouden op 3 maart 2025 voor de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' te 's-Gravenhage.
– Een video-opname van de lezing is te zien op www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Samenvatting van de lezing

De ziekte van Parkinson is 's werelds snelst groeiende neurologische aandoening in termen van prevalentie. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat deze groei voor een groot deel kan worden toegeschreven aan blootstelling aan neurotoxinen in onze leefomgeving, waaronder pesticiden, trichloorethyleen en luchtverontreiniging. Er zijn ook verschillende genetische factoren die de ontwikkeling van de ziekte van Parkinson in de hand werken, maar deze zorgen er vooral voor dat mensen vatbaarder worden voor de schadelijke effecten van neurotoxinen.

Momenteel onderzoeken we welke van de tegenwoordig gebruikte pesticiden specifiek in verband worden gebracht met het risico op de ziekte van Parkinson, waarbij we voor het eerst ook gericht kijken naar de risico's na blootstelling aan cocktails van verschillende pesticiden. Ook onderzoeken we preventie gericht op een risicopopulatie in de SlowSPEED trial, 's werelds eerste Parkinson-preventiestudie die volledig op afstand wordt uitgevoerd. Zelfs als al deze preventieve maatregelen optimaal effectief zijn, zullen er nog steeds nieuwe mensen met Parkinson bij blijven komen. Voor die groep is optimale zorg essentieel, bestaande uit een integrale, multidisciplinaire en persoonsgerichte benadering. Het door ons ontwikkelde ParkinsonNet vormt hiervoor een goede basis, en ik leg uit hoe wij de komende jaren de volgende stappen in dit traject gaan zetten.

Inleiding

De houdbaarheid van de zorg staat onder grote druk, zowel in Nederland als daarbuiten. De zorg voor mensen met de ziekte van Parkinson vormt daarop helaas geen uitzondering. De prevalentie van de ziekte groeit snel, met zo'n 30% in de afgelopen 10 jaar. De incidentie in Nederland lijkt stabiel, met gemiddeld 3700 nieuwe gevallen per jaar. De groei in prevalentie komt met name door een verouderende populatie en een hogere leeftijdsverwachting, mede dankzij goede zorg via het landelijke ParkinsonNet. Bovendien zijn een afname van fysieke activiteit, slechte voeding en blootstelling aan toxische stoffen in onze leefomgeving (onder andere pesticiden, zware metalen en luchtvervuiling) van invloed. De groei van Parkinson leidt tot een sterk toenemende zorgvraag.

Het zorgaanbod is ook steeds minder goed afgestemd op deze groeiende zorgvraag. In verhouding zijn er steeds minder zorgverleners, zijn er minder mensen die interesse hebben in een carrière in de zorg, worden geneeskundestudenten afgeschrikt door de hoge (administratieve) werkdruk en zijn er een aantal inefficiënties in de zorg. De zorg is vaak sterk gefragmenteerd en is te reactief opgezet. Er wordt gewacht op ziektecomplicaties om deze, vaak duurder, te behandelen. Ze is daarnaast ook voornamelijk gebouwd rondom bezoeken aan zorginstellingen in plaats van dat dit gerealiseerd is dicht bij de thuissituatie. Door de zorg meer proactief op te stellen, met een focus op vroege detectie van alarmsymptomen, kunnen complicaties mogelijk voorkomen worden. Het gevolg hiervan is dat de zorgkosten minder oplopen en mensen met een chronische ziekte minder geconfronteerd worden met een afname in de kwaliteit van leven die gedeeltelijk voorkomen had kunnen worden.

Co-auteur van deze schriftelijke weergave is Q.X. (Quinten) Timmer BSc, RadboudUMC, Nijmegen.

Binnen het artikel willen we een veelzijdige en innovatieve aanpak op deze uitdagingen beschrijven, aan de hand van de ziekte van Parkinson. De uitdagingen in de zorg zijn uiteraard veel groter dan de wereld van Parkinson alleen, maar wij beschouwen de ziekte van Parkinson als een ideale 'modelziekte' om een aantal concepten te kunnen illustreren. Aan de hand daarvan kunnen waardevolle inzichten worden vergaard die vervolgens gemakkelijk kunnen worden vertaald naar veel andere chronische aandoeningen.

Vier pijlers van onderzoek

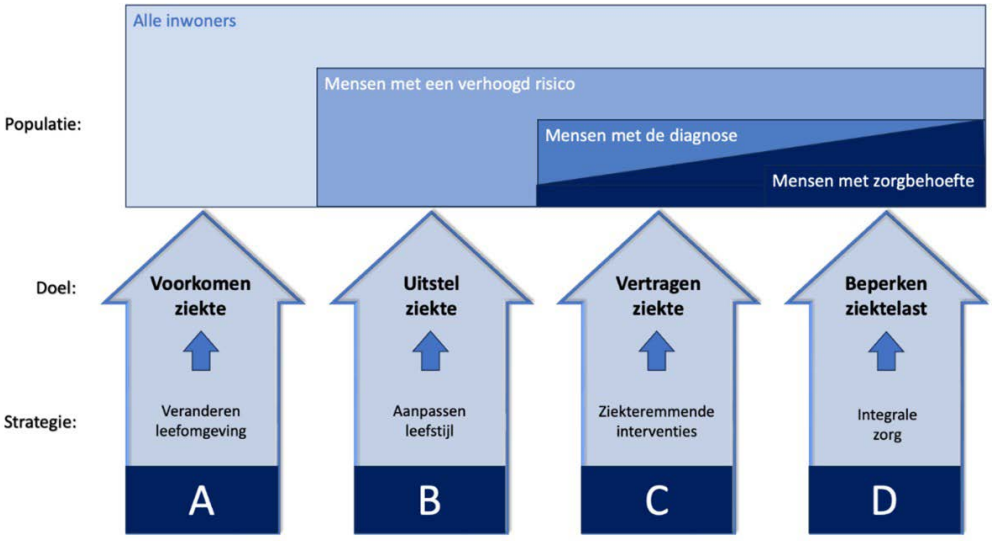
Het aanpakken van deze uitdagingen doen wij vanuit het RadboudUMC aan de hand van vier onderzoeksprogramma's (figuur 1):

- *voorkomen van de ziekte*: primaire preventie, op populatieniveau, om zo de groei van het aantal nieuwe mensen met Parkinson te verminderen;
- *uitstellen van de ziekte*: het afremmen van ziekteprogressie in de vroegste (prodromale) ziektefase, om zo het moment van de feitelijke diagnose uit te stellen;
- *vertragen van de klinisch manifeste ziekte*: het afremmen van de ziekteprogressie bij mensen na het stellen van de diagnose;
- *beperken van de ziektelast:* het verbeteren van de kwaliteit van zorg voor mensen met Parkinson door een efficiënte organisatie van integrale, persoonsgerichte zorg.

Deze vier doelstellingen kennen hun origine uit het IMPACT-project (waarbij de titel letterlijk staat voor de ambitie om een impact te maken), een studie waar het behoud van kwalitatief goede zorg voor mensen met de ziekte van Parkinson bij een sterk groeiende zorgdruk centraal staat. Hierbij wordt geïnvesteerd in preventie, onderzoek en een nationaal en internationaal toonaangevend organisatiemodel met een vruchtbare voedingsbodem voor financiering vanuit private partijen voor aanvullende studies. Op deze manier wordt kennis en technologie gegenereerd voor de behandeling in zowel goed als minder ontwikkelde landen. De doelstellingen vormen daarmee de tandwielen die zorgen dat het onderzoek, de informatievoorziening en de zorg optimaal kunnen blijven draaien (figuur 2).

Parkinson als modelziekte

De ziekte van Parkinson is een complexe neurodegeneratieve aandoening die voor het eerst beschreven werd door James Parkinson in 1817. Hij omschreef heel nauwkeurig mensen met de klassieke motori-



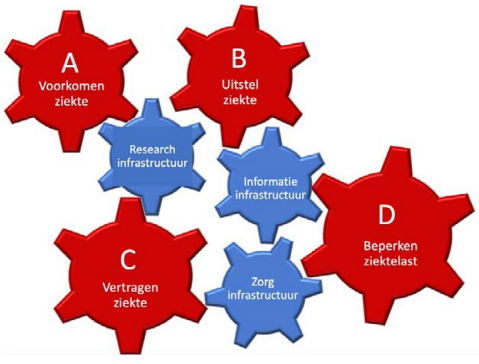
Figuur 1: De vier doelstellingen, strategieën en populaties van het IMPACT-onderzoek.

sche verschijnselen en stelde voor dat hier ging om een nieuwe ziekte die tot die tijd nog geen aandacht had gekregen. Het onderliggende probleem in de hersenen werd echter pas vroeg in de 20e eeuw beschreven. Dopamine afgevende neuronen in de substantia nigra van de hersenstam sterven af, waardoor een dopaminetekort ontstaat. Dopamine is onder andere van belang voor de communicatie tussen specifieke zenuwcellen in de hersenen. Een tekort zorgt voor een breed scala van motorische en niet-motorische symptomen. In de jaren 1960 werd levodopa ontwikkeld, een precursor van dopamine, die deze motorische klachten kon verminderen.

Wereldwijd groeit de ziekte van Parkinson snel. In 1990 waren er naar schatting 2,5 miljoen mensen wereldwijd met de ziekte van Parkinson. In 2021 was dit aantal al gestegen naar 11,8 miljoen. Er kan inmiddels gesproken worden van een 'Parkinson Pandemie', aangezien het de snelst groeiende hersenaandoening is. We hebben daarmee al aantallen bereikt die verwacht waren in 2035. Door vergrijzing, langere levensverwachtingen en vervuiling van onze leefomgeving is de verwachting dat de ziekte in 2040 rond 24 miljoen mensen zal treffen.

Pijler A: voorkómen van de ziekte

Er zijn veel studies gedaan naar de vele factoren die invloed hebben op het ontstaan van Parkinson. Deze staan hieronder beschreven.



Figuur 2: De connectie tussen de vier doelstellingen van het onderzoek van het RadboudUMC, afgebeeld in de rode tandwielen. De ondersteunende infrastructuur is afgebeeld in de blauwe tandwielen.

Erfelijke invloed

Veroudering is niet de enige oorzaak voor het ontstaan van Parkinson. Na correctie voor veroudering wordt de groei op 50-60% geschat, terwijl andere aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer gelijk blijven of dalen na correctie voor veroudering. Naar schatting is een derde van alle patiënten onder de 65 jaar oud als de ziekte wordt vastgesteld. Verwacht wordt dat maximaal 15% van alle diagnoses een hoofdzakelijk genetische oorzaak kent. Daarnaast hebben studies aangetoond dat eeneiige tweelingen niet vaker allebei Parkinson hebben dan twee-eiige tweelingen, wat wijst op een beperkte genetische component. De uiteindelijke verwachting is dat omgevingsfactoren een veel grotere rol spelen dan een genetische vatbaarheid bij het risico op het ontwikkelen van Parkinson.

Milieuvervuiling

Toen James Parkinson tijdens de industriële revolutie voor het eerst de ziekte beschreef, was er veel luchtverontreiniging in London. Fijnstof, stikstofoxiden en ozon zijn bestanddelen van luchtverontreiniging die bij chronische blootstelling geassocieerd worden met systemische ontsteking en oxidatieve stress [1]. Recente studies suggereren dat blootstelling aan hoge concentraties van fijnstof geassocieerd is met een verhoogd risico op Parkinson. Hedendaags zien we dit ook in stedelijke gebieden met veel verkeer en industrie [1]. In China is bijvoorbeeld het aantal diagnoses significant gestegen, naar 5,08 miljoen. Mogelijk is dit deels te wijten aan de huidige industriële revolutie die daar nu plaatsvindt.

Daarnaast is er ook toenemende zorg over het neurotoxische effect van trichloorethyleen, wat veel gebruikt wordt in wasserijen en schoenpoetsmiddelen [2]. Dit speelt vooral in de VS momenteel nog een grote rol.

Bestrijdingsmiddelen

Na de Tweede Wereldoorlog groeide ook het gebruik van pesticiden om zo de groeiende wereldpopulatie van voedsel te voorzien. Veel studies hebben laten zien dat boeren en tuinders, hoogstwaarschijnlijk door pesticiden, een verhoogd risico

hebben op het ontwikkelen van Parkinson. Het verklaart mogelijk ook waarom in Nederland meer mannen dan vrouwen Parkinson hebben. In Nederland zijn namelijk meer mannen boer, terwijl in Japan meer vrouwen boer zijn en ook meer vrouwen Parkinson hebben.

Een ander opvallend voorbeeld uit de medische geschiedenis komt uit de jaren 1980. Bill Langston, een Amerikaanse arts, filmde zeven jonge heroïnegebruikers die spontaan symptomen van vergevorderde Parkinson hadden ontwikkeld [3]. De zelfgemaakte heroïne bevatte MTPT, een stof die in de hersenen wordt omgezet in MPP+. Dit is een krachtig neurotoxine dat specifiek de dopaminerge neuronen in de substantia nigra aantast. Opvallend is dat MPP+ chemisch veel lijkt op het landbouwgif paraquat, dat jarenlang werd gebruikt in Nederland en hedendaags nog in onder andere de VS.

Hedendaags wordt men echter vaak niet aan één specifiek bestrijdingsmiddel blootgesteld, maar aan een cocktail van veel verschillende chemische stoffen. Dit kan ervoor zorgen dat deze middelen elkaar versterken waardoor deze meer neurotoxisch worden, ook als de stoffen afzonderlijk als veilig waren beoordeeld.

De Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA) bepaalt welke middelen als veilig gezien kunnen worden. Doordat in deze beoordeling alleen specifieke middelen worden onderzocht, is er een serieuze zorg dat het 'cocktaileffect' wordt gemist. Dit kan risico's met zich meebrengen voor zowel de populatie als voor tuinders en boeren. Zij vertrouwen daarbij op de wettelijke toelating van gewasbeschermingsmiddelen, die impliceert dat het middel bij correct gebruik veilig is voor mens, dier en milieu. Het blijkt echt dat de wettelijke toelating geen goed inzicht geeft in de risico's op het krijgen van de ziekte van Parkinson [4].

Het verwachte verband tussen pesticiden en de ziekte van Parkinson wordt ook ondersteund door 'heatmap studies'. In Frankrijk komt Parkinson vooral voor in landelijke gebieden, waar vaker landbouw (en vooral wijnbouw) plaatsvindt [5]. Parkinson is dan ook sinds 2012 in Frankrijk officieel erkend als beroepsziekte voor wijntelers.

Onderzoek naar veiligheid

De afgelopen jaren is veel aandacht gevraagd voor de wereldwijde snelle groei van de ziekte van Parkinson en voor de verwachte oorzakelijke rol van toxische stoffen in onze leefomgeving hierbij [6,7]. Inmiddels staat het onderwerp volop in de aandacht bij het brede publiek, bij de politiek en bij regulerende instanties zoals het College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden (Ctgb) en de EFSA. We hebben aandacht gevraagd voor de mogelijk schadelijke effecten van glyfosaat en andere pesticiden en de regulering hiervan [6]. Ten slotte hebben we concrete voorstellen gedaan over de contouren van sterk verbeterde experimenten naar de veiligheid van pesticiden, die wél een goed inzicht geven in het risico op Parkinson en andere neurodegeneratieve ziekten [8]. Over de noodzaak van de ontwikkeling van een verbeterd toelatingsbeleid bestaat inmiddels overeenstemming met onder andere de EFSA, waarmee wij thans afspraken proberen te maken over de vormgeving van verbeterde experimenten en, dienovereenkomstig, aanpassingen aan het toelatingsbeleid.

Momenteel doen we in Nederland een *case-control study* naar de huidige en historische blootstelling aan pesticiden van mensen met recent vastgestelde Parkinson, en een grote longitudinale cohortstudie waarin bij mensen met de ziekte van Parkinson ziekteprogressie wordt gecorreleerd met concentraties van pesticiden in de ontlasting, het bloed en het hersenvocht.

Voor de ontwikkeling van een verbeterd toetsingskader zijn wetenschappelijke studies nodig naar de toxiciteit van pesticiden op de neuronen die betrokken zijn bij de ziekte van Parkinson. Hierbij zijn de volgende innovaties nodig.

- We gaan na of blootstelling aan pesticiden zorgt voor neurodegeneratie in voor Parkinson relevante hersengebieden, inclusief celtellingen in de substantia nigra.

- Het cocktaileffect moet worden meegenomen. Hierbij moet men de resultaten over de combinaties van pesticiden in het huisstof van Nederlandse boeren, tuinders en omwonenden uit het Europese SPRINT-onderzoek meenemen [9,10].
- Tijdens experimenten moet niet alleen gekeken worden naar orale blootstelling aan pesticiden, maar ook naar andere mogelijke routes zoals via inademing.
- Het is van belang dat een onafhankelijke wetenschappelijke instelling dit soort experimenten uitvoert. Idealiter is dit met financiële ondersteuning door de producenten van pesticiden, waarbij er wel een nadrukkelijke 'firewall' is tussen enerzijds financiering en anderzijds uitvoering en interpretatie van het onderzoek.

Pijler B: uitstellen van de ziekte

Bij mensen met een verhoogd risico op Parkinson is het van belang dat wordt gekeken naar het aanpassen van de leefstijl.

Slow-SPEED-studie

Momenteel wordt de allereerste Parkinson-preventiestudie ter wereld uitgevoerd, waarin we onderzoeken of het bevorderen van lichamelijke activiteit leidt tot uitstel van de klinische diagnose bij mensen met een verhoogd risico op Parkinson. Dit voeren we uit in een grootschalige internationale studie, die volledig 'op afstand' (in de eigen leefomgeving van de deelnemers) wordt uitgevoerd. De resultaten moeten leiden tot een leefstijlprogramma dat primair is bedoeld voor deze hoogrisicopopulatie, maar dat veel bredere betekenis heeft voor de preventie van veel andere ziekten die het gevolg zijn van inactiviteit. De ervaringen met dit project kunnen ook vertaald worden naar andere leefstijlinterventies, zoals gezonde voeding.

Voeding

Er zijn een aantal studies die aanwijzen dat een gezond voedingspatroon beschermend kan werken voor de ziekte van Parkinson. Hierbij gaat het om een mediterraan dieet of het 'mediterrane-DASH-interventie voor neurodegeneratieve vertraging'-dieet [11]. Dit wordt gekarakteriseerd door een hoge inname van fruit, groente en vis. Er is echter meer onderzoek nodig naar deze diëten, omdat studies vaak gebaseerd zijn op een enkele voedselmeting.

Ondanks dat het bewijs vanuit grote cohortstudies wisselend is, wordt een positief effect verwacht van koffie. Koffiedrinkers hebben een lager risico op de ziekte van Parkinson dan niet-drinkers, mogelijk door de werking van cafeïne. Dit beschermende effect is sterker bij mannen dan bij vrouwen, mogelijk door een wisselwerking tussen cafeïne en postmenopauzale hormonen [12]. Cafeïne blokkeert de adenosine-A_{2A}-receptor, wat mogelijk een beschermend effect heeft; dit is eerder al aangetoond in diermodellen [13]. Naast cafeïne kunnen andere stoffen in koffie, zoals cafestol, bijdragen aan dit effect.

Ook theedrinken, vooral van zwarte thee, lijkt geassocieerd met een lager risico op Parkinson. Dit is vooral het geval bij mensen die geen koffie drinken. In een studie in Singapore bleek zwarte thee het risico significant te verlagen, onafhankelijk van de cafeïne-inname [14]. De verwachting is daarom dat andere bestandsdelen in zwarte thee beschermend werken. Hetzelfde is ook bij groene thee onderzocht met vergelijkbare resultaten [15].

Pijler C: afremmen van ziekteprogressie na de diagnose

De realiteit is dat zelfs bij een uiterst succesvolle preventiestrategie er nog steeds mensen met Parkinson bij zullen komen. Parkinson is een progressieve aandoening, waarvoor momenteel nog geen ziekteremmende behandeling beschikbaar is. Het afremmen van de ziekte kan bijdragen aan het verminderen of voorkómen van invaliderende en kostbare complicaties. Er wordt daarom wereldwijd veel onderzoek gedaan naar farmacologische ziekteremmende behandelingen, maar deze bleken tot op heden allemaal ineffectief. Een mogelijke verklaring hiervoor is de complexiteit van de pathofysiologie van de ziekte van Parkinson, waardoor medicatie gericht op slechts een enkel onderdeel minder effectief is.

Onze visie is dat niet-medicamenteuze behandelingen, zoals fysieke activiteit, een globaler effect op de

hersenen hebben en daarmee minder afhankelijk zijn van het specifieke onderliggende ziektemechanisme. Wij willen daarom de noodzakelijke infrastructuur regelen in de vorm van een innovatieve clinical trial. Hierbij wordt het mogelijk om effectief te kijken naar het effect van de niet-medicamenteuze behandelingen. We zouden daarnaast de volgende vier onderzoeken graag introduceren:

- het bevorderen van de compensatiemechanismen in de hersenen door het stimuleren van de plasticiteit van de hersenschors;
- het bevorderen van de plasticiteit van de bij Parkinson aangedane hersengebieden door blootstelling aan ijle lucht (intermitterende hypoxie);
- het verminderen van het risico op bijkomende vaatschade aan de hersenen door het aanpakken van vasculaire risicofactoren;
- het verminderen van de blootstelling aan pesticiden via de voeding middels een biologisch dieet.

Daarnaast is het ook van belang om meer inzicht te krijgen in de onderliggende pathofysiologie van Parkinson. Door het in kaart brengen van een groep van meer dan 500 mensen met de ziekte van Parkinson (binnen het onderzoek Parkinson Op Maat) kan men op zoek gaan naar nieuwe aangrijpingspunten [16].

Pijler D: beperking van de ziektelast

Ondanks preventie, uitstel en afremming zullen er alsnog veel mensen zijn die de diagnose Parkinson krijgen en daarvoor in contact komen met zorgverleners. In de huidige geneeskunde komt de focus gelukkig steeds meer te liggen op 'personalized medicine'. Dit houdt in dat men als arts niet langer zelfstandig medische besluiten neemt, maar dit in overleg doet met de persoon met Parkinson. Iedere persoon heeft namelijk een andere manifestatie van klachten bij de ziekte van Parkinson.

Symptomen

Een van de meest kenmerkende symptomen bij de ziekte van Parkinson is bradykinesie. Hierbij neemt de snelheid van de bewegingen niet alleen af, maar dooft deze ook uit. Een klassiek voorbeeld hiervan is de micrografie, waarbij het handschrift steeds kleiner wordt naarmate men langer schrijft.

Een klinische casus die dit fenomeen illustreert is beschreven in 'Listen to your patient: a fiddler's tale'. Hierin beschreven we een professioneel violist die geleidelijk meer fouten begon te maken. Een akoestische analyse van de vingerbewegingen liet een afgenomen geluidsintensiteit en frequentie van de bewegingen zien, passend bij een rusttremor en bradykinesie. Na de behandeling verbeterden deze klachten en was hij weer in staat om op te treden.

Daarnaast kan men onder andere ook last hebben van een asymmetrische rusttremor, een schuifelend looppatroon of verminderde gezichtsmimiek (hypomimie). Sommige mensen met de ziekte van Parkinson ontwikkelen ook festinatie, waarbij de paslengte kleiner wordt en het looptempo versnelt. Ook de slikfrequentie neemt af, wat het risico op verslikken en aspiratie verhoogt.

Deze symptomen kunnen continu aanwezig zijn, maar ook episodisch. Aan continue klachten kan men wennen, maar episodisch bevriezen ('freezing') is gevaarlijk. Doordat men namelijk plotseling 'vastgeplakt' zit aan de grond en niet meer naar voor of achter kan bewegen, valt men sneller. Het is daarom belangrijk om te kunnen compenseren.

In 'Cycling for freezing with Gait' beschreven we bijvoorbeeld een man met freezing en een schuifelend looppatroon. Tijdens het fietsen ervoer hij echter geen klachten. Een andere casus betrof een vrouw die een fragieler looppatroon had als ze haar partner vasthield met haar linkerhand; dit verdween als ze hem met haar rechterhand vasthield. Zelfs wanneer ze deed alsóf ze iemand met de rechterhand vasthield, bleven de klachten uit. Specifieke ritmes of favoriete muziekstukken kunnen daarnaast loopproblemen ook tijdelijk verlichten. Deze bevindingen suggereren dat externe factoren invloed kunnen hebben op het motorisch functioneren bij de ziekte van Parkinson. Deze compensatiestrategieën zijn daarom inmiddels verzameld in een database en samengevat in posters (figuur 3) die onder andere in fysiotherapiepraktijken worden gebruikt [17].



Figuur 3: Poster van de compensatietechnieken ter vermindering van motorische klachten bij de ziekte van Parkinson.

Illustratie: Marina Noordegraaf [17]

Sociale omgeving

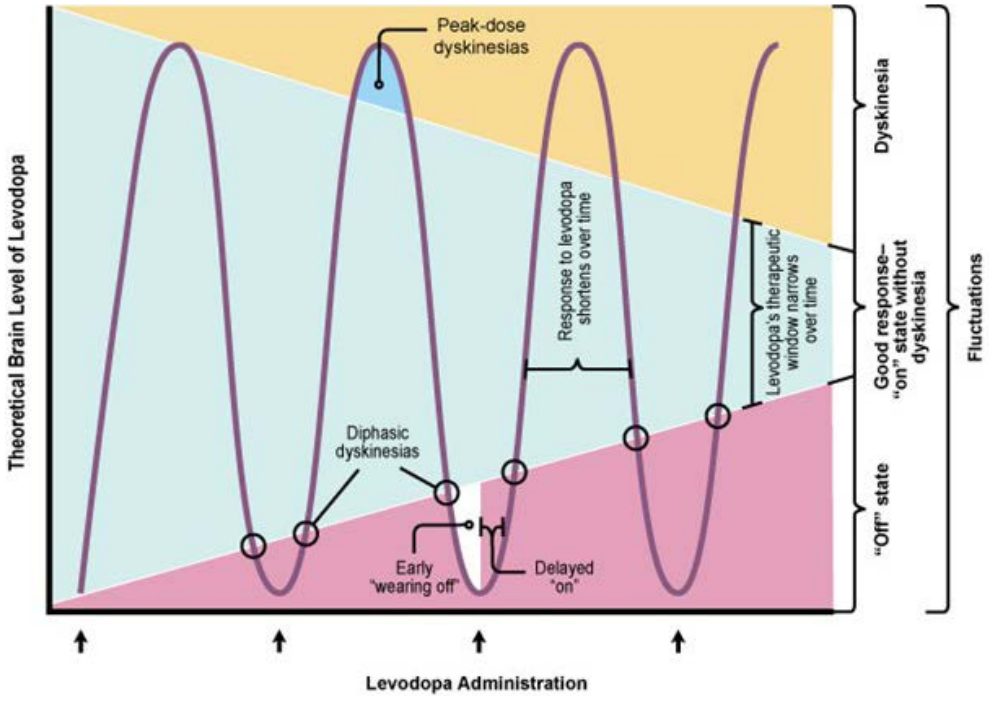
De ziekte van Parkinson heeft niet alleen lichamelijke gevolgen, maar beïnvloedt ook sterk het dagelijks functioneren. Mensen ervaren vaker stemmingsstoornissen en cognitieve achteruitgang. Daarnaast raakt men vaak ook sneller in sociale isolatie. Dit heeft ook een impact op naasten. Partners vervullen geleidelijk vaak de rol van mantelzorger, wat op de lange termijn psychisch en fysiek belastend is. Als de persoon met Parkinson uiteindelijk overlijdt zien we vaak dat de partner in een zwart gat terechtkomt, aangezien diens dagtaak weggevallen is. Een studie, het Goudmantel-project, probeerde bij deze overgang te helpen door voormalig mantelzorgers te verbinden met nieuwe mantelzorgers. Hierdoor kon men ervaring en kennis delen en daardoor de mantelzorgers ondersteunen.

Therapie

Het is daarom belangrijk om persoonsgerichte en proactieve zorg te bieden, om deze impact zo klein mogelijk te houden. In plaats van het huidige reactieve zorgmodel richten wij ons op een proactieve benadering waarbij er ook vroege detectie is van alarmsymptomen. Hierdoor kan men gerichter en persoonsgebonden diagnostiek inzetten en een medicamenteuze behandeling bepalen.

Binnen de klinische praktijk wordt vooral gelet op het primaire ziekteproces om dit te remmen of klachten te verlichten. Daarbij is levodopa de gouden standaard, aangezien dit via zijn dopaminerge werking zorgt voor vermindering van klachten. Bij langdurig gebruik kan het effect van levodopa minder voorspelbaar worden [18]. Zoals te zien in figuur 4, leidt dit tot motorische fluctuaties, waarbij men wisselt tussen perioden van goed en slecht functioneren (on- en off-periodes).

Tijdens deze on-periodes kunnen ook dyskinesieën voorkomen [18]. Dit zijn onwillekeurige bewegingen in voornamelijk armen, benen, romp en nek. Deze ontstaan doordat de dopaminereceptoren overgevoelig raken en daardoor heftiger reageren. Daarnaast zien



Figuur 4: Schematische weergave van de langetermijneffecten van chronisch gebruik van levodopa [18].

we ook het 'wearing off'-fenomeen, waarbij de werking van een dosis levodopa steeds korter wordt. Hierdoor ervaren mensen dat hun klachten toenemen voordat het tijd is voor de volgende dosis [18].

Bij ernstige last van deze complicaties kan er ook gekozen worden voor 'deep brain stimulation'. Hierbij worden elektroden geplaatst in de nucleus subthalamicus of de globus pallidus internus, gebieden die zijn betrokken bij de regeling van bewegingen. Door elektrische stimulansen te geven vanuit een apparaat kan abnormale hersenactiviteit worden onderdrukt. Dit is een relatief veilige behandeling met een constanter effect dan levodopa. Het is een geavanceerde behandeling met mogelijke complicaties, en daarom wordt er vaak te laat voor gekozen. Het is effectiever om vroeger in het ziekteverloop, in overleg, ervoor te kiezen als vorm van 'smart therapy'.

Geloofwaardigheid van behandelingen

Bij 'personalized medicine' speelt ook de geloofwaardigheid van een behandeling een cruciale rol voor de effectiviteit. Wetenschappelijk bewijs, ook wel 'evidence-based medicine' genoemd, en persoonlijke perceptie worden samen hierbij gebruikt. Hoe behandelingen worden gepresenteerd door zorgverleners is van belang voor het vertrouwen. Artsen moeten voldoende de tijd nemen om te luisteren, een behandeling uit te leggen en een persoonsgebonden perspectief te bieden. Dit laat zien dat de geloofwaardigheid niet alleen bepaald wordt door wetenschappelijk bewijs en onderbouwing, maar ook door de persoonlijke beleving en communicatie tussen arts en de persoon met Parkinson.

Om de echte waarde van een behandeling in te schatten is het daarom nuttig om te kijken naar de drie dimensies van geloofwaardigheid:
- wetenschappelijk bewijs: is er op basis van betrouwbare studies het vermoeden dat de behandeling effectief en veilig is?
- wetenschappelijke onderbouwing: is er een logische reden waarom een behandeling zou kunnen werken?
- perceptie: hoe geloofwaardig en waardevol vindt de persoon met Parkinson de behandeling?

Behandelingen met vitamine E [19], co-enzym Q10 [20] en glutathion [21] zijn in studies niet effectief gebleken. Doordat er echter wel veel vertrouwen is in deze middelen, worden ze toch nog veel toegepast. Het vraagt om een open gesprek tussen arts en persoon met Parkinson om zo een behandeling samen te kunnen plaatsen in het geloofwaardigheidsspectrum. Het zorgt voor meer zelfregie, een actievere deelname in het zorgproces, geïnformeerde keuzes, minder risico's en het versterkt de therapeutische relatie.

Regionale, landelijke en internationale zorg

Om de vroege detectie te waarborgen is het belangrijk dat er een infrastructuur is waarbij mantelzorg en (paramedische) zorg ook regionaal geregeld zijn. Zo kunnen fysiotherapeuten ondersteuning bieden bij motorische klachten, psychologen hulp bieden bij cognitieve en emotionele klachten, logopedisten helpen bij praat- en slikproblemen, ergotherapeuten bij alledaagse taken en diëtisten bij het opstellen van een passend dieet. In 2004 is ParkinsonNet opgezet, een landelijk netwerk van in Parkinson gespecialiseerde zorgverleners. Door gespecialiseerde therapeuten in de buurt, specialistische scholingen, multidisciplinaire samenwerking en het opzetten van richtlijnen wordt de kwaliteit van de zorg gewaarborgd. Studies hebben aangetoond dat ParkinsonNet leidt tot betere uitkomsten, minder complicaties, hogere tevredenheid en lagere zorgkosten.

Op termijn is het van belang dat er opgeschaald wordt in het onderling delen van succesvolle initiatieven. Dit kan de Nederlandse zorg verbeteren, maar er kan ook hulp worden geboden aan medisch minder ontwikkelde landen en gebieden. Om dit succesvol te kunnen doen is er een sterke technologische infrastructuur nodig met de volgende eigenschappen:
- een informatieplatform met persoonsgerichte informatie;
- mogelijkheden voor beslissingsondersteuning;
- een digitaal samenwerkingsplatform voor zorgprofessionals en patiënten;
- tools voor thuismonitoring en consultvoorbereiding.

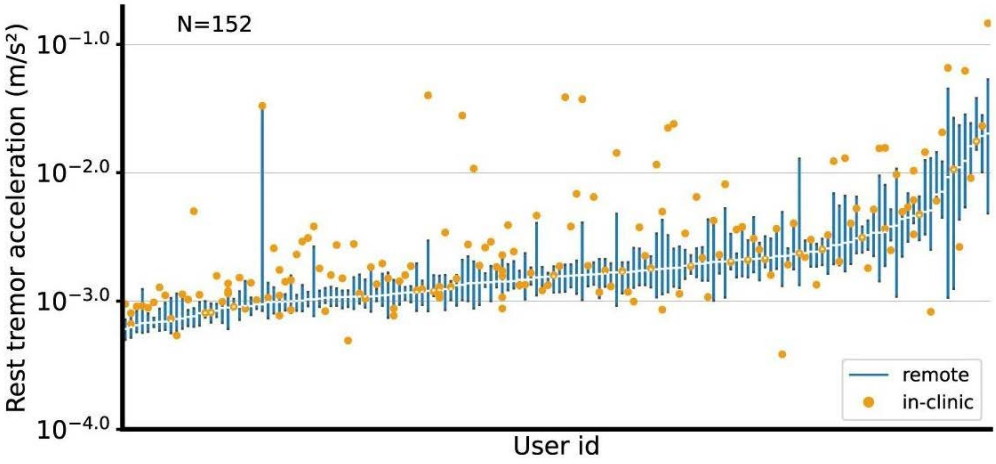
Artificial Intelligence in 'personalized medicine'

In een recente studie hebben we smartwatches gebruikt om de mogelijkheid van thuismonitoring te testen [22]. 700 mensen met Parkinson zijn drie jaar lang gevolgd waarbij ze naast bloed- en liquoronderzoek en MRI's ook continu een smartwatch droegen. Na kalibratie in het ziekenhuis werd het horloge 22 uur per dag gedragen, waarbij ze één keer per week zeven taken uitvoerden. Daarbij werd ook gevraagd om de ingenomen medicatie in te voeren en een score te geven over hoe de taken gingen. Dit is ook één keer in het ziekenhuis gedaan in een gesimuleerde thuissetting. 95% van alle deelnemers hebben de smartwatch drie jaar gedragen, en wat opvalt is dat de gegeven scores tussen de thuissituatie en het ziekenhuis niet overeenkomen. In figuur 5 stellen de blauwe strepen de scores voor van één persoon met Parkinson en de oranje bolletjes de score van diens in het ziekenhuis gesimuleerde thuissetting. Opvallend is dat dit bolletje bijna nooit overeenkomt met de blauwe streep. Door de behandeling niet meer te hoeven baseren op de ziekenhuissetting, kunnen artsen betere zorg leveren.

In de toekomst kan het horloge ook ingezet worden om het meer proactieve zorgsysteem te ondersteunen. Veel mensen met Parkinson worden regelmatig gezien in het ziekenhuis, ook al is er nog geen zorg nodig. De smartwatches maken het mogelijk deze afspraken beter te reguleren en zorg te leveren wanneer die nodig is en niet na een vast aantal maanden.

Het gebruik van Artificial Intelligence (AI) roept wel de vraag op of we ons te veel afhankelijk maken van technologie en de industrie. De wensen vanuit de industrie wisselen door wisselende prioriteiten van de markt, en dat brengt risico's mee voor de gezondheidszorg. AI wordt bijvoorbeeld bij sommige huisartsenpraktijken gebruikt voor de dossiervoering. De vraag die opkomt is of AI het artsenvak in de toekomst over gaat nemen. Vaak wordt gedacht dat expressie van empathie door AI minder is dan door een arts, maar studies wijzen uit dat empathie van AI vaak als positiever wordt ervaren dan empathie van de arts [23].

Tot nu toe was technologie vooral een hulpmiddel, een 'gereedschap' zoals een hamer, dat we zelf gebruiken en kunnen controleren. AI is echter anders: het leert, maakt keuzes en ontwikkelt zich zelfstandig. Je zou kunnen zeggen dat AI nu nog in de 'kinderfase' zit, maar net als bij kinderen is het belangrijk hoe we het nu opvoeden. Welke waarden en normen geven we het mee? Hoe leert AI naar de mens te kijken? Dit moment is van groot belang,



Figuur 5: De gegeven scores na het uitvoeren van taken door de deelnemers met Parkinson [22]. De blauwe strepen stellen de marge van de thuissituatie voor, de oranje bolletjes representeren de score gegeven na de meting in het ziekenhuis.

want later kunnen we het fundament misschien niet meer veranderen. Daarom is het belangrijk dat we als samenleving, dus niet alleen wetenschappers of bedrijven, hierover meedenken en meebeslissen.

In de gezondheidszorg zien we de invloed van AI al duidelijk. Het is onwaarschijnlijk dat artsen helemaal worden vervangen, maar wie als arts geen gebruikmaakt van AI, blijft waarschijnlijk achter. AI kan artsen namelijk helpen om sneller en nauwkeuriger diagnoses te stellen of grote hoeveelheden medische data te analyseren. De arts van de toekomst werkt dus samen met AI, niet ertegenin.

Conclusie

De houdbaarheid van onze gezondheidszorg staat onder grote druk door onder andere vergrijzing, leefstijlveranderingen en blootstelling aan pesticiden. De ziekte van Parkinson, als snelst groeiende neurologische aandoening, dient hierbij als model om deze brede problematiek te begrijpen en aan te pakken. Door een meer proactieve, persoonsgerichtere en preventievere aanpak te gebruiken kunnen we de ziekte voorkomen, uitstellen, afremmen of de ziektelast beperken. Regionale paramedische zorg en thuismonitoring via technologie kunnen daarbij het fundament vormen. Ondanks dat technologie en AI helpend zijn, moeten we niet te afhankelijk worden. Door deze te integreren op een verantwoorde manier blijft er ruimte voor interdisciplinaire samenwerking en wordt de zorg betaalbaar, effectief en mensgericht gehouden.

Referenties

1. Jo S, et al. **2021**. *Association of NO_2 and other air pollution exposures with the risk of Parkinson disease*. JAMA Neurol 78(7):800-808.
2. De Miranda BR, Greenamyre JT. **2020**. *Trichloroethylene, a ubiquitous environmental contaminant in the risk for Parkinson's disease*. Environ Sci Process Impacts 22(3):543-554.
3. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. **1983**. *Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis*. Science 219(4587): 979-981.
4. Heusinkveld H, Wolterink G, de Jong E, Hessel E. **2021**. *Gewasbeschermingsmiddelen en neurodegeneratieve ziekten: mogelijkheden om de toelatingsvereisten te verbeteren*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Rapportnummer 2021-0153.
5. Kab S, et al. **2017**. *Agricultural activities and the incidence of Parkinson's disease in the general French population*. Eur J Epidemiol 32(3):203-216.
6. van der Gaag BL, …, Bloem BR, et al. **2023**. *Risicofactoren voor de ziekte van Parkinson: mogelijkheden voor preventie en interventie*. Ned Tijdschr Geneeskd 167:D6655.
7. Dorsey ER, Bloem BR. **2024**. *Parkinson's disease is predominantly an environmental disease*. J Parkinsons Dis 14(3):451-465.
8. Shan L, …, Bloem BR, et al. **2023**. *Towards improved screening of toxins for Parkinson's risk*. NPJ Parkinsons Dis 19;9(1):169.
9. Silva V, et al. **2021**. *Collection of human and environmental data on pesticide use in Europe and Argentina: Field study protocol for the SPRINT project*. PLoS One 16(11):e0259748.
10. Silva V, et al. **2023**. *Pesticide residues with hazard classifications relevant to non-target species including humans are omnipresent in the environment and farmer residences*. Environ Int 181: 108280.
11. Gao X, et al. **2007**. *Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease*. Am J Clin Nutr 86(5):1486-1494.
12. Liu R, et al. **2012**. *Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women*. Am J Epidemiol 175(11):1200-1207.
13. Kachroo A, Irizarry MC, Schwarzschild MA. **2010**. *Caffeine protects against combined paraquat and maneb-induced dopaminergic neuron degeneration*. Exp Neurol 223(2):657-661.
14. Tan LC, et al. **2008**. *Differential effects of black versus green tea on risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study*. Am J Epidemiol 167(5):553-560.
15. Levites Y, Weinreb O, Maor G, Youdim MB, Mandel S. **2001**. *Green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate prevents N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced dopaminergic neurodegeneration*. J Neurochem 78(5):1073-1082.
16. Bloem BR, et al. **2019**. *The Personalized Parkinson Project: examining disease progression through broad biomarkers in early Parkinson's disease*. BMC Neurol 19(1):160.

17. Noordegraaf M. *Freezing*. verbeeldingskr8.nl/sparkinson/downloads/#1602441623358-329fa9a3-d9d2 [Internet; geraadpleegd 20 maart 2025].
18. Thanvi B, Lo N, Robinson T. **2007**. *Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment*. Postgrad Med J 83(980):384-388.
19. Bega D, Zadikoff C. **2014**. *Complementary & alternative management of Parkinson's disease: an evidence-based review of eastern influenced practices*. J Mov Disord 7(2):57-66.
20. Zhu ZG, Sun MX, Zhang WL, Wang WW, Jin YM, Xie CL. **2017**. *The efficacy and safety of coenzyme Q10 in Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Neurol Sci 38:215-224.
21. Shoulson I. **1998**. *DATATOP: a decade of neuroprotective inquiry. Parkinson study group. Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism*. Ann Neurol 44(3 Suppl 1):S160-166.
22. Burq M, …, Bloem BR, et al. **2022**. *Virtual exam for Parkinson's disease enables frequent and reliable remote measurements of motor function*. NPJ Digit Med 23;5(1):65.
23. Ayers JW, et al. **2023**. *Comparing physician and artificial intelligence chatbot responses to patient questions posted to a public social media forum*. JAMA Intern Med 183(6):589-596.

Een literatuurlijst met een uitgebreidere wetenschappelijke verantwoording is op verzoek te krijgen via quinten.timmer@radboudumc.nl.

- - -

Van deze lezing is een video-opname beschikbaar:

De QR-code brengt u direct naar het lezingenarchief op de Diligentia website. Druk op het blauwe woordje "video" om de weergave te starten.
Geen QR-scanner? Ga naar de website, menukeuze lezingenarchief en vul "Bloem B." in op de zoekbalk.

2.1 Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia'

Activiteiten van de vereniging

De Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia' stelt zich ten doel bekendheid te geven aan recente ontwikkelingen van de natuurwetenschappen in brede zin, in de disciplines natuurkunde, scheikunde, sterrenkunde, wiskunde, geologie, biologie en geneeskunde. Dit gebeurt via lezingen, uitgave van boeken, samenwerking met middelbare scholen, sociale media en een uitgebreide website met onder andere een lezingenarchief met artikelen en video's.

Lezingen

Ieder jaar organiseert de vereniging in de periode september tot april minstens 15 lezingen, waaronder de 'Kennismakingslezing' over een actueel onderwerp, en de 'Nobelprijs verklaard lezing'. Het niveau van de lezingen is hoog, maar goed te volgen voor toehoorders buiten het vakgebied. De lezingen vinden plaats in theater 'Diligentia' in Den Haag en zijn ook via een livestream-verbinding op internet te volgen. De link naar de livestream staat op de website en wordt bovendien voorafgaand aan de lezing per e-mail aan de leden toegezonden.

Verenigingspublicaties

Jaarlijks geeft de vereniging het jaarprogrammaboekje en een jaarboek uit. Leden krijgen het jaarprogrammaboekje met de samenvattingen van de lezingen voorafgaand aan het seizoen toegestuurd. Ook het in kleur gedrukte jaarboek *Natuurkundige voordrachten, Nieuwe reeks*, waarin de lezingen uit het voorafgaande seizoen zijn opgenomen, wordt



Nog steeds de trots van Diligentia: het theatergebouw dat van 1804 tot 2001 ons bezit was en is ontstaan uit twee aangekochte woningen en een koetshuis, na diverse verbouwingen.

aan het begin van het seizoen aan de leden beschikbaar gesteld, als digitaal bestand. Leden kunnen kiezen om het (tegen geringe vergoeding) in gedrukte vorm te ontvangen.

Nobel Werk is een bijzondere verenigingsuitgave. Dit boek is voor het eerst in 2016 verschenen onder redactie van bestuurslid Peter Hoogeboom en oud-bestuurslid Hette Weijma. Deze rijk geïllustreerde uitgave is in 2023 herdrukt en aangevuld. Het boek behandelt op 184 pagina's de Nederlandse Nobelprijzen met 16 bijdragen van de Nobelprijswinnaars die spreker bij Diligentia waren of van sprekers die het belang van deze prijzen uitgelegd hebben (in de 'Nobelprijs verklaard lezingen'). *Nobel Werk* is te koop op lezingenavonden of via de website. Het boek wordt tevens door het bestuur gebruikt als geschenk voor de sprekers en voor de winnaars van de Diligentiaprijs voor scholieren.

Samenwerking met middelbare scholen

Diligentia bevordert op actieve wijze de interesse voor bètawetenschappen bij scholieren. Daarnaast kent Diligentia een collectief lidmaatschap voor middelbare scholen in Den Haag. Dit lidmaatschap houdt in dat leerlingen individueel of in groepsverband alle lezingen kunnen bezoeken. Leraren op de deelnemende scholen bevorderen het bijwonen van lezingen door deze op te nemen in het lesprogramma.

Aan elk van de scholen die lid zijn, stelt de Maatschappij een 'Diligentiaprijs voor scholieren' beschikbaar, bestemd voor de leerling die in het examenjaar een uitmuntende prestatie heeft geleverd in een of meer van de exacte vakken. De prijs bestaat uit het boek *Nobel Werk*, een ander boek en een certificaat. Bovendien geeft de prijs het recht om gedurende een jaar de Diligentia-lezingen bij te wonen. De school selecteert de prijswinnaar.

Website en sociale media

Op de website www.natuurwetenschappen-diligentia.nl kunt u uitgebreide informatie vinden over Diligentia en alle activiteiten. De lezingen en sprekers worden er aangekondigd en sinds 2014 worden video-opnamen van de lezingen bewaard. Deze zijn via de website vrij toegankelijk voor iedereen; slechts een klein aantal video's is op verzoek van de sprekers uitsluitend voor Diligentia-leden te zien. Sinds het verenigingsjaar 2020-2021 zijn de lezingen ook met een video-livestream via de website digitaal te volgen.

Sinds 1872 worden jaarboeken uitgegeven, deze staan allemaal online. Een overzicht van alle lezingen en de bijbehorende artikelen is digitaal beschikbaar. Ook is er veel historische informatie over de vereniging, haar besturen en haar instrumentencollectie beschikbaar op de website.

Via het Instagram-account 'diligentia1793' en een LinkedIn-pagina geven wij ruchtbaarheid aan de lezingen en kunnen we met partners in de natuurwetenschappelijke wereld in contact treden. U kunt de Instagram- en LinkedIn-accounts ook bereiken via de hoofdpagina van onze website.

Lidmaatschap

Het lidmaatschap kost € 40,- per jaar. Dit geeft recht op toegang tot de lezingen (in de zaal of digitaal) en is inclusief het digitaal beschikbare jaarboek, programmaboekje en volledige toegang tot de website. Leden hebben het recht om een introducé mee te nemen. Voor middelbare scholen bestaat een bijzonder lidmaatschap; meer informatie hierover bij het bestuur. Individuele scholieren en studenten kunnen voor € 12,50 per jaar lid worden. Het bijwonen van een lezing door niet-leden kost € 5,- per avond, kaartjes zijn verkrijgbaar via de website en aan de zaal. Livestreamkaartjes voor niet-leden zijn op de website te koop voor € 3,- per avond.

Historie van de vereniging

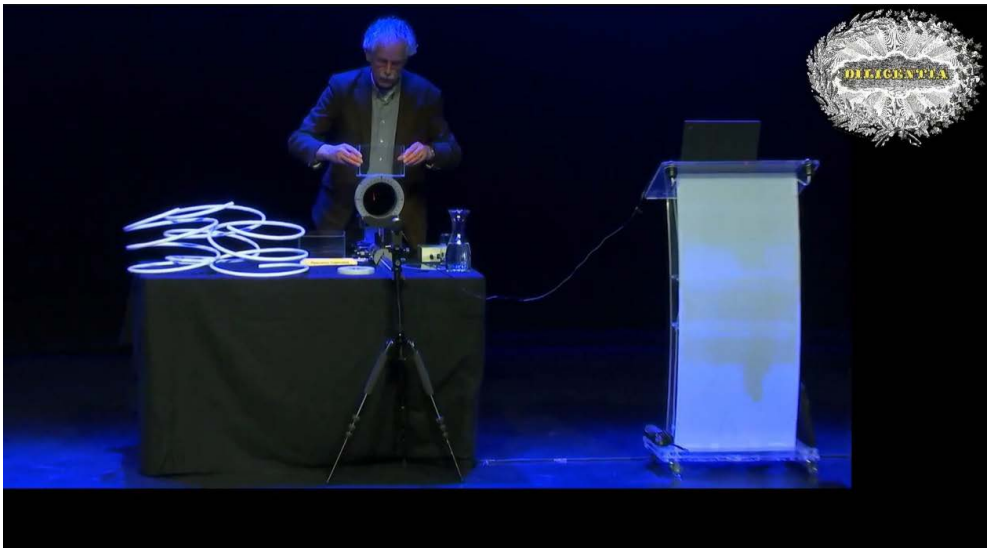
Het 'Gezelschap ter beoefening der proefondervindelijke wijsbegeerte' werd in 1793 in Den Haag opgericht. Dit gezelschap had tot doel de leden op de hoogte te brengen van de vorderingen van de natuurwetenschappen, door voordrachten en demonstraties met instrumenten. In de loop der jaren legde de Maatschappij een verzameling natuurwetenschappelijke instrumenten aan, die nu in bruikleen is ondergebracht bij het Museon in Den Haag, en deels in Rijksmuseum Boerhaave in Leiden. Een selectie van deze

instrumenten wordt – fysiek dan wel digitaal – tentoongesteld in het gebouw van theater Diligentia.

De oorspronkelijke naam uit 1793 werd in 1805 veranderd in 'Maatschappij voor Natuur- en Letterkunde' en in 1859 gewijzigd in 'Maatschappij voor Natuurkunde'. Sinds 1953 mag de vereniging zich Koninklijk noemen. De eerste jaren vergaderde het gezelschap bij de voorzitter aan huis, daarna enige tijd in de zalen van de Nieuwe Doelen, waar nu het Haags Historisch Museum is gevestigd. In 1804 werd besloten "een huis in het Lange Voorhout Wijk I no. 269, met er benevens nog een huis en ene stallinge en koetshuis, in de Hooge Nieuwstraat", uit 1561 te kopen. In de loop van de tijd vonden er vele verbouwingen plaats, waarbij in 1853 de huidige grote zaal ontstond.

In 1985 droeg de Maatschappij de exploitatie van het gebouw, wat betreft de organisatie van muziek, kleinkunst en andere uitvoeringen, over aan de Stichting Kunstkring Diligentia. In 2002 gingen het gebouw Diligentia en de grond voor een symbolisch bedrag in eigendom over naar de gemeente 's-Gravenhage en begon de gemeente met een totale en uiterst noodzakelijke renovatie (gereed in 2004). De Maatschappij kan dankzij deze samenwerking met de gemeente haar lezingen onder gunstige voorwaarden blijven houden in het theater. Het oorspronkelijke embleem 'Diligentia' van de vereniging, omgeven door een krans van klimop- en laurierbladeren, is nog steeds aanwezig op de voor- en achtergevel van het gebouw. Het theater is een cultureel erfgoed, onder andere de zaal en de gevel staan als monument geregistreerd.

- - -



Demonstraties en instrumenten zijn erg nuttig voor het overbrengen van kennis. Sprekers worden gestimuleerd om demonstraties op het podium te brengen, zoals hier bij de lezing van onze voorzitter, Jan van Ruitenbeek (zie pagina 56). Diligentia bezit ook een fraaie collectie van historische instrumenten.

2.2 Jaarverslag over het seizoen 2025-2026

Toehoorders en kijkers

Het verenigingsjaar liep van 1 juli 2025 t/m 30 juni 2026. Met een gemiddelde bezetting in de zaal van ongeveer 140 bezoekers houden we een stabiele belangstelling. De livestreaming van de lezingen blijven we aanbieden; deze wordt gemiddeld door 44 kijkers gevolgd. Tijdens de weken en maanden daarna werden de video's van de lezingen via de website op YouTube nog eens gemiddeld 97 keer extra bekeken. Hiermee voorzien de livestreaming en de video's dus zeker in een behoefte.

Programma

Kenmerkend voor het programma was, zoals elk jaar, de hoge kwaliteit van het gepresenteerde onderzoek en van de sprekers. Het seizoen opende op 22 september met de openbare 'Kennismakingslezing' van prof. Jan Willem Erisman (Universiteit Leiden) met de titel *Waar is de balans tussen ecologie en economie?* Het was de best bezochte lezing van dit seizoen, met veel goede discussie.

Zoals al vermeld in het Voorwoord, is er een zeker element van toeval bij de samenstelling van het programma van het nieuwe seizoen. We streven er steeds naar om een breed overzicht van nieuwe ontwikkelingen te geven, maar zijn bij de definitieve keuze afhankelijk van de beschikbaarheid van sprekers. Dit resulteerde in het afgelopen seizoen in een combinatie van drie lezingen die belangrijke nieuwe ontwikkelingen lieten zien voor diverse beeldvormende technieken. Prof. Sara Bals (Universiteit Antwerpen) gaf een indrukwekkend overzicht van de nieuwste mogelijkheden van transmissie-elektronenmicroscopie. Deze techniek in zijn gebruikelijke vorm geeft een tweedimensionale projectie van een af te beelden object, als een schaduwbeeld. Prof. Bals liet zien hoe het mogelijk is een driedimensionaal beeld te vormen met atomaire resolutie. Bovendien is transmissie-elektronenmicroscopie uitgebreid met de mogelijkheid om beelden te maken van nanostructuren in vloeistof. Dit laatste kwam, met een heel andere benadering, uitgebreid aan bod in de presentatie van prof. Sense Jan van der Molen (Universiteit Leiden). Beeldvorming met elektronen vraagt gebruikelijk om een ultrahoog vacuüm, omdat de beeldvormende elektronen verstrooid raken door atomen in gassen, vloeistoffen of vaste stoffen. Dit levert een grote beperking op, omdat chemische of biologische processen verstoord raken door het isoleren van het object in een geïdealiseerde vacuümomgeving. In de groep van Van der Molen is een nieuwe methode ontwikkeld, waarbij de af te beelden objecten in hun natuurlijke omgeving kunnen worden gehouden, terwijl de beeldvorming de voordelen combineert van de transparantie van vloeistoffen en gassen voor licht, met de hoge resolutie die beeldvorming met elektronen biedt. In een dun laagje wordt het optische schaduwbeeld omgezet in elektronen, die dan verder alleen nog in vacuüm reizen. Prof. Peter Zijlstra (Technische Universiteit Eindhoven) gaat nog een stap verder met beeldvorming binnen levende cellen.

Een andere reeks die op een mooie manier samenviel, werd gevormd door de opeenvolgende lezingen van prof. Walter van Suijlekom (Radboud Universiteit Nijmegen), prof. Conny Aerts (Katholieke Universiteit Leuven) en prof. Hans Slabbekoorn (Universiteit Leiden). De eerste van deze drie, de wiskundige Van Suijlekom, behandelde de principes van het verkrijgen van informatie over de bron van een trilling uit het spectrum van die trilling. Bovendien combineerde hij zijn werk als wiskundige met dat als muzikant, en hij demonstreerde enkele van de wiskundige principes door trommels en pauken te bespelen op het podium. Deze inzichten in golven en trillingen kwamen vervolgens prachtig aan bod in de boeiende lezing van prof. Aerts, die liet zien dat het mogelijk is om uit astronomische waarnemingen van sterren de trillingen van die ster (als een bolvormige trommel) waar te nemen. Het was verrassend om te zien hoeveel waardevolle en unieke informatie kan worden afgeleid uit die waarnemingen van asteroseismologie. Vervolgens kwamen trillingen terug in een heel ander perspectief in de lezing van prof.

Slabbekoorn over akoestische signalen in de natuur, en de manier waarop dieren hiermee communiceren. Een van de aspecten die hierin aan bod kwamen, was de rol van de veranderende akoestische omgeving voor land- en zeedieren als gevolg van luide menselijke activiteit.

De eerste lezing van 2026 werd verzorgd door onze voorzitter, prof. Jan van Ruitenbeek. Het is lang geleden dat bestuursleden zelf een bijdrage verzorgden, en de keuze voor deze lezing was een beetje uitzonderlijk. De keuze werd mede ingegeven door het uitvallen van een beoogd spreker op een laat moment. De lezing was een bewerking van het recente afscheidscollege van Van Ruitenbeek in Leiden, en besprak recente ontwikkelingen in de nanofysica, met name rond effecten van chirale moleculen op de polarisatie van de spin van elektronen. Het bestuur heeft even geaarzeld of de lezing door kon gaan vanwege de vele sneeuw die op deze dag was gevallen. Ondanks de kou en gladheid hadden 77 bezoekers de zaal weten te bereiken, verder kon een groot aantal mensen deelnemen via de livestream.

De volgende lezing die geprogrammeerd stond, die van prof. Rien van den Weijgaert (Rijksuniversiteit Groningen) moest daadwerkelijk op het laatste moment worden geannuleerd, wegens ziekte van de spreker. Deze lezing staat nu geprogrammeerd als de eerste van het nieuwe seizoen (2026-2027).

De overige zes lezingen completeerden een breed palet van onderwerpen uit natuurkunde, farmacie, biologie, ruimtevaarttechnologie en geneeskunde. Er waren twee lezingen met een sterk historisch perspectief. Prof. Tinde van Andel (Naturalis en Universiteit Wageningen) gaf een boeiende reconstructie van de wijze waarop rijst werd geïntroduceerd in Suriname. Prof. Adam Cohen (Centre for Human Drug Research en LUMC) besprak in kort bestek de zoektocht naar en de ontwikkeling van geneesmiddelen door de eeuwen heen. Prof. Freya Blekman (Deutsches Elektronen-Synchrotron en Universität Hamburg) hield een bevlogen lezing over de allergrootste wetenschappelijke instrumenten voor het onderzoeken van de allerkleinste deeltjes, en besprak waar dit onderzoek ons heeft gebracht. Ze liet duidelijk zien dat er nog grote vragen open staan. Prof. Eus van Someren (Nederlands Herseninstituut, AUMC) besprak de oorzaken en de gevolgen van slapeloosheid, en liet zien dat dit probleem aan de basis kan staan van veel psychische en medische klachten. Dr. ir. Jeannette Heiligers (Technische Universiteit Delft) buigt zich over het probleem van de grote hoeveelheid ruimtepuin dat in banen rond de aarde beweegt. Zij werkt aan een innovatieve oplossing die gebruikmaakt van een ruimtevaartuig dat zeilt op zonnewind.

Traditioneel sloten we het seizoen af met een lezing over het werk van een van de Nobelprijzen van 2025. De keus viel dit keer op de Nobelprijs voor geneeskunde, toegekend aan prof. Mary Brunkow (Seattle, VS), prof. Fred Ramsdell (San Fransisco, VS) en prof. Shimon Sakaguchi (Osaka, Japan), voor de ontdekking van de cellulaire mechanismen die ons immuunsysteem in de hand houden. Dit werk werd toegelicht en geïllustreerd met recente ontwikkelingen uit eigen onderzoek in een mooie duopresentatie door prof. René Toes en een junioronderzoeker uit zijn groep, Renée van de Wetering (LUMC). In het bijzonder gingen zij in op de implicaties van deze ontdekkingen voor behandelingen van kanker en auto-immuunziekten.

Waar in eerdere jaren het 'Diligentia Debat' een onderdeel van het programma vormde, werd deze nog jonge traditie doorbroken. Niet alle thema's zijn geschikt voor een diepgaand debat. Maar het is zeer goed mogelijk dat dit onderdeel in latere jaren terugkomt. Een andere geoormerkte lezing was de 'Jong Diligentia Lezing'. Ook deze werd dit jaar losgelaten, omdat het bestuur constateerde dat veel lezingen geschikt zijn voor het doelpubliek en de geoormerkte lezing niet duidelijk meer jong publiek trok.

Verenigingspublicaties

Ook nu verschijnt aan het begin van het nieuwe verenigingsjaar het jaarboek over het voorafgaande seizoen, getiteld *Natuurkundige voordrachten, Nieuwe reeks*. Dit keer gaat het om nummer 104. U vindt al onze jaarboeken van de afgelopen 154 jaar gedigita-

liseerd op de website via de linker kolom onder Boekwinkel / jaarboeken.

Het in 2023 vernieuwde en opnieuw gedrukte boek *Nobel Werk* is net als vorige jaren aan de sprekers van het afgelopen seizoen als bijzonder geschenk gegeven, evenals aan de prijswinnende scholieren. Het boek is te koop op lezingenavonden en via de website, linker kolom, Boekwinkel / Nobel Werk.

Diligentiaprijs voor scholieren

Dit jaar werd de Diligentiaprijs voor scholieren met uitzonderlijke prestaties in bètavakken uitgereikt op zeven Haagse scholen die lid zijn van Diligentia. Foto's, met namen van de prijswinnaars, staan op bladzijde 133 e.v. van dit jaarboek.

Website en sociale media

De website www.natuurwetenschappen-diligentia.nl functioneert uitstekend. Deze interactieve site is niet meer weg te denken en is essentieel voor het reilen en zeilen van de vereniging. Niet alleen vanwege de meest actuele informatie over de wetenschappelijke kant van onze activiteiten, maar ook door uitgebreide functionaliteiten voor onze leden. Men vindt er de link naar de livestreaming, de video's van eerdere lezingen, het enorme lezingenarchief, en alles wat met het lidmaatschap te maken heeft. Zo kunnen leden zich aanmelden, kan de contributie betaald worden, kunnen losse kaartjes gekocht worden en introducés worden aangemeld. En mocht het weer nodig zijn, is de site geschikt voor het reserveren van een stoel in het theater. Het bestuur zorgt voortdurend voor actualisering van de website. Regelmatig verschijnen er ook nieuwsberichten over de vereniging, het programma, prijzen, enzovoort.

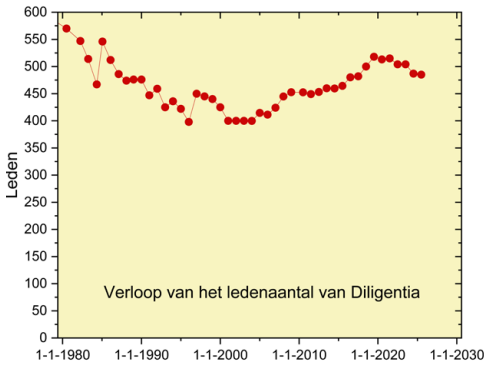
De sociale-media-accounts van Diligentia bij Instagram ('diligentia1793') en LinkedIn zijn actief ingezet bij het bekendmaken van de lezingen en voor contact met partners in de natuurwetenschappelijke wereld. De berichtenstroom wordt ook op onze website weergegeven.

Livestreaming, video's en lezingenarchief

Vanaf het seizoen 2020-2021 zijn lezingen ook in een livestream te volgen via een link op de website van de vereniging. Leden ontvangen deze link al negen dagen voorafgaand aan de lezing in een e-mail. Bij de livestream is het mogelijk om via een elektronisch bericht vragen te stellen aan de spreker, die direct in de zaal voorgelezen en beantwoord worden. Zo is de aanwezigheidsbeleving optimaal.

Sinds najaar 2014 worden video-opnames gemaakt van de lezingen en op de website online gezet. Hierdoor kunnen onze leden en andere belangstellenden de lezingen ook thuis (nogmaals) bekijken. Het aantal integraal beschikbare opnames is nu 161 (dit is inclusief de lezingen van seizoen 2025-2026), waarvan er 150 openbaar toegankelijk zijn. De overige 11 zijn alleen door leden te bekijken.

De collectie van online beschikbare manuscripten over de lezingen gaat nu 154 jaar terug tot 1872! Dit archief bestaat uit alle 1783 artikelen die de vereniging schriftelijk beschikbaar heeft.



Figuur 1: Ontwikkeling van het aantal leden, 1980-2025.

Ledenbestand

Aan het einde van het verenigingsjaar telde Diligentia 487 leden (waaronder 16 studenten), vrijwel gelijk aan vorig jaar (figuur 1). Tevens waren er 8 collectieve schoollidmaatschappen van middelbare scholen in Den Haag.

Algemene ledenvergadering

De algemene ledenvergadering (ALV) over het ver-

enigingsjaar 1 juli 2024 t/m 30 juni 2025 werd gehouden op 1 december 2025, aansluitend aan de lezing van prof. Van Someren. Er waren 63 leden in de zaal aanwezig en 3 leden online. Bij de mededelingen kon de voorzitter aankondigen dat de Noorderheideprijs van dit jaar was toegekend aan prof. Wim Noorduin (AMOLF), die op 17 februari 2025 een lezing hield met de titel 'Maak het met mineralen!' De prijs biedt de winnaar met zijn hele onderzoeksgroep een geheel verzorgd verblijf op het landgoed Noorderheide, en wordt beschikbaar gesteld door de Stichting Elise Mathilde Fonds.

De penningmeester presenteerde een overzicht van de financiële situatie van de vereniging in 2024-2025 met een ruim positief saldo van € 9437 als eindresultaat. We hebben hiermee het negatief saldo van het voorgaande jaar omgebogen in een positief saldo, als verwacht, maar het pakt ruimer uit. Dit is het resultaat van een verhoging van de contributie, maar vooral ook van besparingen op drukkosten en porto, en meevallende kosten voor ICT en livestream.

Het gevoerde financiële beleid werd door de kascommissie, gevormd door de heren Van den Enden, Petrarca en Koppel, gecontroleerd en de jaarrekening werd als getrouwe weergave van de inkomsten en uitgaven van de vereniging gekenmerkt. De jaarrekening werd unaniem goedgekeurd, waarna er decharge werd verleend aan het bestuur over het gevoerde beleid in 2024-2025.

Drie bestuursleden, Jan Andringa, Bas Buise en Tonny Regensburg, voor wie de benoemingstermijn afliep, stelden zich beschikbaar voor herbenoeming en dit werd door de ALV met unanieme stem aanvaard. De vergadering stond uitgebreid stil bij het reguliere vertrek van Peter Hoogeboom, met een enorme staat van dienst. Hij was sinds 1998 lid van het bestuur en heeft zich uitzonderlijk voor de vereniging ingespannen. Hij was vele jaren verantwoordelijk voor de redactie van het jaarboek, heeft samen met Hette Weijma het boek *Nobel Werk* geredigeerd, en zeker in de laatste vijf jaar heeft hij bergen werk verzet op het gebied van secretariaat, ICT, videoregistratie en de techniek rond livestreaming, documentatie en archivering, en nog veel meer. Wegens deze uitzonderlijke verdiensten heeft het bestuur besloten Peter Hoogeboom te benoemen tot erelid van de vereniging. Dit besluit werd met applaus ontvangen door de vergadering.

Het bestuur
Juli 2026

- - -

2.3 Diligentiaprijs voor scholieren

Uitgereikt aan eindexamenkandidaten 2026 voor een uitzonderlijke prestatie in de exacte vakken

Er zijn acht scholen lid van de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde 'Diligentia', die regelmatig met leerlingen de lezingen bezoeken en elk jaar een Diligentiaprijs voor scholieren mogen uitreiken aan een leerling met uitmuntende prestaties in de bètavakken.

Het bestuur van Diligentia feliciteert alle prijswinnaars, prijst zich gelukkig met zoveel nieuw talent in de exacte vakken en hoopt iedereen nog vele malen te mogen begroeten bij de lezingen in het nieuwe seizoen; alle prijswinnaars kregen onder andere een jaar lang gratis lidmaatschap van onze Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde.

Jakub Szczurek won dit jaar op het **Segbroek College** de Diligentia-scholierenprijs. Helaas ontbreekt een foto van de prijswinnaar.

Winnaars Diligentiaprijs 2026



Diederick Olie viel op het **Christelijk Gymnasium Sorghvliet** op door zijn enorme inzet en ambitie dit jaar. Voor wiskunde D was hij de enige leerling met een 9 op zijn eindlijst, en voor wiskunde B zelfs een 10. En voor zowel natuurkunde als scheikunde een 9, biologie een 8.



Elien Zuidema won de prijs op het **Vrijzinnig-Christelijk Lyceum** vanwege haar geweldige resultaten in de bètavakken. Hier staat ze te midden van (v.l.n.r.) natuurkundedocent Filip Vander Stappen, scheikundedocent Henk de Vries, een goede vriendin en NLT-docent tot in 5-vwo Bas Buise.

Vervolg winnaars Diligentiaprijs voor scholieren, eindexamenkandidaten 2026



Dit jaar konden we er niet omheen: op het **Edith Stein College** ging de Diligentiaprijs naar **Egor Podolskiy**, die een gouden medaille won op de Internationale Natuurkunde Olympiade in Bucaramanga (Colombia), na het brons van vorig jaar.



Malou Roeland (tweede van rechts) heeft de prijs gekregen omdat ze magna cum laude is geslaagd op het **Haags Montessori Lyceum**, dus niet alleen prachtige resultaten in de bètahoek maar alle vakken fantastisch.



In het midden staat de winnaar van het **Gymnasium Haganum** van dit jaar: **Marnix Schenau**. Links zijn biologiedocent Bettina de Vos en rechts zijn scheikundedocent Stella Buil.



Clara Kaarls is de uitblinker van het jaar op het **Maerlant-Lyceum**. Ze heeft sublieme cijfers behaald voor de BiNaS-vakken en zowel wiskunde B als D. Op de foto staat ze met haar docent scheikunde Christel Hayen.

Alle Diligentia prijswinnaars sinds invoering van de prijs in 2005

Jaar	School	Naam
2005	VCL	Britt van Pelt
	Sorghvliet	Michiel Kosters
		Hok San Yip
2006	VCL	Mink Verbaan
	Sorghvliet	Bryan Tong Minh
2007	VCL	Bram Doedijns
	Sorghvliet	Joen Hermans
	Maerlant	Lisette van Niekerk
2008	VCL	Maarten Kieft
	Sorghvliet	Just Ruitenberg
	Maerlant	Drian van der Woude
2009	VCL	Irfan Dogan
		Eric Schols
	Sorghvliet	Wiet van Lanschot
	Maerlant	Saskia Camps
	Segbroek	Nadia Petkova
	Haganum	Annelotte Mudde
2010	VCL	Boris de Graaff
	Sorghvliet	Pieter van Loenen
	Maerlant	Rosa Sterkenburg
	Segbroek	Paul van de Vijver
	Haganum	Leon Loopik
2011	VCL	Viktor van der Valk
		Niels Hunck
	Sorghvliet	Pieter Potuijt
	Maerlant	Vyaas Baldew
	Segbroek	Ahlem Halim
	Haganum	Folkert Kuipers
2012	VCL	Matthijs Hermans
	Sorghvliet	Salomon Voorhoeve
	Maerlant	Floris Swets
	Segbroek	Carlo Hoogduin
	Haganum	Chiara Kessler
	St-Maartens	Roos de Blécourt

Jaar	School	Naam
2013	VCL	Toon Jacobson
	Sorghvliet	Tammo Zijlker
	Maerlant	Lisanne Nijdam
	Segbroek	Huib Versteeg
	Haganum	Eva Janssens
	St-Maartens	Harm Brouwer
	HML	Mike Radersma
2014	VCL	Sjoerd Berning
	Sorghvliet	Daan Touw
	Maerlant	Jessica Aduana
	Segbroek	Bryan van Wijk
	Haganum	Naori Scheinowitz
	St-Maartens	Bas Dorsman
	HML	Eline Bakker
2015	VCL	Rutger Coerkamp
	Sorghvliet	Anouk Portengen
	Maerlant	Maaike Kempeneers
	Segbroek	Kim van den Houten
	Haganum	Simon Kalker
	St-Maartens	Pieter Braat
		Justin van Dongen
		Shady Gaber
		Jens van der Helm
		Christopher de Koning
		Simon Overeem
	HML	Marlo Barnard
2016	VCL	Godert Notten
	Sorghvliet	Jasper Boogers
	Maerlant	Emma Theunissen
	Segbroek	Cas Jiskoot
	Haganum	Pepijn Rakers
		Tanweer Joemmanbaks
	St-Maartens	Sam van Poelgeest
	HML	Luce de Groot
2017	VCL	Moos Schoemacher
	Sorghvliet	Sabine de Lange
	Maerlant	Annemarie Westermann
	Segbroek	Lieke van der Linden
	Haganum	Finn Swanenburg
	St-Maartens	-
	HML	Douwe Smits
	Edith Stein	Shijie Liao

Schoolnamen voluit:

VCL:	Vrijzinnig-Christelijk Lyceum
Sorghvliet:	Christelijk Gymnasium Sorghvliet
Maerlant:	Maerlant-Lyceum
Segbroek:	Segbroek College
Haganum:	Gymnasium Haganum
St-Maartens:	Sint-Maartenscollege
HML:	Haags Montessori Lyceum
Edith Stein:	Edith Stein College

Vervolg Diligentia prijswinnaars 2005 – 2026

Jaar	School	**Naam**
2018	VCL	Bas de Roos
	Sorghvliet	Paul Eckstein
	Maerlant	Thijn Hoekstra
	Segbroek	Yorben van der Eijk
	Haganum	Jules van der Toorn
	St-Maartens	-
	HML	Bodhi Vermeulen
	Edith Stein	Beynur Redzhebov
2019	VCL (vwo)	Bas Bree
	VCL (havo)	Rasjieda Imambaks
	Sorghvliet	Alexander de Ranitz
	Maerlant	Max Halsema
	Segbroek	Beau van der Meer
	Haganum	Tiago Scholten
	St-Maartens	Sarah de Ruiter
	HML	Jurre Stok
	Edith Stein	Daniel Lopez Mendez
2020	VCL	Bonny Klop
	Sorghvliet	Ingmar Degroote
	Maerlant	Jesse Fitié
	Segbroek	Eline Hoogeveen
	Haganum	Theodoor Schiethart
	St-Maartens	-
	HML	-
	Edith Stein	Ana Maria Mekerishvili
2021	VCL	Jip de Buck
	Sorghvliet	Anniko Firman
		Sarah Swartjes
	Maerlant	Gijs Pols
	Segbroek	Evana Blok
		Shahroz Syed
	Haganum	Lionel Yerbanga
	St-Maartens	-
	HML	-
	Edith Stein	Danylo Zavoloko

Jaar	School	**Naam**
2022	VCL	Lucas Anderson
	Sorghvliet	August Schipper
	Maerlant	Marie-Lou Honig
	Segbroek	Kim Schildmeijer
		Nikki Schildmeijer
	Haganum	Midas van Winden
	St-Maartens	Marenthe de Jong
		Aniek de Veld
	HML	Lisa van de Kamp
	Edith Stein	Berfin Yuseinova
2023	VCL	Anneloes Heimerikx
	Sorghvliet	Meine Scheltema
	Maerlant	Mia Kaarls
	Segbroek	Per Leneman
		Emil Riedeman
	Haganum	Cathelijne Dotinga
	St-Maartens	Joseph Thomas
	HML	Quinten Schuttevaer
	Edith Stein	Emre Ramadan
2024	VCL	Evy Witte
	Sorghvliet	Alex Kempeneers
	Maerlant	Kaj van de Ven
	Segbroek	Marylène Paardekooper
	Haganum	Julia Thijssen
	St-Maartens	Ruben Barensen
	HML	Sytse de Vries
	Edith Stein	Damla Mutlu
2025	VCL	Mats Hellebrekers
	Sorghvliet	Anneloes Prins
	Maerlant	Daniël Zijlstra
	Segbroek	Sarah Shafie
	Haganum	Christiaan Tjong Tjin Tai
	St-Maartens	Lucas da Mata Stutz
	HML	Sky Lutjenhuis
	Edith Stein	Ilkdzhan Todorov

Vervolg Diligentia prijswinnaars 2005 – 2026

Jaar	School	**Naam**
2026	VCL	Elien Zuidema
	Sorghvliet	Diederick Olie
	Maerlant	Clara Kaarls
	Segbroek	Jakub Szczurek
	Haganum	Marnix Schenau
	St-Maartens	-
	HML	Malou Roeland
	Edith Stein	Egor Podolskiy

2.4 Bestuursledenlijst van Diligentia

Sedert de oprichting op 17 september 1793[1)]

Secretaris	Penningmeester	Overige bestuursleden
2023-heden voorzitter prof. dr. J.M. van Ruitenbeek		
Prof. ir. P. (Peter) Hoogeboom (2019-2025) Ing. A.J.G. (Tonny) Regensburg (2020-2024) Mr. J.W. (Jan) Andringa (2023-heden)	Dr. A.P. (Lex) Zandee (2018-heden)	Prof. ir. P. (Peter) Hoogeboom (1998-2025), mr. J.W. (Jan) Andringa (2007-heden), ing. A.J.G. (Tonny) Regensburg (2019-heden), prof. dr. ir. F.J. (Fons) Verbeek (2020-heden), D. (Dorine) Schenk MSc (2020-heden), ir. S.A.J. (Bas) Buise (2022-heden), M. (Megan) Hulscher MSc (2023-heden), prof. dr. R.J. (Robert) Baatenburg de Jong (2024-heden)
2013-2023 voorzitter prof. dr. P.J. Sterk		
Dr. M.J. (Marie-José) Blankwater (2006-2019) Drs. A.E.R. (Anton) Kalff (2006-2022) Prof. ir. P. (Peter) Hoogeboom (2019-2025) Ing. A.J.G. (Tonny) Regensburg (2020-2024)	Dr. ir. J.G. (Joost) Vogtländer (2006-2018) Dr. A.P. (Lex) Zandee (2018-heden)	Dr. H. (Hette) Weijma (1999-2016), prof. ir. P. (Peter) Hoogeboom (1998-2025), mr. J.W. (Jan) Andringa (2007-heden), prof. dr. K.H. (Koen) Kuijken (2008-2017), dr. M.W. (Margriet) van der Heijden (2016-2020), prof. dr. J.M. (Jan) van Ruitenbeek (2018-heden), ing. A.J.G. (Tonny) Regensburg (2019-heden), prof. dr. ir. F.J. (Fons) Verbeek (2020-heden), D. (Dorine) Schenk MSc (2020-heden), ir. S.A.J. (Bas) Buise (2022-heden)
1995-2013 voorzitter prof. dr. R. van Furth		
Mw. J.W.M. Evers (1984-1999) Mw. dr. G.H. Okker-Reitsma (1996-2006) Mw. dr. M.J. Blankwater (2006-2019) Drs. A.E.R. Kalff (2006-2022)	Dr. E. Talman (1982-1996) Drs. R. Arlman (1996-2005) Mr. L. van Solkema (2005-2006) Dr. ir. J.G. Vogtländer (2006-2018)	Mw. dr. M.P.M. Erlee (1959-1998), dr. ir. G.P. de Loor (1983-1998), ir. P. Waasdorp (1984-1998), dr. P.N.J. Wisse (1990-2004), prof. dr. E. van der Meijden (1996-2005), prof. dr. R.R.P. de Vries (1996-2005), prof. ir. P. Hoogeboom (1998-2025), dr. H. Weijma (1999-2016), mw. dr. M.J. Blankwater (2004-2019), drs. A.E.R. Kalff (2005-2022), prof. dr. P.J. Sterk (2005-2023), mr. J.W. Andringa (2007-heden), prof. dr. K.H. Kuijken (2008-2017)
1990-1995 voorzitter dr. ir. G.P. de Loor		
Mw. J.W.M. Evers (1984-1999)	Dr. E. Talman (1982-1996)	Mw. dr. M.P.M. Erlee (1959-1998), ir. P. Waasdorp (1984-1998), prof. dr. R. van Furth (1987-2013), prof. dr. P. Sevenster (1990-1994), dr. P.N.J. Wisse (1990-2004), mr. L. van Solkema (1990-2007), drs. R. Arlman (1994-2005)

1) De vereniging is opgericht door:
Mr. F.G. Alsche, mr. P. van Buren, A. van der Laar, A. Laurillard dit Fallot, dr. J. Covyn Terbruggen.

Secretaris	Penningmeester	Overige bestuursleden
1988-1990 voorzitter mr. R.R.J.F.H. Muller		
Mw. J.W.M. Evers (1984-1999)	Dr. E. Talman (1982-1996)	Mw. dr. M.P.M. Erlee (1959-1998), dr. ir. G.P. de Loor (1983-1998), ir. P. Waasdorp (1984-1989), dr. W. Bijleveld (1986-1990), prof. dr. R. van Furth (1987-2013)
1986-1988 voorzitter mw. dr. M.P.M. Erlee		
Mw. J.W.M. Evers (1984-1999)	Dr. E. Talman (1982-1996)	Ir. M.J. Bottema (1975-1988), mr. R.R.J.F.H. Muller (1980-1990), dr. ir. G.P. de Loor (1983-1998), ir. P. Waasdorp (1984-1989), dr. W. Bijleveld (1986-1990), prof. dr. R. van Furth (1987-2013)
1984-1986 voorzitter ir. M.J. Bottema[2]		
Mw. J.W.M. Evers (1984-1999)	Dr. E. Talman (1982-1996)	Mw. dr. M.P.M. Erlee (1959-1998), prof. ir. Y. Boxma (1968-1985), mr. R.R.J.F.H. Muller (1980-1990), dr. H.H. Cohen (1982-1986), P.M. Houpt (1983-1985), dr. ir. G.P. de Loor (1983-1998), ir. P. Waasdorp (1984-1989)
1982-1984 voorzitter R.R. Drion		
Dr. W.P.J. Lignac (1949-1984)	Dr. E. Talman (1982-1996)	Mw. dr. M.P.M. Erlee (1959-1998), ir. O.A.E. Wijnmalen (1965-1984), prof. ir. Y. Boxma (1968-1985), ir. J.H. van der Torren (1972-1983), ir. M.J. Bottema (1975-1988), mr. R.R.J.F.H. Muller (1980-1990), dr. H.H. Cohen (1982-1986), P.M. Houpt (1983-1985), dr. ir. G.P. de Loor (1983-1998)
1980-1982 voorzitter ir. M.J. Bottema		
Dr. W.P.J. Lignac (1949-1984)	Drs. C. van den Brandhof (1969-1982)	Mw. dr. M.P.M. Erlee (1959-1998), ir. O.A.E. Wijnmalen (1965-1984), prof. ir. Y. Boxma (1968-1985), ir. J.H. van der Torren (1972-1983), R.R. Drion (1972-1984), ir. M.J. Bottema (1975-1988), mr. R.R.J.F.H. Muller (1980-1990), dr. E. Talman (1981-1996)
1969-1980 voorzitter prof. ir. IJ. Boxma		
Dr. W.P.J. Lignac (1949-1984)	Drs. C. van den Brandhof (1969-1982)	Mw. dr. M.P.M. Erlee (1959-1998), ir. G. van Iterson (1963-1975), mw. ir. H.F. Hazewinkel (1963-1972), ir. O.A.E. Wijnmalen (1965-1984), ir. J.H. van der Torren (1972-1983), R.R. Drion (1972-1984), ir. M.J. Bottema (1975-1988)

2) In september 1985 zijn de kunstactiviteiten overgegaan van de Koninklijke Maatschappij naar de Stichting Kunstkring Diligentia.

Secretaris	Penningmeester	Overige bestuursleden
1959-1969 voorzitter prof. dr. ir. J.L. van Soest		
Dr. W.P.J. Lignac (1949-1984)	Dr. W.P.J. Lignac (1949-1969)	Prof. dr. L. van der Pijl (1959-1963), dr. K.T.A. Halbertsma (1959-1963), mw. dr. M.P.M. Erlee (1959-1998), ir. G. van Iterson (1963-1975), mw. ir. H.F. Hazewinkel (1963-1972), ir. O.A.E. Wijnmalen (1965-1984), prof. ir. Y. Boxma (1968-1985)
1934-1959 voorzitter dr. A. Schierbeek		
E.F. Hardenberg (1919-1949) Dr. W.P.J. Lignac (1949-1984)	E.F. Hardenberg (1919-1949) Dr. W.P.J. Lignac (1949-1969)	Dr. A.H. Borgesius, G. Doorman, dr. H.J. Coert, prof. dr. J. Kraus, mr. W.C. Beucker Andreae, mr. C.W. Schlingemann, dr. G.L. Voerman, J.J. Rambonnet, prof. ir. J.A. Grutterink, Y. van Wijngaarden, S.J. van den Bergh, dr. J.N. Elgersma, ir. H.J.M.W. de Quartel, dr. ir. J.A. Ringers, F. Hijmans, dr. J.N. van den Ende, mr. W.J. Cardinaal, ir. J.M. Op den Orth, prof. dr. ir. J.L. van Soest, ir. A.H. Kerstjens, dr. K.T.A. Halbertsma
1931-1934 voorzitter prof. dr. J. Kraus		
E.F. Hardenberg (1919-1949)	E.F. Hardenberg (1919-1949)	dr. A.H. Borgesius, G. Doorman, dr. H.J. Coert, dr. A. Schierbeek, mr. W.C. Beucker Andreae, mr. C.W. Schlingemann, dr. G.L. Voerman
1926-1931 voorzitter D. Hannema		
E.F. Hardenberg (1919-1949)	E.F. Hardenberg (1919-1949)	dr. A.H. Borgesius, G. Doorman, dr. H.J. Coert, W.C.J. Smit, prof. dr. J. Kraus, dr. A. Schierbeek, ir. A.Th. Kapteyn, mr. W.C. Beucker Andreae
1921-1926 voorzitter J.H. Beucker Andreae		
E.F. Hardenberg (1919-1949)	E.F. Hardenberg (1919-1949)	D. Hannema, jhr. W. Witsen Elias, dr. A.H. Borgesius, ir. A. Vroesom de Haan, G. Doorman, G.L. Goedhart, dr. H.J. Coert, W.C.J. Smit, prof. dr. J. Kraus
1904-1921 voorzitter dr. E.H. Groenman		
Dr. G.J.M. Coolhaas (1885-1919) E.F. Hardenberg (1919-1949)	Dr. G.J.M. Coolhaas (1885-1919) E.F. Hardenberg (1919-1949)	Jhr. dr. E.J.G. Everts, mr. R.Th. Bijleveld, dr. C.J.J. Ninck Blok, P.C. Evers, dr. H. de Zwaan, B.K.G. Rose, dr. T.W. Beukema, dr. H.J. Veth, J.H. Beucker Andreae, D. Hannema, jhr. W. Witsen Elias, dr. A.H. Borgesius, jhr. O.J.A. Repelaer van Driel, ir. A. Vroesom de Haan, G. Doorman, G.L. Goedhart, dr. H.J. Coert
1898-1904 voorzitter N.Th. Michaelis		
Dr. G.J.M. Coolhaas (1885-1919)	Dr. G.J.M. Coolhaas (1885-1919)	Dr. E.H. Groenman, jhr. dr. E.J.G. Everts, mr. R.Th. Bijleveld, dr. C.J.J. Ninck Blok, P.C. Evers, dr. R.S. Tjaden Modderman, dr. H. de Zwaan, E.K.G. Rose

Secretaris	Penningmeester	Overige bestuursleden
1893-1898 voorzitter R.A.W. Sluiter		
Dr. G.J.M. Coolhaas (1885-1919)	Dr. G.J.M. Coolhaas (1885-1919)	Dr. E.H. Groenman, jhr. dr. E.J.G. Everts, mr. R.Th. Bijleveld, dr. C.J.J. Ninck Blok, P.C. Evers, N.Th. Michaelis, dr. R.S. Tjaden Modderman, dr. H. de Zwaan
1888-1893 voorzitter W.C.A Staring		
Dr. G.J.M. Coolhaas (1885-1919)	Dr. G.J.M. Coolhaas (1885-1919)	R.A.W. Sluiter, dr. E.H. Groenman, jhr. dr. E.J.G. Everts, dr. L.J. Egeling, J. van Rijn van Alkemade, mr. R. Th. Bijleveld, ,dr. C.J.J. Ninck Blok, P.C. Evers, dr. B. Carsten
1885-1888 voorzitter dr. L.J. Egeling		
Dr. G.J.M. Coolhaas (1885-1919)	Dr. G.J.M. Coolhaas (1885-1919)	W.C.A. Staring, R.A.W. Sluiter, dr. E.H. Groenman, jhr. dr. E.J.G. Everts, J. van Rijn van Alkemade, F. de Bas, mr. R.Th. Bijleveld, dr. C.J.J. Ninck Blok
1882-1885 voorzitter R.A.W. Sluiter		
Dr. G.H. Muller (1840-1885)	Dr. G.H. Muller (1840-1885)	W.C.A. Staring, C.T. van Meurs, dr. J. Bosscha, dr. H. van Cappelle, dr. E.H. Groenman, jhr. dr. E.J.G. Everts, dr. L.J. Egeling, F. de Bas, J. van Rijn van Alkemade
1859-1882 voorzitter dr. A. Vrolik		
Dr. G.H. Muller (1840-1885)	Dr. G.H. Muller (1840-1885)	E. Canneman, dr. F.J. van Maanen, mr. A.G.C. Alsche, jhr. L. de Witte van Citters, jhr. mr. H.J. Caan, D.J.H. Boellaard, mr. A.J.F. de Bordes, W.C.A. Staring, mr. P. Elias, F.A.T. Delprat, C.T. van Meurs, jhr. J. Westpalm van Hoorn van Burgh, J.M. Obreen, dr. J. Bosscha, dr. H.C. Kips, R.A.W. Sluiter, dr. H. van Capelle, dr. M. Salverda
1793-1859 voorzitterschap wisselt maandelijks		
Mr. P.A.R. van Ouwenaller J.F. Eifferts Mr. J.C. van de Kasteele Mr. B. van der Haer G.J. van der Boon Mesch Mr. G.W. Verwey Mejan Mr. A.G.C. Alsche Jhr. mr. A.J. v.d. Helm Dr. A. Vrolik	Mr. P.A.R. van Ouwenaller Mr. B. van der Haar	Mr. P.A.R. van Ouwenaller, J.F. Eifferts, mr. J.C. van de Kasteele, mr. B. van der Haer, G.J. van der Boon Mesch, P.K. van der Goes, J. van Cleef, mr. F.G. Alsche, L.A. van Meerten, dr. J. Covyn Terbruggen, R. Wilding, mr. P. van Buren, dr. P. de Riemer, J. Meerman, A. van Linden van den Heuvell, J. Scheltema, ds. R.P. van de Kasteele, H. van Roijen, S.P. van Swinden, E. Canneman, dr. E.J. van Maanen, mr. D.J. Heeneman, mr. G.W. Verwey Mejan, L.C.R. Copes van Cattenburch, J.G.P. Certon, dr. G. Simons, mr. A.G.C. Alsche, jhr. L. de Witte van Citters, B.F. baron van Verschuer, jhr. mr. A.J. van der Helm, jhr. mr. H.J. Caan, jhr. F. de Stuers, F.C. List, jhr. mr. M.W. de Jonge van Campens Nieuwland, D.J.H. Boellaard, J.C. Rijk, dr. A. Vrolik, mr. A.J.F. de Bordes

2.5 Alfabetisch register van de voordrachten

in de seizoenen 1996-1997 t/m 2025-2026

Diligentia beschikt over een register van lezingen die zijn gehouden sedert 1872. Onderstaande lijst betreft de lezingen die in de afgelopen 30 jaar bij Diligentia zijn gehouden. De titel van de bijdrage in het jaarboek wijkt soms af van de oorspronkelijke titel van de lezing. In die gevallen is zo veel mogelijk de titel van de bijdrage in het jaarboek vermeld. Voor informatie over oudere lezingen en afdrukken daarvan wordt verwezen naar de website: www.natuurwetenschappen-diligentia.nl.

Aanduiding vakgebieden

A Weer/Atmosfeer/Klimaat
B Biologie
C Scheikunde
E* Ecologie/Milieu
G Aardwetenschappen
I* Informatica
M Medicijnen/Geneeskunde
N Natuurkunde
S Sterrenkunde
T Techniek en Industrie
W Wiskunde
X Overige vakgebieden
* vanaf seizoen 2025-2026

Naam	Seizoen	Titel van de lezing	Vak
A			
Aalders, prof. dr. ing. M.C.G.	2014-2015	Crime Scene Investigation: nieuw licht op duistere zaken	M
Abrahams, prof. dr. J.P.	2004-2005	Visualisatie van fundamentele levensprocessen	C
Aerts, prof. dr. C.C. (Conny)	2025-2026	Asteroseismologie: daar zit muziek in!	S/N
Ale, prof. dr. B.J.M.	2004-2005	Risico's nemen of risico's lopen	X/T
Andel, dr. M.V. van	1999-2000	Serendipiteit: de ongezochte vondst	X
Andel, prof. dr. T.R. (Tinde) van	2025-2026	Hoe kwam rijst Suriname binnen? Van romantische legende tot wetenschap	B/X
Arends, prof. dr. I.W.C.E. (Isabel)	2018-2019	Doorbraak in de ontwikkeling van enzymen	C
Attikum, prof. dr. H. (Haico) van	2023-2024	Reparatie van schade aan het DNA: wat betekent dat voor u?	M
B			
Baal, prof. dr. P.J. van	2004-2005	HiSPARC, detectie van hoogenergetische kosmische straling	N
Baar, prof. dr. ir. H.J.W. de	2005-2006	De rol van ijzer in algengroei en CO_2-opname in de Antarctische Oceaan	B
Baede, dr. A.P.M.	2000-2001	De invloed van de mens op het klimaat	A
Bailes, prof. dr. M.	2006-2007	The most evil stars in the universe	S
Bais, prof. dr. ir. F.A.	2008-2009	Keerpunten in de natuurwetenschappen	X
Bakels, mw. prof. dr. C.C.	1997-1998	Biologie in de archeologie	B
Bakker, dr. B.S. (Bernadette) de	2022-2023	Nieuwste inzichten in de humane embryologie	M
Bakker, prof. dr. H.J.	2008-2009	Proton-estafette in water	N
Bakkers, prof. dr. E.P.A.M.	2014-2015	LED, de lichtbron die blijft	N
Bals, prof. dr. S. (Sara)	2025-2026	3D-karakterisering van nanodeeltjes onder realistische omstandigheden	N
Beckers, dr. G.J.L.	2004-2005	Articulatie in vogelzang, een vergelijking met menselijke spraak	B
Beenakker, prof. dr. C.W.J.	2003-2004	Chaotische elektronen	N
Beijersbergen, prof. dr. M.W. (Marco)	2019-2020	Instrumentatie voor in de ruimte	T
Benthem, prof. dr. J.F.A.K. van	2006-2007	Een stroom van informatie: logica op het grensvlak van alpha, beta en gamma	I
Bentvelsen, prof. dr. S.C.M.	2012-2013	De jacht naar het Higgs deeltje	N
Berends, prof. dr. F.A.	1999-2000	Honderd jaar elementaire deeltjes	N
Berends, prof. dr. F.A.	2006-2007	Lorentz: zijn rol in de natuurkunde, in Nederland en de wereld	X
Berg, prof. dr. ir. A. van den	2011-2012	Lab on a chip: nanotechnologie voor de gezondheidszorg	T
Berg, prof. dr. ir. J. van den	2014-2015	Cyber Security uitdagingen van de 21ste eeuw	T
Bergshoeff, prof. dr. E.A.	2011-2012	Quantum zwaartekracht	N
Beukers, prof. dr. H.	1996-1997	De introductie van westerse geneeskunde in Japan	M
Bezzina, prof. dr. C.R. (Connie)	2016-2017	De genetica en preventie van plotselinge hartdood	M

Naam	Seizoen	Titel van de lezing	Vak
Bickelhaupt, prof. dr. F.M.	2013-2014	Moleculaire architectuur, wetsovertreding en theoretische chemie	C
Biesmeijer, prof. dr. J.C. (Koos)	2021-2022	Biodiversiteit: mooi of noodzaak? (Diligentia debat)	B
Blank, prof. dr. ir. D.H.A.	2013-2014	Nanotechnologie: van idee naar product	N
Blekman, prof. dr. F. (Freya)	2025-2026	Belangrijke vragen, gigantische machines en kleine deeltjes	N
Bloem, prof. dr. B. (Bas)	2024-2025	De ziekte van Parkinson: voorkómen, afremmen en betere zorg	M
Bod, prof. dr. L.W.M. (Rens)	2020-2021	De geschiedenis van kennis	X
Bolhuis, prof. dr. J.J.	2004-2005	Op zoek naar het brein achter ons geheugen	B
Bonn, prof. dr. D. (Daniël)	2016-2017	Drijfzand en het bouwen van de piramides	N
Bont, prof. dr. L.J. (Louis)	2019-2020	Structurele biologie leidt tot een vaccin tegen longontsteking bij zuigelingen	M
Boom, prof. dr. R.	2008-2009	IJzer: meester der metalen?	T
Bourgeois, dr. Q.P.J. (Quentin)	2018-2019	Archeologie, genetica en linguïstiek – Sleutels tot de Europese prehistorie van 5.000 jaar geleden	G
Bouwmeester, prof. dr. D.	2008-2009	Quantumsuperpositie en quantumteleportatie	N
Bouwmeester, prof. dr. H.J. (Harro)	2016-2017	Stille communicatie van planten met vriend en vijand	B
Bovenberg, mr.dr. J.A.	2009-2010	Eigendom van DNA	X
Braakman, mw. prof. dr. L.J.	2014-2015	De chaperones van eiwitten: zonder hen geen leven	C
Brabander, mw. dr. E.E.M. de	2001-2002	Gecontroleerde vertakking in macromoleculen	C
Brakefield, prof. dr. P.M.	2005-2006	Evolutie van ontwikkelingspatronen	B
Brand, prof. dr. J.F.J. van den	2013-2014	Gravitatiegolven, de dynamica van ruimtetijd	N
Brand, prof. dr. J.F.J. (Jo) van den	2019-2020	Zwaartekrachtgolven: de nieuwste ontwikkelingen	N
Broeke, prof. dr. M.R. (Michiel) van den	2024-2025	Een onzekere toekomst: hoe snel smelten de ijskappen van Groenland en Antarctica?	G/A
Bruijne, dr. J.H.J. (Jos) de	2018-2019	Gaia: de 3D kaart van één miljard sterren	S
Bruin, prof. dr. B. (Bas) de	2021-2022	Gespiegeld aan de Natuur	C
Brunekreef, prof. dr. ir. B.	2007-2008	Fijn stof	A
Brussaard, mw. prof. dr. C.D.P.	2014-2015	Mariene virale ecologie in relatie tot klimaatverandering	B
Bruyn, prof. dr. A.G. de	2004-2005	De ultieme zoektocht naar neutrale waterstof in het heelal: LOFAR en de epoche van reïonisatie	S
Buchem, prof. dr. M.A. van	2009-2010	Het brein in beeld: neuroradiologie	M
Buhrman, prof. dr. H.M.	2004-2005	Quantum computing	I/W
C			
Cate, prof. dr. C.J. (Carel) ten	2021-2022	De taligheid en muzikaliteit van vogels	B
Cessie, prof. dr. S. (Saskia) le	2021-2022	De betrouwbaarheid en reikwijdte van observationeel medisch onderzoek	M
Clevers, prof. dr. H.C.	2012-2013	Stamcellen: Dr. Jekyll or Mr. Hyde?	M
Cloetingh, prof. dr. S.A.P.L.	2005-2006	Plaattektoniek en aardse risico's	G
Cohen, prof. dr. A.F. (Adam)	2025-2026	Geneesmiddelen: een reis door de tijd, het lichaam en de maatschappij	M
Cohen, prof. dr. H.F. (Floris)	2017-2018	Voor Newton en voor Einstein geen wetenschap zonder religie. Maar wat voor religie dan?	X
Cohen Stuart, prof. dr. M.A	2009-2010	Zachte materialen en het sociaal gedrag van moleculen	C
Colijn, prof. dr. A.P. (Auke-Pieter)	2024-2025	Het missende heelal – de zoektocht naar donkere materie	S/N
Croce, prof. dr. R. (Roberta)	2020-2021	Kan fotosynthese worden verbeterd?	B
Crommelin, prof. dr. D.T. (Daan)	2024-2025	Wiskunde en AI voor het simuleren van klimaat- en andere multischaalsystemen	W/A
D			
Daan, prof. dr. S.	2003-2004	Dawn and Dusk - circadian acceleration and deceleration by light?	B
Damhuis, ing. M.H.	1998-1999	Spraaktechnologie in een telecommunicatieomgeving	N
Decowski, prof. dr. M.P. (Patrick)	2017-2018	Donkere materie: het heelal gevuld met onzichtbare deeltjes	S
Delft, prof. dr. D. (Dirk) van	2021-2022	Lorentz: een leven voor de wetenschap	X
Dicke, prof. dr. M.	2004-2005	Ecologie van de schreeuw om hulp: hoe en waarom planten lijfwachten recruteren	B
Dieks, prof. dr. D.G.B.J.	1997-1998	Bohr en Bell	N
Dijkgraaf, prof. dr. R.H.	2000-2001	Einsteins droom en de wiskundige werkelijkheid	N
Dijkgraaf, prof. dr. R.H.	2004-2005	Tweehonderd jaar denken over ruimte en tijd	N
Dijkstra, dr. A.H. (Arjan)	2023-2024	Zijn de grondstoffen voor de energietransitie schaars?	G/T
Dik, prof. dr. J.	2011-2012	Herkomst en veroudering van kunstwerken	C/T
Dishoeck, mw. prof. dr. E.F. van	2012-2013	Water in de ruimte	S
Doelman, prof. dr. A. (Arjen)	2019-2020	Dynamische systemen, patroonvorming en het ontstaan van woestijnen	W
Dogterom, mw. prof. dr. A.M.	2002-2003	Bio-assembly: force generation by microtubules	N

Naam	Seizoen	Titel van de lezing	Vak
Dogterom, prof. dr. M. (Marileen)	2016-2017	Cellen nabouwen	B
Dokkum, prof. dr. P. van	2011-2012	De ontstaansgeschiedenis van sterrenstelsels	S
Döller, dr. C.F.A.	2015-2016	De TomTom in ons brein	M
Donk, prof. dr. E. (Ellen) van	2017-2018	Medicijnresten en zoetwaterecologie	B
Dorland, dr. R. van	2012-2013	De menselijke factor bij klimaatverandering	A
Drent, prof. dr. E.	1999-2000	Avonturen in katalyse op een industrieel laboratorium	C
Driel, prof. dr. R. van	2011-2012	Systeembiologie: kunnen we levende organismen begrijpen?	B
Duijn, mw. prof. dr. C.M. van	2003-2004	De jacht op ziektegenen	M
Duits, dr. R. (Remco)	2022-2023	Geometrische beeldanalyse en artificiële intelligentie voor medische beeldverwerking	W
Dusseldorp, dr. G.L. (Gerrit)	2022-2023	'Ancient DNA': een revolutie in het onderzoek van de menselijke evolutie	M
E			
Ebert, mw. prof. dr. U.M.	2005-2006	Vonken en opwaartse bliksem: hoe geleidende structuren groeien en vertakken	N
Eck, prof. dr. M. (Miranda) van	2019-2020	'Vaatwastabletten' voor schone, vetvrije vaten	M
Eiben, prof. dr. A.E.	1999-2000	Evolutionary computing	T
Eijkelkamp, prof. dr. N. (Niels)	2024-2025	Wanneer doet het zeer: mechanismen van chronische pijn	M
Engelen, prof. dr. J.J.	2001-2002	Antares: een detector voor kosmische neutrino's	N
Erisman, prof. dr. ing. J.W. (Jan Willem)	2025-2026	Waar is de balans tussen ecologie en economie?	E
Erkelens, prof. dr. D.W.	1996-1997	Van Vetten en Vaten	M
Erkens, dr. G. (Gilles)	2023-2024	Bodemdaling in de delta van de grote rivieren	G
Etienne, prof. dr. R.S. (Rampal)	2017-2018	Wat vertelt het DNA uit het heden over biodiversiteit in het verleden?	B
Evers, prof. dr. L.G.	2015-2016	Meting van aardbevingen met seismiek en infrageluid: over noord Groningen en de Krakatau	G
F			
Falcke, prof. dr. H.	2010-2011	LOFAR: op zoek naar de snelste deeltjes in het heelal vanaf Drentse terpen	S
Falkenburg, prof. dr. J.H.F.	2004-2005	Immunotherapie van bloedziekten: van laboratorium naar kliniek	M
Fehr, dr. S.	2010-2011	Quantum information, nonlocal games and quantum cryptography	W
Feringa, prof. dr. B.L.	2007-2008	Moleculaire nanotechnologie: moleculaire motoren	C
Ferrari, prof. dr. M.D.	2010-2011	Migraine: de ontrafeling van een complexe ziekte	M
Fibbe, prof. dr. W.E.	2006-2007	Stamcelbehandeling: feiten en beloften	M
Figdor, prof. dr. C.G.	2015-2016	Immunotherapie bij kanker	M
Fodde, prof. dr. R.	2002-2003	De moleculaire basis van darmkanker: van gen tot genezing	M
Fouchier, prof. dr. R.A.M.	2012-2013	Onderzoek aan airborne H5N1 vogelgriep virus	M
Frankena, prof. dr. ir. H.J.	1998-1999	Optische interferometrie	N
Franx, prof. dr. M.	1999-2000	De toekomst van de Sterrenkunde	S
Frenkel, prof. dr. D.	2003-2004	Eerste fasen van kristalvorming	N
Frenken, prof. dr. J.W.M.	1999-2000	Oppervlakken in beweging	N
Frenken, prof. dr. J.W.M. (Joost)	2017-2018	Van grensvlak fysica naar nanolithografie	N
Frijns, prof. dr. ir. J.H.M.	2011-2012	Cochleaire Implantaten: klinisch probleem, technische oplossing en sociale impact	M
G			
Geer, mw. prof. dr. S.A. van de	2003-2004	Zeker toeval	W
Gen, prof. dr. A. van der	1996-1997	De relatie tussen voeding en kanker	M
Gittenberger, prof. dr. E.	2007-2008	De windingsrichting van slakkenhuisjes in breder perspectief	B
Goulmy, mw. prof. dr. E.A.J.M.	2005-2006	Van transplantatieproblemen naar therapie voor kanker	M
Gravendeel, prof. dr. B. (Barbara)	2024-2025	Evolutie van bloemen vol list en bedrog	B
Griessen, prof. dr. R.P.	2010-2011	Schakelbare spiegels: samenspel van licht en waterstof in metalen	N
Groen, mw. dr. K.	1997-1998	Natuurwetenschappelijk onderzoek voor het Rembrandt Research Project	X
Groot, prof. dr. H.J.M. de	2002-2003	Biofysische organische chemie	C
Groot, prof. dr. H.J.M. de	2011-2012	Hoe fotosynthese inspireert tot schone brandstof	C
Groot, prof. dr. I.M.N. (Irene)	2023-2024	Katalysatoren op atomaire schaal	C
Groot, prof. dr. P.	2015-2016	Zwaartekrachtgolven: bronnen en detectie	S
Grootendorst, prof. dr. A.W.	1998-1999	De laatste stelling van Fermat; de geschiedenis van een probleem	W
Grootenhuis, dr. P.D.J.	1996-1997	Moleculen modelleren met computers	C
Grünwald, prof. dr. P.D.	2011-2012	Over kansen gesproken: van Willem Ruis tot Lucia de B.	W

Naam	Seizoen	Titel van de lezing	Vak
Grünwald, prof. dr. P.D. (Peter)	2018-2019	Paranormale statistiek: over de vele problemen met p-waarden, en een redelijk alternatief	W
H			
Haan, prof. dr. ir. F.A.M. de	1996-1997	Gevaren van bodemverontreiniging	G
Hagoort, prof. dr. P.	2008-2009	Dwalen in de taaltuin. Het sprekend brein: over taal en hersenen	X
Hamoen, dr. L.J.	2014-2015	Finding the corners in a cell	M
Hanson, prof. dr. R. (Ronald)	2016-2017	Van Einstein's 'spooky action' naar een niet te hacken kwantum internet	N
Hanssen, prof. dr. ir. R.F.	2009-2010	Geofysica vanuit de ruimte	G
Haring, prof. dr. S. (Bas)	2021-2022	Biodiversiteit: mooi of noodzaak? (Diligentia debat)	B
Haverkorn, mw. prof. dr. M.	2015-2016	Het ecosysteem van onze Melkweg	S
Hecke, prof. dr. M. van	2014-2015	Mechanische metamaterialen	N
Heel, prof. dr. M.G. (Marin) van	2017-2018	De elektronenmicroscoop onthult hoe biologische macromoleculen werken	C
Heijden, prof. dr. M. (Margriet) van der	2022-2023	Een kosmopolitische oase in een provinciestad: Paul Ehrenfest en Tatiana Afanassjewa in Leiden	X
Heijnen, prof. dr. ir. J.J.	2009-2010	De cel als chemische fabriek	C
Heijst, prof. dr. ir. G.J.F. van	2006-2007	Zelforganisatie van tweedimensionale stromingen	N
Heiligers, dr. ir. M.J. (Jeannette)	2025-2026	Ruimtestofzuiger op zonlicht	T
Helmerhorst, prof. dr. F.M.	2010-2011	Nobelprijs geneeskunde 2010: In vitro fertilisatie	M
Herings, prof. dr. P.J.J. (Jean-Jacques)	2020-2021	Feilloos veilen	W
Hermans, prof. dr. L.J.F.	1996-1997	Voortbewegen op eigen kracht	N
Hertog, prof. dr. ir. D. (Dick) den	2021-2022	Miljoenen meer mensen voeden dankzij 'slimme wiskunde'	W
Hessels, dr. J.W.T. (Jason)	2019-2020	Pulsars: de kosmische vuurtorens	S
Hest, prof. dr. ir. J.C.M. van	2010-2011	Microreactortechnologie: de chemische fabriek op een chip	C
Heuvel, prof. dr. E.P.J. van den	2005-2006	Gammaflitsen, kijken naar de verste sterren	S
Hiemstra, prof. dr. P. S. (Pieter)	2016-2017	Autofagie: hoe cellen rommel opruimen, en hoe dit proces bijdraagt aan chronische ziekten	M
Hilgenkamp, prof. dr. J.W.M.	2009-2010	Supergeleiding, al 99 jaar (g)een koud kunstje	N
Hindriks, dr. K.V. (Koen)	2017-2018	Sociale robots	T
Hoeijmakers, prof. dr. J.H.	2007-2008	Hoe tikt de biologische klok?	M
Hoek, dr. C.M. (Lia) van der	2022-2023	De gezondheidsrisico's van 'nieuwe' virussen (Diligentia debat)	M
Hoekman, dr. ir. D.H.	1999-2000	Wereldwijde bosmonitoring met satellietwaarneming	T
Hoekstra, prof. dr. P.	2003-2004	Kust op de korrel – Opvattingen en misvattingen over kustgedrag	G
Hoekstra, prof. dr. R.F.	1998-1999	Sex: een evolutionair raadsel?	B
Hoekstra, prof. dr. R.F.	2006-2007	Evolutie van genetische transmissie	B
Hofstraat, prof. dr. J.W.	2005-2006	Moleculaire geneeskunde	M
Hollander, prof. dr. A.I. (Anneke) den	2018-2019	De biologische mechanismen van blindheid	M
Hollander, prof. dr. A.P.	2002-2003	Grenzen aan het fysieke prestatievermogen	X
Hollmann, prof. dr. F. (Frank)	2024-2025	Circulaire chemie voor een circulaire economie (Diligentia debat)	C
Honing, prof. dr. H.J.	2014-2015	Wat maakt ons muzikale dieren?	X
Hooff, prof. dr. J.A.R.A.M. van	2000-2001	Macht: een vergelijkend-ethologische benadering	B
Hoogendoorn, prof. dr. ir. S.P.	2012-2013	De kracht van de massa	N/X
Hoogenraad, prof. dr. C.C.	2013-2014	Geheugen en synaptische plasticiteit	M
Hooykaas, prof. dr. P.J.J. (Paul)	2022-2023	Genetische modificatie van planten in de natuur en in het lab	B
Hummelen, prof. dr. J.C.	2012-2013	De onstuitbare opmars van zonne-energie	C
I			
Icke, prof. dr. V.	2007-2008	De toekomst van het Heelal	S
Israël, dr. F.P.	1998-1999	Het reusachtige radiostelsel Centaurus A	S
J			
Jacobs, prof. dr. B.D.F.	2011-2012	Waarom alle OV-chipkaarten alweer vervangen moeten worden	W/I
Jansen, dr. F.A. (Fred)	2016-2017	Rosetta: het escorteren van – en landen op – een komeet	
Jansen, prof. dr. F.W.	2013-2014	Minimaal invasieve chirurgie	M
Jansen, prof. dr. J.A.	2004-2005	Biomaterialen en tissue engineering	M
Janssen, ir. H.J.T.	1998-1999	DNA-onderzoek in het gerechtelijk laboratorium	X
Janssen, ir. W.P.S.	1998-1999	De Øresund vaste oeververbinding: tunnel onder de Drogden	T
Janssen, prof. dr. ir. R.A. (René)	2016-2017	Organische en hybride zonnecellen	N
Janssen, prof. dr. T.W.J.	2011-2012	Quasikristallen	C
Jetten, prof. dr. ir. M.S.M.	2011-2012	Ontdekking van 'onmogelijke' microben in de koolstof- en stikstofcyclus	B
Jochemsen, dr. R.	1996-1997	Koude kermis: De wereld van de lage-temperaturen fysica	N
Jong, dr. M.F. (Femke) de	2019-2020	De oceaancirculatie in een veranderend klimaat	A

Naam	Seizoen	Titel van de lezing	Vak
Jong, prof. dr. M. de	2015-2016	Neutrino's vissen in het donker	S
Jong, prof. dr. M.D. de	2014-2015	Plotselinge wereldwijde epidemieën: hoe gaan we ons wapenen?	M
Jong, prof. dr. S.M. de	2015-2016	Aardobservatie voor het monitoren van ecosystemen	G
Jong, prof. dr. T. de	2003-2004	Babylon: Bakermat van de Sterrenkunde	S
Jongh, mw. dr. P.E. de	2012-2013	Duurzame energievoorziening: een centrale rol voor waterstof	C
Jonker, prof. dr. C.M. (Catholijn)	2020-2021	Kunstmatige intelligentie: zegen of bedreiging? (Diligentia debat)	W
Jonker, prof. dr. H.J.J.	2015-2016	Wolkenfysica en de rol van wolken bij weer en klimaat	A
Jonker, prof. dr. P.P.	2009-2010	Humanoïde robots: de mens begrijpen door hem te bouwen	T
K			
Katan, prof. dr. M.B.	1997-1998	De cholesterol-verhogende factor uit koffiebonen	M
Kate, dr. ir. I.L. (Inge Loes) ten	2017-2018	Organisch materiaal in ons zonnestelsel en een mogelijke rol in het ontstaan van leven	S
Kayen, dr. A.H.M.	1999-2000	Recycling van kunststoffen	C
Keizer, dr. P.L.J. (Peter) de	2018-2019	Het terugdringen van veroudering op cellulair niveau	M
Kiers, prof. dr. E.T. (Toby)	2022-2023	Ondergrondse schimmelnetwerken	B
Kijne, prof. dr. J.W.	1999-2000	Symbiotische stikstofbinding: honger maakt rauwe bonen zoet	B
Kleingeld, dr. J.C.	1998-1999	Toepassingen van massaspectrometrie in de geochemie	C
Klijn, dr. F.	2007-2008	Ontwikkeling van overstromingsrisico's in Nederland in een veranderende omgeving: kansen, gevolgen en mogelijke maatregelen	G
Klis, prof. dr. M.B.M. van der	2014-2015	Neutronensterren en zwarte gaten: effecten van sterke zwaartekracht	S
Kloet, prof. dr. E.R. de	2000-2001	Stress in de hersenen	M
Kloosterman, prof. dr. ir. J.L. (Jan Leen)	2019-2020	Duurzame kernenergie	N
Klous, prof. dr. S.	2015-2016	Wij zijn 'big data'	T
Knijff, dr. P. de	2001-2002	Wie zijn onze voorouders: Een toepassing van DNA-onderzoek	M
Knijff, prof. dr. P. de	2009-2010	DNA-onderzoek bij misdrijven	M
Kokkelmans, prof. dr. S.J.J.M.F. (Servaas)	2023-2024	Schaalbare kwantumcomputers met neutrale atomen	N/I
Koning, prof. dr. E.J.P. (Eelco) de	2018-2019	Diabetes opgelost door transplantatie van insulineproducerende cellen?	M
Koning, dr. F.	2003-2004	Moleculaire basis voor coeliakie/gluten-allergie	M
Kooij, prof. dr. ir. H. van der	2013-2014	Mens en robot in beweging	T/M
Koop, dr. ir. H.	1996-1997	Oerwouden van Europa	B
Kooter, dr. J.M.	2008-2009	Epigenetica, het dynamische deel van erfelijkheid	B
Kouwenhoven, prof. dr. ir. L.P.	2001-2002	De science en fiction van nanotechnologie	T
Kouwenhoven, prof. dr. ir. L.P.	2013-2014	Quantummechanica en Majorana-deeltjes	N
Kowalchuk, prof. dr. G.A.	2007-2008	Moleculaire ontdekkingsreis naar micro-organismen in de bodem	B
Kraak, mw. dr. S.B.M.	2003-2004	Hoe mannetjes en vrouwtjes worden gemaakt	B
Kraft, prof. dr. D.J. (Daniela)	2022-2023	Minuscule modellen voor biologische microzwemmers	N
Kroes, prof. dr. G.J.	2013-2014	Moleculaire dynamica op basis van quantumchemie	C
Kroon, mw. prof. dr. ir. M.	2013-2014	Moderne scheidingstechnologie voor een duurzame toekomst	C
Kroonenberg, prof. mr. dr. S.B.	2000-2001	De Kaspische Zee, een natuurlijk laboratorium voor zeespiegelstijging	G
Kruit, prof. dr. P.C. van der	1996-1997	De nieuwe kijk op melkwegstelsels	S
Kuenen, prof. dr. J.G.	2000-2001	Over leven en technologie	B
Kuijken, prof. dr. H.K.	2001-2002	Zwaartekrachtlenzen en de ontdekking van een baby-melkwegstelsel	S
Kuijken, prof. dr. K.H. (Koen)	2022-2023	Gravitatielenzen: licht op donkere materie	S
Kuijpers, prof. dr. J.M.E.	2006-2007	Gravitatiegolven	S
Kuipers, prof. dr. ir. J.A.M.	2010-2011	Multi-scale modellering van gasstromen beladen met deeltjes	C
Kuipers, prof. dr. L.	2014-2015	Nanofotonica: een schijnbaar onmogelijk lichtspel	N
Kuis, prof. dr. W.	1999-2000	Autologous hemopoietic stem cell transplantation in 12 cases with refractory juvenile idiopathic arthritis	M
Kuppeveld, prof. dr. F.J. van	2013-2014	Ontwikkeling van nieuwe antivirale middelen tegen enterovirussen	M
Kushner, prof. dr. S.A. (Steven)	2020-2021	Biologische oorzaken van psychiatrische aandoeningen	M
L			
Laane, prof. dr. R.W.P.M.	2001-2002	Een zee van verbindingen	B
Laat, prof. dr. W. de	2014-2015	The complex transcription regulatory landscape of our genome	B
Lambrecht, prof. dr. B.	2012-2013	Dendritische cellen: regisseurs van afweer bij allergie	M
Lamers, prof. dr. H.J.G.L.M.	2008-2009	Het nieuwe heelal: ontdekkingen van de Hubble Ruimte Telescoop	S
Lamme, prof. dr. V.A.F.	2014-2015	Controle, vrije wil en andere kletskoek	M
Lammertink, prof. dr. ir. R.G.H. (Rob)	2017-2018	Water aan het grensvlak	N

Naam	Seizoen	Titel van de lezing	Vak
Lange, prof. dr. E.C.M. (Liesbeth) de	2020-2021	Medicijngedrag in de hersenen	M
Leeuw, dr. G. de	1998-1999	Atmosferische effecten op waarnemingen over zee	A
Leeuw, dr. M.W.	2003-2004	Biologische en chemische wapens: een oude dreiging in een nieuw jasje	X
Leeuwen, dr. F.W. van	1998-1999	De Ziekte van Alzheimer – een oprukkende volksziekte	M
Lens, dr. ir. P.N.L.	2002-2003	Technological applications of biological sulphur cycle bioprocesses	C
Lenstra, prof. dr. H.W.	2003-2004	Escher en het Droste-effect	W
Lenstra, prof. dr. J.K.	1996-1997	Hamiltoncircuits en handelsreizigers	W
Levelt, prof. dr. P.F. (Pieternel)	2018-2019	Luchtkwaliteit vanuit de ruimte: indicator van menselijk handelen	A
Lhermitte, dr. S.L.M. (Stef)	2021-2022	Antarctica: een onzeker zwaargewicht voor de zeespiegel	A
Linde, prof. dr. F.L.	2007-2008	Elementaire deeltjesfysica: de Large Hadron Collider	N
Lohse, prof. dr. D.	2004-2005	Bubble puzzles	N
Lohse, prof. dr. D. (Detlef)	2023-2024	Vloeistofdynamica van cavitatiebellen en het lawaai in oceanen	N
Loi, prof. dr. M.A. (Maria Antonietta)	2022-2023	Moderne opto-elektronica	N
Lopes Cardozo, prof. dr. N.J.	2002-2003	Kernfusie: fysica en andere aspecten	N
Louwe Kooijmans, prof. dr. L.P.	2002-2003	Jagers in de wetlands tussen Rijn en Maas, 7500 jaar geleden	X
M			
Maan, prof. dr. ir. J.C.	2008-2009	Zeer hoge magneetvelden: hoe en waarom?	N
Maarseveen, prof. dr. J.H. (Jan) van	2021-2022	Hoe leg je moleculaire knopen?	N
Maas, prof. dr. A.H.E.M. (Angela)	2023-2024	Hormonen en hartziekten bij vrouwen	M
Maat, dr. G.J.R.	1997-1998	De voorouders van Willem van Oranje	X
Maat, prof. dr. G.J.R.	2013-2014	Scheurbuik. Sterven in de koude wereld van Spitsbergen	M
Mahendrarajah MSc, T.A. (Tara)	2023-2024	Shedding light on life's deep evolutionary history	B
Makinwa, prof. dr. K.A.A.	2012-2013	Slimme sensoren: gevoel voor de toekomst	T
Martin, prof. dr. N.I. (Nathaniel)	2024-2025	The discovery and development of antibiotics	M
Meijer , prof. dr. J.H. (Joke)	2019-2020	Onze biologische klok in de moderne samenleving	B
Meijer, mw. dr. A.H.	2008-2009	Zebravissen bij het ontrafelen van het immuunsysteem	B
Meijer, prof. dr. E.W.	2011-2012	Polymeren in actie: functie en architectuur	C
Meijer, prof. dr. G.J.M.	2000-2001	Koude Moleculen	N
Mentens, prof. dr. ir. N. (Nele)	2023-2024	Databeveiliging in het *Internet of Things*	I
Merks, prof. dr. R.M.H. (Roeland)	2020-2021	Het modelleren van moleculen, cellen en weefsels: De wiskunde van ontwikkelingsbiologie	B
Migliori, prof. G.B.	2014-2015	Multi-resistent tuberculosis: a threat to the modern world	M
Molen, prof. dr. ir. S.J. (Sense Jan) van der	2025-2026	Schadevrij kijken met hoge resolutie	N
Mooij, prof. dr. ir. J.E.	2005-2006	Hoe maak je een quantumcomputer?	N
Moorman, prof. dr. A.F.M.	2010-2011	Ontwikkeling van het bouwplan van het hart	M
Mulder, prof. dr. F.M.	2010-2011	Elektriciteitsopslag voor automobiliteit: fysica en toekomst-perspectief	T/N
Mulder, prof. dr. F.M. (Fokko)	2018-2019	Grootschalige energie opslag en conversie: de rol van waterstof	C
Mulder, prof. dr. ir. J.A.	2007-2008	Bio-geïnspireerde micro- en nano-vliegtuigjes	T
Mummery, prof. dr. C.L. (Christine)	2020-2021	Pluripotente stamcellen bij hartziekten	M
Murk, prof. dr. A.J. (Tinka)	2018-2019	De toekomst van de Noordzee van onze grootouders	B
N			
Nauta, prof. dr. ir. B. (Bram)	2024-2025	Ontwerpen van analoge geïntegreerde circuits	N/T
Navarro, ir. R. (Ramon)	2022-2023	De ontwikkeling van de James Webb telescoop	N/S
Neefjes, prof. dr. J.J.C. (Sjaak)	2021-2022	Waarom zijn de Academia nodig om nieuwe 'oude' anti-kanker geneesmiddelen te maken?	C
Netea, prof. dr. M.G. (Mihai)	2017-2018	Vaccins: trainen van de afweer	M
Nicolai, dr. ir. R. (Roel)	2016-2017	Geodetische en historische analyse van middeleeuwse portolaankaarten	G
Nieuwland, dr. D.A.	2002-2003	Analoog modelleren van gebergtevorming	G
Nijmeijer, prof. dr. ir. D.C. (Kitty)	2022-2023	Membranen voor een duurzame toekomst: 'no time to waste'	C
Nollen, prof. dr. ir. E.A.A. (Ellen)	2017-2018	De biologische link tussen veroudering en dementie	M
Noorduin, prof. dr. W.L. (Wim)	2024-2025	Maak het met mineralen! Hoe eenvoudige chemie nieuwe werelden opent	C
O			
Offringa, prof. dr. R. (Remko)	2024-2025	Een 'lang zal ze leven' voor planten	B
Ommen, dr. ir. B. van	2005-2006	Voedsel van topkwaliteit	X
Ommen, prof. dr. G.J.B. van	1998-1999	Genoom en geneeskunde	M

Naam	Seizoen	Titel van de lezing	Vak
Oort, prof. dr. F.	1996-1997	Grote getallen	W
Oost, prof. dr. J. (John) van der	2019-2020	CRISPR-Cas: van biologie tot toepassing	B
Oosterkamp, prof. dr. ir. T.H.	2014-2015	De blinde microscoop: van MRI op nanoschaal tot academische vorming	N
Oosterom, prof. dr. ir. P.J.M. van	2004-2005	Van kaarten naar geografische informatiesystemen	I
Orrit, prof. dr. M.A.G.J. (Michel)	2018-2019	Enkele moleculen in de schijnwerpers	N
Osterhaus, prof. dr. A.D.M.E.	2008-2009	Influenza: een bedreiging uit de dierenwereld	M
Otte, prof. dr. A.F. (Sander)	2016-2017	Atomaire assemblage	M
Otto, prof. dr. S.	2015-2016	Kunnen we leven maken in het lab?	B
Overkleeft, prof. dr. H.S.	2005-2006	Uitdagingen in de bio-organische chemie	C
P			
Pair, dr. C. le	1997-1998	Technorot	T
Pater, mw. prof. dr. I. de	2007-2008	Stoffige ringen in ons zonnestelsel	S
Pegtel, dr. D.M. (Michiel)	2016-2017	Genetische twitter: kleine blaasjes als nieuwe vorm van cel-cel communicatie	M
Peterman, prof. dr. ir. E.J.G.	2015-2016	Een frisse blik op biologische processen door fluorescentie aan individuele moleculen	B
Peters, prof. dr. P.J.	2012-2013	Subcellulair verkeer in de bio-nanowereld	M
Piersma, dr. T.	2001-2002	Het geheim van de kanoet: waarom veel toendravogels aan zee overwinteren en veel wadvogels op de toendra broeden	B
Pijl, prof. dr. H.	2007-2008	Obesitas: evolutie van een welvaartsfenomeen	M
Polman, prof. dr. A.	2009-2010	Nobelprijs Natuurkunde 2009 voor glasvezelcommunicatie en het Charge Coupled Device (CCD)	N
Portegies Zwart, prof. dr. S.F.	2009-2010	Het tumultueuze leven van sterrenstelsels	S
Postma, mw. prof. dr. D.S.	2009-2010	Op zoek naar de genen voor astma en COPD	M
Postma, prof. dr. E.O. (Eric)	2020-2021	Kunstmatige intelligentie: zegen of bedreiging? (Diligentia debat)	W
Pree, prof. dr. T.A. (Tristan) du	2023-2024	Het Higgs-boson: voorspelling, ontdekking en toekomst	N
Prins, prof. dr. H.H.T. (Herbert)	2017-2018	Beschermen van wildlife via 'crowds'	B
Prinssen, ir. W.C.J.M.	2005-2006	De akoestiek in de gerenoveerde zaal van Diligentia	X/T
Putten, prof. dr. ir. W.H. van der	2006-2007	Klimaatverandering en biologische invasies	B
R			
Rasing, prof. dr. T.H.M.	2010-2011	Magneten schakelen met de snelheid van het licht	N
Repping, prof. dr. S.	2013-2014	Het gevecht van de voortplantingsgeneeskunde tegen de evolutie	M
Ritsema, drs. I.L.	1997-1998	Geo-informatica	G
Roebroeks, prof. dr. J.W.M. (Wil)	2016-2017	Vuurgebruik en evolutie van de mens	G
Rombouts, prof. dr. S.A.R.B.	2014-2015	Hersenscans van (spontane) hersenactiviteit bij gezondheid en dementie	M
Ronda, prof. dr. C.R.	2011-2012	De LED-lamp: licht emitterende diodes, techniek en toepassing	N/T
Roos, prof. dr. A.M. de	2002-2003	Individualisering in de ecologie	B
Rosendaal, prof. dr. F.R. (Frits)	2022-2023	De gezondheidsrisico's van 'nieuwe' virussen (Diligentia debat)	M
Rots, mw. prof. dr. M.G.	2015-2016	Het in- en uitschakelen van genen: 'de maakbare mens'?	M
Ruitenbeek, prof. dr. J.M. (Jan) van	2025-2026	Nanofysica, met een twist	N
Russchenberg, prof. dr. ir. H.W.J. (Herman)	2020-2021	Is het klimaat maakbaar?	A
Rutjes, prof. dr. F.P.J.T.	2003-2004	Combinatoriële chemie	C
S			
Saarloos, prof. dr. ir. W. van	2005-2006	Spontane patroonvorming in niet-evenwichtssystemen	N
Sabelis, prof. dr. M.W.	2009-2010	Interacties tussen planten en de predatoren van herbivoren	B
Salemink, prof. dr. H.W.M.	2002-2003	Fotonische kristalstructuren	N
Sanden, prof. dr. ir. M.C.M. (Richard) van de	2020-2021	De rol van duurzame chemie in een CO_2 neutrale infrastructuur in 2050	C
Savenije, prof. dr. ir. H.H.G.	2006-2007	Het meeste valt ernaast (hydrologie)	A
Sebille, prof. dr. E. (Erik) van	2023-2024	Microplastics: verspreiding en risico's (Diligentia debat)	E
Schaar, dr. J.P. van der	2015-2016	Het vroege heelal en de status van kosmologische inflatie	S
Schalm, prof. dr. K.E. (Koenraad)	2021-2022	Een zwart gat in je broekzak	N
Scharenborg, dr. O.E. (Odette)	2019-2020	Mens-machine interactie	N
Schaye, prof. dr. J. (Joop)	2024-2025	Het heelal in een computer	S/I
Schenk, prof. dr. H.	2001-2002	Kristallografie van cacaoboter, op weg naar de kristalstructuur van chocolade	C
Schilthuizen, prof. dr. M. (Menno)	2019-2020	Nieuwe diersoorten ontdekken met 'Citizen Science'	B
Schoon, mw. dr. G.A.A.	1999-2000	Het opsporen en identificeren van geuren door speurhonden van de politie	X

Naam	Seizoen	Titel van de lezing	Vak
Schoonman, prof. dr. J.	2000-2001	Nano-structured materials for energy conversion and storage	C
Schrijver, prof. dr. A.	2007-2008	Optimaal combineren: van wiskunde naar spoorwegen en terug	W
Schuiling, prof. dr. R.D.	1997-1998	Het broeikaseffect: voorkomen of genezen?	A
Schultz, prof. dr. M.J. (Marcus)	2021-2022	Verstoorde of gestoorde fysiologie op een intensive care?	M
Sevenster, prof. dr. P.	1998-1999	Gedragsonderzoek aan paarden	B
Sijbesma, prof. dr. R.P.	2006-2007	Bouwen met polymeren	C
Sinke, prof. dr. W.C.	2001-2002	Fysica, technologie en toepassing van fotovoltaïsche zonne-energie	N
Sinninghe Damsté, prof. dr. ir. J.S.	2008-2009	Moleculaire paleontologie: moleculen uit een ver verleden	G
Sixma, mw. prof. dr. T.K.	2008-2009	Eiwitten: structuur een functie geven	C
Sixma, prof. dr. T.K. (Titia)	2024-2025	De wonderen van eiwitvouwing en -voorspelling	C
Slabbekoorn, prof. dr. H.W. (Hans)	2025-2026	Gezondheid, biodiversiteit en geluid: een akoestisch perspectief op een urbane wereld	B/E
Slagboom, mw. prof. dr. P.E.	2010-2011	Genetica- en genoom onderzoek naar veroudering	M
Sluis, prof. ir. L. (Lou) van der	2016-2017	De wereld achter het stopcontact	T
Slootweg, prof. dr. J.C. (Chris)	2024-2025	Circulaire chemie voor een circulaire economie (Diligentia debat)	C
Smit, prof. dr. B.	2000-2001	Computersimulaties in de chemie	C
Smit, dr. J.	1996-1997	Uitsterven door een meteorietinslag	G
Smulders, dr. ir. M.M.J. (Maarten)	2022-2023	Vitrimeren: duurzame polymeren voor de 21e eeuw	C
Snellen, prof. dr. I.A.G.	2012-2013	Exoplaneten en de zoektocht naar buitenaards leven	S
Snellen, prof. dr. I.A.G. (Ignas)	2020-2021	Exoplaneten en de zoektocht naar buitenaards leven	S
Snik, dr. ir. F. (Frans)	2017-2018	Exoplaneten in zicht	S
Someren, prof. dr. E.J.W. (Eus) van	2025-2026	Waarom slapeloosheid centraal zou moeten staan bij begrijpen, voorkomen en behandelen van psychiatrische problematiek	M
Sommerdijk, prof. dr. N.A.J.M.	2014-2015	Biomineralisatie als inspiratie voor materiaal chemie	C
Spaink, prof. dr. H.P.	2002-2003	Nieuwe mogelijkheden voor analyse van levensprocessen in cellen	B
Spek, prof. dr. P.J. van der	2010-2011	Bioinformatica: van gegevens naar kennis	M
Steen, prof. dr. A.F.W. van der	2011-2012	Uw aderverkalking: ongemakkelijk of dodelijk	M
Stiekema, prof. dr. W.J.	2001-2002	Het genoom van de modelplant Arabidopsis Thaliana	B
Stouthamer, dr. ir. R.	1997-1998	Bacteriële sexmanipulatie; mannendoders, transsexuelen en maagdelijke geboorten	B
Starkenburg, prof. dr. E. (Else)	2023-2024	Galactische archeologie: graven in het verre verleden van onze Melkweg	S
Straalen, prof. dr. N.M. van	2009-2010	De boom van het leven in de eeuw van de biologie	B
Studententeam van de iGEM Competitie 2020	2021-2022	Biotechnologie bij de voorbereiding op de volgende pandemie	B
Suijlekom, prof. dr. W.D. (Walter) van	2025-2026	Opgetrommeld voor de wiskunde: spectra en meetkunde	
Swaab, prof. dr. D.F.	2009-2010	De evolutie van onze hersenen	M
T			
Terlouw, dr. J.C.	2013-2014	De politieke verantwoordelijkheid van wetenschappers	X
Teunissen, prof. dr. dr.hc. ir. P.J.G. (Peter)	2020-2021	Met satellieten op 20.000 km hoogte je positie tot op de millimeter bepalen	T
Tieleman, mw. prof. dr. B.I.	2013-2014	Vogels en hun omgeving: gezond en fit in een wereld van verandering	B
Tinbergen, dr. J.	1997-1998	Polarisatie van straling in en uit het heelal	S
Toes, prof. dr. R.E.M. (René)	2025-2026	Hoe het immuunsysteem in toom wordt gehouden	M
U			
Ubachs, prof. dr. W.M.G.	2013-2014	Zijn natuurconstanten constant?	N
V			
Vaart, prof. dr. A.W. (Aad) van der	2017-2018	Hoogdimensionale statistiek	W
Vahrmeijer, dr. A. (Alex)	2016-2017	Beeldgeleide oncologische chirurgie: tumoren beter zichtbaar tijdens de operatie	M
Vandersypen, prof. dr. ir. L.M.K.	2009-2010	Grafeen: basis voor nieuwe elektronica	N
Vandersypen, prof. dr. ir. L.M.K. (Lieven)	2022-2023	Quantumcomputers: van fascinatie naar technologie	N/I
Veer, mw. dr. L.J. van 't	2005-2006	Genexpressieprofielen bij voorspelling ziektebeloop van borstkanker	M
Velthorst, mw. prof. dr. N.H.	2000-2001	Licht in de Chemie	C
Veltkamp, prof. dr. R.C. (Remco)	2023-2024	Serious gaming	I

Naam	Seizoen	Titel van de lezing	Vak
Verduyn Lunel, prof. dr. S.M.	2006-2007	Modellen, analyse en simulatie van complexe, dynamische biologische systemen	W
Verhoeven, ir. dr. C.J.M. (Chris)	2024-2025	Zwermen, ruimtevaart en radioastronomie	T
Verloove-Vanhorick, mw. prof. dr. S.P.	2000-2001	Jeugdgezondheidszorg: vroege preventie voor maximaal rendement	M
Vermeersen, dr. L.L.A.	2012-2013	Dolende polen	G
Vermeulen, prof. dr. ir. R.C.H. (Roel)	2023-2024	Het exposoom en gezondheid: waar chemie biologie ontmoet	G
Verpoorte, prof. dr. R.	2011-2012	Geneesmiddelen en planten	B
Versluis, prof. dr. A.M. (Michel)	2017-2018	Druppels en bellen op golven van geluid	N
Vijver, prof. dr. ing. M.G. (Martina)	2023-2024	Microplastics: verspreiding en risico's (Diligentia debat)	E
Visscher, dr. L.	2007-2008	Moleculaire virtuele werkelijkheden	C
Vlieg, prof. dr. E. (Elias)	2016-2017	Links- of rechtsom via kristallen	C
Voets, prof. dr. I.K. (Ilja)	2020-2021	Zelforganisatie	C
Vogelsang, prof. ir. L.B.	2001-2002	Fibre metal laminates: recent developments	T
Vos, prof. dr. W.L.	2006-2007	Fotonische kristallen	N
Vos, prof. dr. W.M. de	2015-2016	'Microbes inside': darmbacteriën bij gezondheid en ziekte	M
Vreeswijk, drs. P.M.	2000-2001	Gamma-uitbarsting; de krachtigste explosies in het heelal sinds de oerknal	S
Vulpen, dr. I.B. (Ivo) van	2018-2019	De melodie van de natuur – zoektocht naar de bouwstenen van het heelal	N
W			
Wal, dr. ir. W. (Wouter) van der	2020-2021	Ondergrondse oceanen op ijsmanen	N
Wall, prof. dr. E.E. van der	1999-2000	Beeldvorming van het hart: inbeelding en afbeelding?	M
Walvoort, dr. M.T.C. (Marthe)	2018-2019	Moderne glycobiologie	B
Wassenbergh, prof. dr. S. (Sam) Van	2024-2025	Waarom spechten geen hersenschudding krijgen	B/N
Waters, prof. dr. L.B.F.M.	2002-2003	Sterrenstof	S
Weckhuysen, prof. dr. ir. B.M.	2006-2007	Katalyse op moderne wijze onderzocht	C
Weijers, prof. dr. D. (Dolf)	2021-2022	Op zoek naar de oorsprong van het kompas van de cel	B
Werkhoven, prof. dr. P.J.	2008-2009	Serieuze game-technologie	I
Westendorp, prof. dr. R.G.J.	2001-2002	Waardoor worden wij oud?	M
Westrenen, prof. dr. W. van	2013-2014	Reis naar het middelpunt der aarde	G
Wetering, R. (Renee) van de MSc	2025-2026	Hoe het immuunsysteem in toom wordt gehouden	M
Wiel, prof. dr. ir. W.G. van der	2013-2014	Tussen nanotechnologie en natuur: de elektronica van de toekomst	T
Wijers, prof. dr. R.A.M.J.	2010-2011	Gammaflitsen: extreem nieuws uit de oertijd	S
Wismans, prof. dr. ir. J.	1997-1998	Letselbiomechanica	M
Wisse, dr. P.N.J.	1997-1998	Modern onderzoek aan het zonnestelsel	S
Witte, dr. S. (Stefan)	2023-2024	De kortste lichtflitsen ooit gemaakt: attoseconde-fysica	N
Wortel, prof. dr. M.J.R.	2010-2011	Nieuwe ontwikkelingen in de plaattektoniek en de geodynamische ontwikkeling van het Middellandse-Zeegebied	G
Wouters, drs. R.M. (Roel)	2022-2023	De oorsprong en verschillende functies van slangengif: een inkijk in onze eigen evolutie	B
Wuite, prof. dr. G.J.L.	2012-2013	Natuurkunde van het genoom	N
Y			
Yazdanbakhsh, mw. prof. dr. M.	2008-2009	Immunologie van de hygiëne-hypothese	M
Z			
Zaanen, prof. dr. J.	2010-2011	Het universum in een korreltje roest, ofwel het haar van het zwarte gat en het wezen van hoge temperatuur supergeleiding	N
Zande, prof. dr. W.J. van der	2015-2016	Interactie tussen licht en materie: nieuwe lichtbronnen en wat we leren van de wereld om ons heen	N
Zeeuw, prof. dr. C.I. de	2006-2007	De rol van het olivocerebellaire systeem bij het aanleren van de timing van bewegingen	M
Zijlstra, prof. dr. P. (Peter)	2025-2026	Het onzichtbare zichtbaar maken. Optische sensoren voor individuele biomoleculen	N
Zwaan, prof. dr. B.J.	2012-2013	Oude genen in een nieuwe omgeving	B

2.6 Excursies en bedrijfsbezoeken

In 2025 heeft het bestuur besloten om voorlopig geen excursies of bedrijfsbezoeken te organiseren, omdat er de laatste jaren weinig interesse voor bleek. Onderstaande tabel geeft een overzicht van de excursies die hebben plaatsgevonden sinds deze op regelmatige basis werden georganiseerd.

Excursie-overzicht Diligentia

Seizoen	Datum	Bestemming	Deelnemers
2000-2001	7-2-2001	TNO museum Waalsdorp, Den Haag	40
2001-2002	21-11-2001	ESA-ESTEC, Noordwijk	50
2002-2003	27-11-2002	ESA-ESTEC, Noordwijk	19
2003-2004	3-10-2003	ASTRON, Dwingeloo	46
2004-2005	16-11-2004	CORUS, Ijmuiden	50
2007-2008	1-4-2008	Philips Research (High Tech Campus), Eindhoven	52
2008-2009	13-11-2008	Thales Nederland, Hengelo	40
2009-2010	12-11-2009	ASML, Veldhoven	50
2010-2011	28-10-2010	SRON, Utrecht en KNMI, Cabauw	41
2011-2012	27-10-2011	EPZ en COVRA, Borssele	50
2012-2013	8-11-2012	Akzo Nobel (Sikkens), Sassenheim	43
2013-2014	20-11-2013	NXP, Nijmegen	46
2014-2015	12-11-2014	MESA+, Universiteit Twente, Enschede	50
2015-2016	24-11-2015	Museum Boerhaave en lezing Robbert Dijkgraaf, Leiden	45
2016-2017	2-11-2016	Biesbosch en Amer centrale, Geertruidenberg	49
2017-2018	23-11-2017	Koninklijke Marine, Den Helder	48
2018-2019	16-11-2018	Noordwijk Space Expo en ESA-ESTEC, Noordwijk	50
2019-2020	25-11-2019	Studieverzameling Elektrotechniek TU Delft	38
2024-2025	17-10-2024	Rijksmuseum Boerhaave, Leiden	22

Colofon

Jaarboek
van de Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde onder de zinspreuk Diligentia

Titel
Natuurkundige voordrachten 2025-2026
Nieuwe reeks no. 104

Uitgave
Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde onder de zinspreuk Diligentia

Auteurs
Op achterzijde vermelde sprekers en bestuursleden Diligentia

Redactie en opmaak
Peter Hoogeboom, Dorine Schenk en Arjan Polderman

Druk
Ipskamp Printing, Enschede

Lidmaatschap
Word lid van de vereniging via onze website om de lezingen zelf bij te wonen en dit boek jaarlijks voor een sterk gereduceerde ledenprijs te ontvangen

Website
www.natuurwetenschappen-diligentia.nl
De website bevat digitale versies van de jaarboeken, video-opnamen van door ons georganiseerde lezingen en alle verenigings- en contactinformatie

Copyright © 2026 Koninklijke Maatschappij voor Natuurkunde onder de zinspreuk Diligentia

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, door middel van druk, fotokopieën, geautomatiseerde gegevensbestanden of op welke andere wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

DILIGENTIA • Lange Voorhout 5 • 's-Gravenhage