

Werken aan scheikunde

*24 memoires van hen die de
Nederlandse Chemie
deze eeuw groot hebben gemaakt*

Uitgegeven door Delftse Universitaire Pers in 1993.
(Copyright 1993 by Delft University Pers).

Met toestemming van IOS Press, Amsterdam
op de KNCV/CHG website geplaatst.

Hoofdstuk

E.J. Ariëns

(Momentopnamen uit een zwerftocht van) 1918 tot 1993
(Oorspronkelijke pagina's: 317-352)

1918 tot 1993

E.J. Ariëns



29 januari 1918 geboren te Wijk bij Duurstede
1931-1935 Middelbare Handelsschool (Plantsoen) Wageningen
1935-1937 HBS-B Velperweg Arnhem
1939 kandidaats Scheikunde Rijksuniversiteit Utrecht
1941 kandidaats Medicijnen Rijksuniversiteit Utrecht
1942 doctoraal Scheikunde Rijksuniversiteit Utrecht
1942-1946 onderbreking studie (onder andere verbindingsofficier 1e luitenant US-Army)
1948 doctoraal Medicijnen Rijksuniversiteit Utrecht
1950 examen semiarts Rijksuniversiteit Utrecht
1950 promotie tot Doctor Faculteit Wis- en Natuurkunde (Chemie) Rijksuniversiteit Utrecht
1950 promotie tot Doctor Faculteit Geneeskunde Universiteit Utrecht
1951 artsexamen Rijksuniversiteit Utrecht
1951 lector Pharmacologie Nijmegen
1954 hoogleraar Pharmacologie Nijmegen

Werkterrein: farmacochemie en farmacologie

Inleiding

Deze memoires zijn goeddeels autobiografisch en vooral betrokken op gebeurtenissen die bepalend waren voor het niet altijd volgens bestek reilen en zeilen op de stroom van het leven.

Geboren 29 januari 1918 in Wijk bij Duurstede, gelegen aan de splitsing van Lek en Rijn die als Kromme- en Oude Rijn zijn weg naar zee vindt. Nummer 6 in een serie van 10 kinderen - noch gerekend tot de groten noch tot de kleintjes - levert een soort van zelfredzaamheid op. Vertrouwd met de natuur door met vriendjes te struinen langs sloot en plas, door wei, griend en bongerd. Een vensterbank met haringpotten waarin salamanders, stekelbaarzen, kokerjuffers, waterslakken, kikkervisjes en met dozen waarin kevers.

Het liep mis. Een vers bot aan de trekbel van de pastorie. De hond van de melkboer, liet zich niet onbetuigd. De pastorie in rep en roer. De gepleegde heiligschennis leidde tot een ongenadig pak rammel. Het gemis aan respect voor het gezag betekende verbanning naar een internaat aan de Brabants-Belgische grens onder leiding van de 'Broeders van de Onbevleete Ontvangenis'.

Net zeven jaar. Weg vriendjes, weg kikkers en salamanders, weg griend, weg plassen. Hier kwam zelfredzaamheid goed van pas. Het werd een langdurige cursus overleven. Enkeling in de meute, dat maakt alert en balsturig. Begrip voor het jochie in de troep was er - behoudens speciale omstandigheden - voor de broeders niet bij. Echt vriendjes hebben was - met het oog op het zedelijk heil - verboden. Het 'merk' van de orde vormde een probleem. 'Broeder, hoe gaat dat onbevleete ontvangenis?' Het antwoord: 'draai je maar eens om'. Een schop in het kruis. 'Zó gaat dat, eigenwijze snotneus, jij met je eeuwige gevraag'.

Een afleiding vormde het pesten van de *hummen*. De speciale vriendjes van bepaalde broeders. Het scheldwoord hum, een geniale vondst. Keelschrapen, ahum of quasi hoesten, hum werkte als een gifangel. Triest, hoe en waar moesten die arme knulletjes hun verdriet kwijt? Eigenlijk een verkapte vorm van broeders pesten. Die hadden een apart zintuig voor het herkennen van de wespen. Resultaat, een verscheidenheid van wraaknemingen gepeperd met strafpunten (kwade noten). Die bespoedigden het eind van 4 jaar dwangbestaan. Het opvoedkundig resultaat: de kunst van flexibel, traanloos, stressbestendig overleven en een diep wantrouwen ten aanzien van zichtbaar vrome lieden, later herkend in de 'fatsoensrakkers'. De volksmond zegt: als je ze de hand (zelfs de helpende hand) reikte, tel dan wel je vingers na. Niet dat dit zich zou beperken tot vrome lieden. Bij hen valt het meer op.

De in het bijzonder in RK kring met veel nadruk uitgedragen gedachte van de zegenrijke opvoeding in de veilige sfeer van het (christelijke) gezin, kwam voor Eefie zoals voor vele tien- zo niet honderdduizenden lotgenoten in de praktijk neer op een uitlevering aan getoogde of gepijde 'stief-opvoeders' [33].

Het tegen heug en meug, bij tij en ontij, moeten bidden en geloven op het internaat leidde later tot een niet te stuiten drang om ten aanzien van geloofszaken te rationaliseren tot het bittere eind. Tot daar waar de theoloog altijd het laatste en definitieve woord aan zich trekt

onder verwijzing naar de transcendentie (kader 1). Daar verliest het gewone verstand zijn recht.

Kader 1

TRANSCENDENT: bovenzinnelijk, buitenzintuiglijk, buiten elke ervaring vallend, onkenbaar, onvatbaar, boven en buiten de wereld.

Van Dale Groot Woordenboek der Nederlandse Taal deel II, 1976.

PARANORMAL: beyond the range of scientifically known or recognizable phenomena, supernatural.

Webster's Third New International Dictionary 1971.

De begrippen transcendent en paranormaal staan elkaar zeer na, overlappen elkaar goeddeels.

Terug onder de mensen

Vervreemding; de markt, de pomp, de griend en plassen zijn niet meer wat ze waren. Kort daarop trok het gezin naar Wageningen. In de lijn van de familietraditie (steenbakkers) volgde plaatsing op de handelsschool. Na 4 jaar het diploma.

‘Wat nu?’ De economische crisis (1935) naderde haar dieptepunt. Dan maar verder leren. 1937 het diploma HBS. Hetzelfde probleem. ‘Wat wil je studeren?’ ‘Biologie’. ‘Met vlinders vangen en plantjes drogen verdien je de kost niet.’ ‘Scheikunde’? Het zicht op rokende schoorstenen leverde instemming op. Chemie; aan de Universiteit Utrecht. Tegen het kandidaats ontwaakte toch de bioloog weer in hem. Nu niet als zwerver langs plas en beemd, maar door het besef van de biologische activiteit van chemische stoffen. Het was de tijd van de ontdekking van de steroïde geslachtshormonen, de auxinen (planthormonen), muscarine (paddestoelvergift) etcetera. Het tijdschrift ‘Het Hormoon’ (Organon) werd steeds met spanning gelezen. ‘*Chemie en biologische werking*’. Het verzoek om toestemming tot het kiezen van fysiologische chemie als doctoraalvak werd aarzelend ingewilligd. Biochemie bestond in die dagen nog niet binnen de faculteit W&N (Wis- en Natuurkunde). Het antwoord van de betrokken hoogleraar in de faculteit der geneeskunde: ‘dat kan alleen als u medicijnen studeert.’ Er zat niets anders op. Het werd een ongebruikelijke vakcombinatie. Organische chemie (Prof. Kögl), fysiologische chemie (Prof. Ringer) en farmacologie (Prof. Le Heux) met als bijkomende voorwaarde tenminste kandidaats-medicijnen.

Intermezzo

Bij sluiting van de universiteit 1942 waren doctoraal chemie en kandidaats medicijnen een feit. Aan een loyaliteitsverklaring of iets van die orde viel niet te denken. Ontsnapping via Duitsland, Zwitserland (internering) en Frankrijk naar Engeland leidde, om een lang verhaal kort te maken, tot het als vrijwilliger in de rang van eerste luitenant-verbindingsofficier gedetacheerd worden bij de US Army (Seventh Army MG. Det. E4). Een al met al intensief doorleefd leerzaam avontuur dat als gevolg van de aangegane verplichting pas eind 1946 werd afgesloten. Een intermezzo van 4 jaar.

Dubbel-werk

Terug in Nederland wat adaptatieproblemen en op zoek naar een job bij chemische of farmaceutische industrie. Begin 1947 vond min of meer toevallig een ontmoeting plaats met Prof. Bijlsma. Was student-assistent geweest op diens farmacologisch instituut. ‘Waar ben je geweest? Wat ga je doen?’ Wijzend op de lege zakken was het antwoord ‘een job zoeken’. ‘Nee nee, terug naar de universiteit. Woensdagmiddag a.s. op het instituut, dan praten we’. Het aanbod een beurs (ZWO, f 300,--/maand) voor 3 jaar met als opdracht een proefschrift en tussendoor de medische studie voortzetten. Zo geschiedde. De onderneming vergde 4 jaar, het laatste jaar met als bron van inkomsten een job als artsenbezoeker (Hoechst Holland). Eind 1950 was het manuscript voor het proefschrift klaar en het semi-artsexamen achter de rug. Een probleem. ‘In welke faculteit wil je promoveren? Natuurwetenschappen (chemie) of medicijnen?’ Niet alleen in de wetenschap maar ook in het dagelijkse leven geldt: maak ingewikkelde dingen eenvoudig en niet omgekeerd. Het manuscript bevatte twee duidelijk te onderscheiden gedeelten. Structuur en werking van adrenerge stoffen in relatie tot het koolhydraatmetabolisme en in relatie tot de bloeddruk. Het manuscript op de juiste plaats in tweeën gedeeld, een extra omslag en voorwoord en de zaak was rond. Simpel. Bijlsma: ‘Dat doen we op één middag’. *Een dubbele promotie*, Dr. WN (Chemie) en Dr. Med. (14 november 1950). De courant meende dat hier een slimme jongen achter moest steken. In zeker opzicht klopte dat ook wel. De mededeling dat het eigenlijk niet meer dan een goede zet was vond geen geloof (fig. 1). Mevr. A.M. Simonis die me bij een en ander als analiste terzijde had gestaan was later nog jarenlang een gewaardeerd medewerkster. Ruim een jaar later (nog steeds artsenbezoeker) volgde het artsexamen. Het zoeken naar een job ging richting farmaceutische industrie. Het lot wilde anders.



Fig. 1. Prof. Bijlsma en Ariëns in feeststemming.

Professor: incident of accident?

In 1951 startte aan de Universiteit Nijmegen de faculteit geneeskunde. Prof. Bijlsma maakte het bestuur attent op een in zijn ogen geschikte kandidaat. Medicus, chemicus en tweemaal op een dag gepromoveerd. Uitnodiging voor een gesprek met de secretaris van het College van Bestuur, Mr. Haan. Een door hem ter sprake gebracht hoogleraarschap werd op verzoek in eerste instantie vertaald in een lectoraat. Met voor ogen de hoog geschatte professoren U.G. Bijlsma en K. Winkler (op wiens instituut voor microbiologie intussen ook gastvrijheid voor wetenschappelijk onderzoek genoten werd) leek zo'n benoeming direkt na beëindiging van de studie een aanfluiting. Er kwamen complicaties. De belangstelling voor Nijmegen was vooral gebaseerd op het vooruitzicht een nieuwe, op moderne leest geschoeide medische opleiding mee op te kunnen bouwen. De lector bleek echter geen toegang tot, noch inspraak in, de faculteitsvergadering te hebben. Die was bedoeld voor de 'echte' hoogleraren. Als toelichting enkele citaten uit het boekje *Cité Médicale* - Ontstaan en Ontplooiing van de Medische Faculteit der Katholieke Universiteit te Nijmegen 1951-1961 van Dr. A.M. Lauret.

De insertie van het vak farmacologie (geneesmiddelleer) in het examenpakket is geschied op instigatie van het curatorium. Hoewel een deel van de vier man sterke faculteitsvergadering: Noyons, Lammers, Geerts en Horsten (slechts een ervan arts! EJA), het vak liever buiten het kandidaatsprogramma hield, legde het corpus doctum zich neer bij één wekelijks college-uur voor derdejaars studenten. Van hun kant vroegen ‘de big four’ inspraak bij de benoeming van de docent of lector in het vak evenals bij de bezetting van alle nog vacante klinische leerstoelen. Van die inspraak is - de reden staat niet in de bronnen vermeld - bij de entree van de farmacoloog dr. E.J. Ariëns, tevoren werkzaam bij Prof.dr. U.G. Bijlsma te Utrecht, niets terecht gekomen zoals men van het notulenblad der tweede faculteitsvergadering op 4 december kan aflezen: ‘De heer Geerts brengt hierna ter sprake dat hij onlangs bezoek heeft gehad van de procurator van de St. Radboud Stichting tezamen met *een zekere heer Ariëns* die bleek aangezocht te zijn voor de zetel in de farmacologie. De bedoeling van dit onverwacht bezoek bleek te zijn een bespreking over de inrichting van het dierenlaboratorium. De heer Geerts gaf als zijn mening te kennen, dat hij zich, na bekomen te zijn van deze overrompeling, met deze gang van zaken ongaarne verenigt, op de eerste plaats, omdat hem niets bekend was over de status van de heer Ariëns in deze, in de tweede plaats’ etcetera. De vier dienden over de intrusie van een wildvreemd manspersoon die notabene met één efficiëntie-slag op 14 november 1950 gepromoveerd was in de chemie en in de medicijnen, op hun territorium een motie van misnoegen in bij de curatoren die haar voor kennisgeving aannamen..... Ariëns liet zich met ingang van 1 november 1951 tot lector benoemen. Ietwat wrevelig deelde Geerts in de vergadering van 5 november 1953 mee, dat Ariëns hem terloops gesproken had over zijn aanstaande benoeming tot ordinarius. Hierover was bij de preklinici, n’en déplaise de door de curatoren toegezegde inspraak niets bekend. Omwille van de lieve vrede kreeg hij als ‘te zijner tijd te benoemen hoogleraar’ admittie tot de faculteitsvergaderingen.

Wetenschap

In de hier volgende toelichting bij het doen en laten in de wetenschap wordt bij voorkeur verwezen naar uitspraken in onder andere de literatuur door collegae van buiten. Dit als tegenwicht voor denigerende informatie uit het lokale achter de handse circuit. Daarbij wordt tevens de lijn van ontwikkeling in denken en doen geaccentueerd.

Hoewel het onderwijs met name vernieuwing van en integratie binnen het medisch curriculum bijzondere belangstelling van de auteur hadden zal dit verslag zich in hoofdzaak beperken tot de wetenschappelijke kant van de activiteiten.

Kenmerkend voor de wetenschap is het niet kennen of erkennen van (absolute) waarheden maar werken met overigens nooit volkomen verklarende modellen en het toepasbaar maken van de daarin vervatte inzichten in de praktijk. De wetenschap is van nature controversieel en vraagt om confrontatie van opvattingen. Het kritisch, theoretisch en vooral experimenteel, toetsen van heersende opvattingen leidt als vanzelf tot een voortdurend aanvechten en aanpassen daarvan. De *déverification* volgens Popper staat centraal. Zie het motto boven deze tekst. Absolute, veelal op openbaringen, wat dat ook

precies moge zijn, berustende waarheden kent de wetenschap niet. Die zijn in wezen on- en zelfs antiwetenschappelijk. Denk bijvoorbeeld aan Galileï.

Het confrontatiemodel wordt soms ten onrechte aangeduid als conflictmodel en daarbij gesteld tegenover het, in de wetenschap overigens verwerpelijke, consensusmodel; gebaseerd op het verdoezelen van tegenstellingen; het zand erover. Daarvoor is in de wetenschap geen plaats. Verschillende citatenbronnen (onder andere van Uitgeverij Kosmos 1989 en Uitgeverij Spectrum 1990 Utrecht) verwijzen in dit verband naar de talmud met de uitspraak 'de afgunst der geleerden bevordert de wetenschap'. Toch leert de praktijk dat de minkukel veelal poogt met alle - in zijn milieu gangbare -middelen degene die hem in de schaduw stelde neer te halen. Daarmee zijn wetenschap noch wetenschappers gebaat. Een terzake kundig collega stelde mij gerust door er op te wijzen dat het uit de 'babylonische talmud' stammende gezegde ook gelezen kan worden als 'de naijver enzovoort'. Van Dale verwijst bij naijver onder andere naar wedijver. Alleszins oorbaar en geruststellend. Controverse en confrontatie bij voorkeur in een provocerende en daarmee activerende vorm maken het bedrijven van wetenschap tot een vorm van sport. Een doorlopende wedstrijd zonder pauzes en zonder einde.

In de praktijk wordt aan dit aspect van de wetenschap te weinig aandacht geschonken. '*Controversy sessions*' vormen op bijeenkomsten uitzonderingen. Te veel wetenschappers vatten kritiek op hun ideeën of op hun werk op als persoonlijke aantijgingen. Zolang dat met open vizier op basis van zakelijke argumenten en bij voorkeur openlijk plaatsvindt, is de enige passende reactie het leveren van tegenargumenten. De toehoorders of lezers zijn dan vrij zelf hun conclusies te trekken. Wie daar niet tegen kan is wetenschappelijk onvolwassen. Echt openhartige en openlijke confrontaties van opponenten zijn in feite wetenschappelijke hoogtepunten getuige onder andere de reacties van bijvoorbeeld Prof.dr. T.F. Burks, University of Arizona (bij schrijven van 3-IX-82) naar aanleiding van een 'Controversy Session' bij een wetenschappelijke vergadering van de American Society for Pharmacology and Therapeutics. Daarbij worden nadrukkelijk opponenten tegenover elkaar gesteld. Het betrof de receptorologie. De reactie luidde: 'Again, I want to extend my sincere thanks for your participation in the Controversy Session at the ASPET meeting in Louisville. Your presentation was excellent and the large audience thoroughly enjoyed the opportunity of hearing you speak about important concepts regarding drug-receptor interaction. The session was extremely successful and it was a personal honor for me to interact with you....'

Prof.dr. Dewey van de Virginia Commonwealth University in Richmond merkte (bij schrijven van 3-IX.82) betreffende dezelfde happening op: 'Your session with Dr. Gero was a big success. I found the discussion especially stimulating. These types of interactions appear to be an especially useful way to communicate scientific information. The many folks who waited after the session was over to speak with you is only one indication of the very positive impact you made on the meeting'. De populaire zogeheten forum discussies zijn als regel een slap aftreksel van 'Controversy Sessions'.

Het zijn de dynamiek, het steeds weer wisselende spel, de voortdurende uitdaging, de onmiskenbare progressie in, zo u wilt evolutie van, de wetenschap die haar zo boeiend maken. Het onderkennen van geschikte onderzoekthema's, met excuses, het zien van

gaten in de markt, is in niet onbelangrijke mate mee bepalend voor het verkregen succes. Belangrijk daarbij is ruim zicht op het veld en het leggen van niet op het eerste gezicht herkenbare verbanden. Werk voor generalisten. Daarmee wordt niets afgedaan aan het uiteindelijk voor de voortgang bepalende, vaak bijzondere deskundigheid en vaardigheden vergende soms wat ondankbare werk van het uitdiepen van kennis op onderdelen. Het werk van specialisten, soms detaillisten. Het is met de wetenschap als met een bol. Vergroten van de inhoud leidt onherroepelijk tot een toeneming van het oppervlak en daarmee van het in het zicht komende gebied van het nog onbekende. Het voor de generalist gebruikelijke brede gebied van belangstelling en de aard van de doelgroep voor deze publikatie staat niet toe om hier op veel punten in bijzonderheden te treden.

Universeel of ‘bijzonder’?

Waarschijnlijk leeft bij menigeen de wens iets te vernemen betreffende het functioneren als wetenschapper aan een ‘bijzondere’ universiteit. Welnu, hoewel gegrepen door de idee van een modernisering van het curriculum voor de aanstaande artsen - aan de nieuw op te richten faculteit waren daartoe in principe ruime mogelijkheden voorhanden - werd de specifieke situatie in Nijmegen in de loop der jaren meer en meer ervaren als een handicap. Het verwachte inhaken daar op de op gang gekomen ‘tweede reformatie’ bleef uit. In de westerse wereld nadert die haar hoogtepunt. In de derde wereld wordt het wellicht de ‘reformatie 2000’. Tot een graag geleverde concrete bijdrage aan de onafwendbaar geachte liberalisatie van de RK universiteit kwam het niet. Daarom hier een open stellingname.

De inherent ‘universele’ aard van een universiteit staat in tegenspraak tot een ‘bijzonder’ karakter ervan. Binnen de natuurwetenschap in de ruimste zin van het woord, is geen plaats voor geloven. Dit betreft zowel het transcendente als het paranormale (zie kader 1). Gezien het bijzondere, vaak persoonlijke, karakter daarvan passen die niet aan een universiteit. Niet voor niets is de discussie over de ‘eigen identiteit van Nijmegen’ verzand. De R uit RK is geschrapt. Het laten vallen van beide letters zou in aanmerking genomen de verregaande *deconfessionalisering* bij de universiteitsbevolking en de overwegend regionale functie realistischer geweest zijn. Een deel van de ‘geloofswaarheden’ van gisteren wordt verholen, zonder verdere toelichting, eenvoudig weg gezwegen. Geloofswijsheden van gisteren werden, stilaan, de onzin van vandaag. Zijn die van vandaag wellicht de onzin van morgen? De reformatoren van het verleden waren heel wat openhartiger. Die toonden bezieling en moed. Geduld. Het openlijk erkennen van de onhoudbaarheid van het geocentrisch wereldbeeld (Galileo 1613) vond reeds in 1983 plaats.

Waarom niet een volkomen secularisering van de universiteiten, samengaand met de stichting van een centrale, confessionele academie waarin alle theologische faculteiten en alle daarvoor in aanmerking komende confessionele opleidingsinstituten, voor zover daartoe bereid, kunnen worden ondergebracht. Zo’n ‘*pan-confessionele academie*’ zou tevens kunnen functioneren als multiconfessioneel superseminarie voor RK priesters,

mulahs, dominees, rabbies, hindoe priesters, etcetera. Dat zou convergerend en unificerend werken. Oecumene in optima forma met een te verwachten ontdekking van het gemeenschappelijk ongelijk, een collectieve déverificatie, niet beperkt tot het bij decreet afwijzen van anders denken. Het gemis aan vrij denken in de theologie tekent het niet wetenschappelijke en daarmee het niet universitaire karakter ervan.

Eenheid van geloof en wetenschap?

Nog in 1950 werd de ‘lichamelijke tenhemelopneming’ van Maria tot dogma verklaard. Natuurwetenschappelijk houdt dit in, dat de hemel tenminste driedimensionaal moet zijn, atomen en moleculen bevat, in ruimtelijke zin een eenheid moet vormen met de ons direct omspannende ruimte, etcetera, etcetera. Theologen denken daar anders (of niet?) over. Binnen de wetenschap is geen plaats voor geloven. Hypothesen hebben alleen zin indien toegankelijk voor concrete toetsing. Wetenschap en theologie kennen beide de uiteindelijke dubbelvraag: ‘van waar? waartoe?’. De wetenschap verlegde die naar de ‘big bang’-hypothese. Ze betracht het spaarzaamheidsprincipe, dat wil zeggen richt zich bij voorkeur op de meest eenvoudige hypothese (kader 2). Het doorwerken daarvan ook in de theologie zou een zegen zijn. Een beperking van het geloven tot het strikt onontkoombare.

Kader 2

POSITIVISME: op basis van concrete toetsing en afwegen van de resultaten daarvan stelling nemen ten aanzien van een bepaalde verklaring (hypothese). Niet toetsbare hypothesen hebben geen waarde als verklaring. De eenvoudigste hypothese heeft voorrang - het spaarzaamheidsprincipe.

Werkt convergent - eenheid bevorderend.

CREDITIVISME: voor wáár aannemen van verklaringen ad hoc. Het geloven. Het betreft niet toetsbare hypothesen. Geen toepassing van het spaarzaamheidsprincipe.

Werkt divergent - tegenstelling bevorderend.

In abstracto is een menselijk leven een door het lot beheerste tijd en plaats gebonden episode van individueel ‘zijn’ die bij de dood eindigt door een opgaan in het ‘niet’ waaruit het bij de conceptie voortkwam. Dit opgaan in het ‘absolute niets’ - waar niets meer deren kan -; dit ‘eeuwig absolute rusten in vrede’ is als een nirwana - vrij van existentie - het hoogst bereikbare voor de boeddhist, maar dan zonder voorafgaande reïncarnaties. Verrassenderwijs wordt door Prof.dr. E. Schillebeeckx in diens ‘Voor het behoud van het evangelie’ (Uitgeverij Nelissen Baarn 1988, cit. *Gelderlander* 16.XII.’88) juist de

hellevaart geduid als 'Het verdwijnen in het absolute niets'. In hun lijfblad *Civiltà Cattolica* (cit. *Gelderlander* 18.IV.'92) pleiten de Jezuïten - met Vaticaans nihil obstat - voor een 'in ere herstellen van de hel' met zijn martelingen en verschrikkingen vooral om kinderen tijdig op het juiste katholieke spoor te zetten. De Nijmeegse diabologen zwijgen. Het opgaan in het niet bij de dood geldt in overdrachtelijke zin ook voor de mensheid als geheel, voor de levende natuur en mogelijk ook voor het universum, het al. Als alternatief voor het 'ik weet het niet' van de ongelovige zou de theologie kunnen volstaan met het postulaat van een - overigens ongekende en onbenoembare - 'Almacht' achter de dingen. Alle religies, sekten, etcetera etcetera, ook de meest onwaarschijnlijk lijkende, zijn in principe even geloofwaardig. De keuze is vooral een kwestie van milieu en geaardheid. In een toenemend generationaliseerde en geïntellectualiseerde samenleving neemt de behoefte aan bont religieus vertoon af. Een religie is primitiever of zo u wilt heidenser naarmate ze complexer is, rijker aan bovennatuurlijke machten (goden, aanroepbare geesten (bijvoorbeeld heiligen) etcetera), occulte krachten (onder andere genade), amuletten en relekwieën, doden (zielen)verblijven zoals hemel, hel, vagevuur en voorgeborchte, sacrale rituelen, en gewijde of uitverkoren gezagsdragers. Religiespecifieke, maatschappelijk niet relevante, ge- en verboden zijn vooral van betekenis bij het handhaven van de eigen identiteit (traditie) in bijvoorbeeld de diaspora. Aan de belijdend ongelovige past uiteraard begrip voor diegenen die hun hang naar, soms dwang tot, geloven volgen.

Maatschappelijke leefregels, ethische normen, dienen voort te komen uit de samenleving zelf en zich te ontwikkelen met die samenleving. Dit niet te verwarren met de in de theologie bedreven hermeneuse: de interpretatie van 'het woord' in het licht van de ziens- en denkwijzen van de oorspronkelijke vervatters ervan, vertaald naar de ziens- en denkwijzen van de huidige theologische gezagsdragers. Al te makkelijk wordt dat: 'Wünsch- und Zeitgemäss hineininterpretieren'. Hermeneuse is een van de middelen waarmee de smaak- en spraakmakende modernisten op theologisch gebied zich sterk maken.

De ongelovige is in staat te erkennen, vaak ook bereid uit te spreken, '*Ik weet het niet*'. Dat is een absolute waarheid. Daarbij is vergissen uitgesloten. Door hun eigen aard - het gepretendeerde absolute gelijk - zijn minstens 'alle religies min een' vergissingen, ficties. Dit betekent niet dat de gelovigen niet onder omstandigheden, psychologisch, baat hebben bij hun religie. Dit geldt het meest voor mensvriendelijke religies. Die induceren geen stress maar maken die beheersbaar. Schuld-, boete- en vooral helvrije religies zijn aan te bevelen. De ervaring leert dat de bekeerling-ongelovige soms het gevoel heeft iets verloren te hebben, iets te missen. Zo bijvoorbeeld de sfeer van de kerkzang en het speciale sentiment oproepen door goed geregisseerde uitvaarten. Overigens geen reden om van het ongeloof af te vallen. Voor de mensheid als geheel vorm(d)en religies een bron van ellende.

Uiteraard kan men zich wetenschappelijk bezighouden met zaken de theologie en religie betreffende zoals kerkhistorie, kerkelijk recht, godsdienstpsychologie en -sociologie, etcetera. De theologie als zodanig, de geloofsinhoud, is gefixeerd. 'Openbaring', 'verlichting', etcetera, als bron van absolute waarheid is onwetenschappelijk en glijdt maar al te makkelijk af naar antiwetenschappelijk. In de theologie wijst men het streven

naar *dé*verificatie en continue renovatie af. Niet te ontkennen valt dat destijds de bijzondere universiteit toegang verschafte tot hogere studies, ook voor de telgen van 'bijzondere huize' die dikwijls, op grond van de daar heersende fobie voor de vrijdenkerij aan de openbare universiteiten en de daaruit voor de ziel voortspruitende gevaren van ontkerstening, de gang daarheen geblokkeerd zagen. Dat risico is, o ironie, nu wellicht juist in Nijmegen groot. Van de studenten is bij aankomst circa 50% bij vertrek nog circa 25% kerkelijk (niet synoniem met katholiek).

Er is geen sprake van een feitelijke ontmoeting tussen geloof en wetenschap, laat staan de veelvuldig, soms hartstochtelijk, gepreekte eenheid ervan. De contradictie is duidelijker dan ooit. Geloof en wetenschap blijken *naast elkaar maar niet mèt elkaar* mogelijk.

Let wel, Paus Johannes Paulus II verklaarde bij de 'vrijspraak' van Galileï in 1983 dat: 'er een scheiding behoort te bestaan tussen de wetenschap en de essenties van het geloof' en dat 'de bijstand van de Heilige Geest zich niet leent voor het geven van onomstotelijke verklaringen ten aanzien van de fysieke werkelijkheid'. In die uitspraak ligt besloten dat geloofspunten die strijdig zijn met dat wat de fysieke werkelijkheid ons leert naar het rijk der fabelen verwezen kunnen worden. Daarbij kan onder andere gedacht worden aan de 'lichamelijke' hemelvaart en -wederopstanding.

Farmacologie als hobby

Rond de jaren vijftig verlegde het accent in de farmacologie zich van de fysiologische 'systeembenadering' - toetsing aan het totale dier - naar een meer biochemisch georiënteerde moleculaire benadering. De vraag naar 'wát doet het geneesmiddel' verschoof naar 'hoe werkt het'. Een verschuiving van *farmacografie naar farmacologie*. Voorlopers waren Langley, Ehrlich en Clark die het receptor principe - specifieke moleculaire aangrijpingspunten voor bioactieve stoffen bijvoorbeeld geneesmiddelen - invoerden en een start maakten met een kwantitatieve benadering. De werking van bioactieve stoffen werd teruggebracht tot het principe van de massawerkingswet. Bestudering van de dosis-werkingsrelatie aan eenvoudige geïsoleerde organen leverde de grondslag voor de relatie tussen chemische structuur en werking, in feite de chemische eigenschappen van stoffen en hun werking. Een probleem vormt het vertalen van de chemische structuur in relevante chemische eigenschappen.

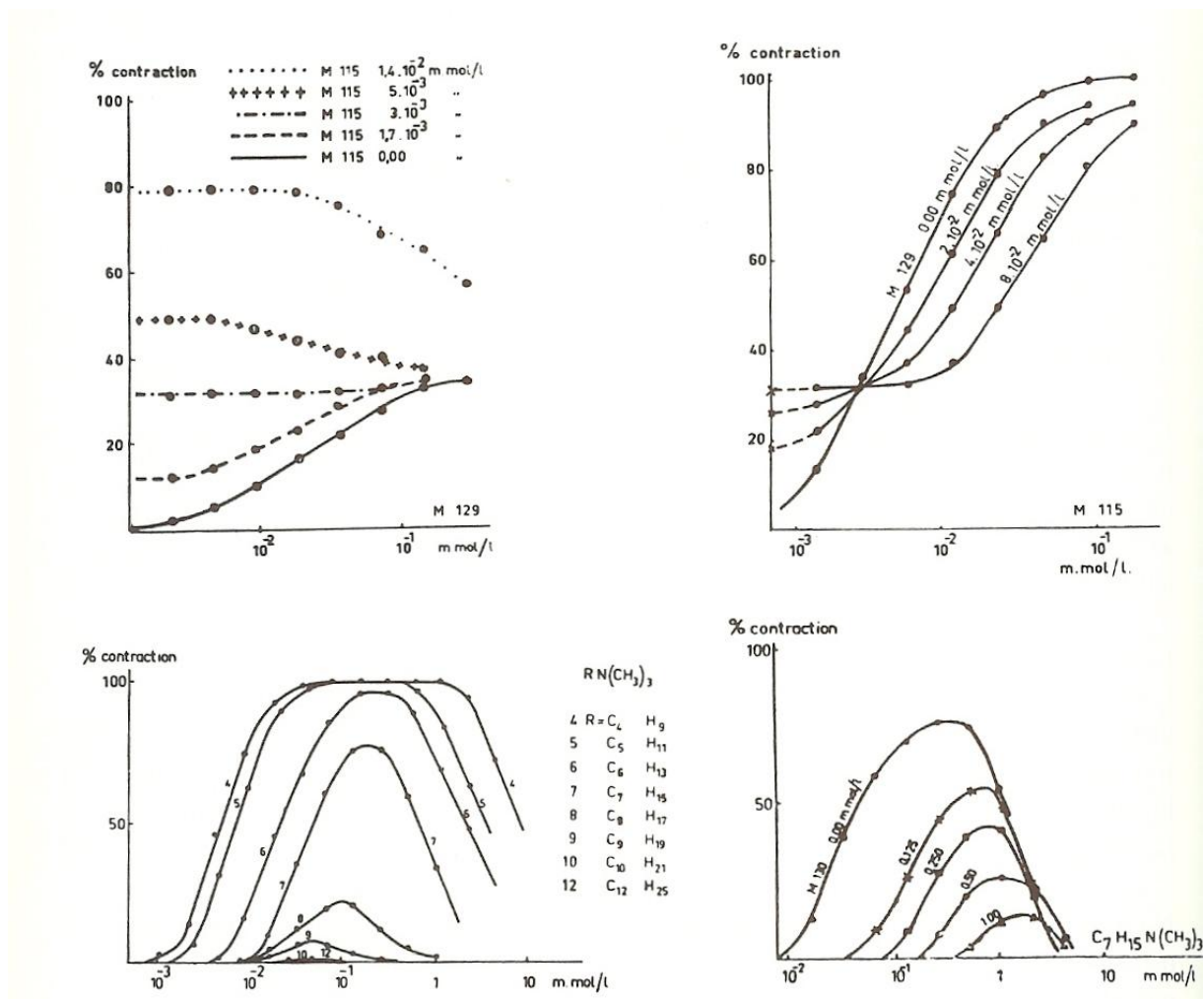
Door ontwikkeling van de *cumulatieve doseringsmethode* [1, 2] (1954) werd het mogelijk met veel tijdbesparing aan één orgaan een reeks van dosis-effects curven te verkrijgen. Bij de klassieke zeer tijdrovende, met herhaald uitwassen afgewisselde enkelvoudige doseringen liet het orgaan het veelal na één dosisreeks afweten. Bij de cumulatieve doseringstechniek wordt de concentratie van de werkzame stof stapsgewijs opgevoerd tot het bereiken van het maximale effect. Deze situatie benadert de concentratie-effect relatie die optreedt na het oraal toedienen van een effectieve dosis geneesmiddel aan bijvoorbeeld een patiënt aanzienlijk beter dan de klassieke methode.

Tijdens de jaren 1951-1954 bleef het onderzoek, bij gebrek aan ruimte in Nijmegen, gelokaliseerd in de instituten voor farmacologie (Prof.dr. U.G. Bijlsma) en microbiologie

(Prof.dr. K. Winkler) te Utrecht. Het massawerkingsprincipe werd uitgewerkt en getoetst voor diverse typen van farmaconreceptor interactie zoals competitief, non-competitief, auto-inhibitief, functioneel etcetera etcetera, en met gewaardeerde medewerking van Dr. P.G. de Haan (later Prof.dr.) Instituut Microbiologie RU Utrecht vertaald in eenvoudige mathematische modellen [3]. Combinatie van de cumulatieve doseringstechniek met de eigenlijk voor de hand liggende differentiatie tussen *affiniteit en intrinsieke activiteit* (i.a.) (intrinsic efficacy) leidde tot enkele spraakmakende artikelen [2, 3, 4] (1954). De affiniteit legt het verband tussen de concentratie van de actieve stof en de receptor bezetting, de intrinsieke activiteit (i.a.) tussen de mate van receptor bezetting en het verkregen effect. Stoffen met een maximale i.a. zijn volle agonisten, geven een maximale respons. Is de i.a. nul met behoud van affiniteit dan gedraagt die stof zich als competitieve antagonist van agonisten, als receptor blokkeerders dus. Stoffen met intermediaire waarde voor i.a., partiële agonisten, leveren ook bij verzadiging van de receptoren slechts een gedeeltelijke respons op. Combinaties van volle agonisten met partiële antagonisten leveren interessante fenomenen op (fig. 2) [3, 4]. Verrassend was dat de van uitermate simpele theoretische uitgangspunten afgeleide, deels opmerkelijke, sets van doserings-werkingscurven experimenteel bevestigd werden. Wezenlijk was het gebruik van eenvoudige biologische toetssystemen, eenvoudige reeksen van verbindingen en de cumulatieve techniek. Het klopte haast te goed, zodat met spanning werd uitgezien naar resultaten die de zaak op zijn kop zouden zetten. Die bleven uit. Het door Nickerson aan het licht gebrachte verschijnsel van de receptorreserve - reeds maximaal effect bij partiële receptorverzadiging - was complementair aan en goed verenigbaar met de geschetste benadering.

De samenvattende publikaties (Ariëns, Simonis, de Groot 1954) in het destijds toonaangevende *Archives Internationales de Pharmacodynamie* [1, 2, 3] leidde ertoe dat ze ook nu, ruim 35 jaar na dato, nog steeds in de *Science Citation Index* (C.I.) aangehaald worden. Deze geeft aan in welke mate publikaties van een bepaalde auteur door anderen zijn geciteerd (tabel 1).

Een en ander was mede aanleiding tot een uitnodiging voor het XXth International Congress for Physiology and Pharmacology 1956 in Brussel. Een klein gezelschap van destijds als 'receptorfools' aangeduide onderzoekers zoals Gaddum, Schild, Furchgott, Loewe, Nickerson, Rocha e Silva en (de junior) Ariëns overlegden bij die gelegenheid over de in de moleculaire farmacologie te volgen strategie. *Dosis-werking en structuur-werking* werden de wachtwoorden.



Figuur 2. Cumulatieve log dosis-werkingscurve voor combinaties van farmaca (a, b, d) en een reeks van stoffen (c) getoetst als spasmogeen op de geïsoleerde rectus abdominis van de kikker. 100% effect betekent maximale contractie met een volle agonist.

a. curven voor een partiële agonist (M129) in aanwezigheid van een reeks van, constante, concentraties van een volle agonist (M115).

b. curven voor een volle agonist (M115) in aanwezigheid van een reeks van, constante, concentraties van een partiële agonist (M129). De partiële agonist gedraagt als synergist of antagonist (competitief) afhankelijk van de dosering van de volle agonist [1] (1954).

c. curven voor een reeks van alkyl-trimethyl-amonium verbindingen die een autoinhibitie vertonen. De spasmogene activiteit neemt af, de autoinhibitieve activiteit neemt toe met de ketenlengte (R).

d. curven voor stof 7 uit figuur c ($R = C_7H_{15}$) in aanwezigheid van een competitieve antagonist (M130) voor de receptoren betrokken bij de spasmogene werking. De autoinhibitieve werking wordt door M130 niet beïnvloed, berust dus op een ander receptor mechanisme [2] (1955). De gegeven experimentele curven komen goed overeen met die voorspeld door de receptortheorie [1, 2].

Tabel 1. Science Citation Index 1991: Ariëns, E.J.

		VOL	PG	YR
** MOL PHARM MODE ACTIO	1	119		
SETHY VH	DRUG DEV R	24	53	91
53 STEREOCHEMISTRY BIOL		11		
WERBROUCL	DRUG DEV R	24	41	91
54 ARCH INT PHARMACOD T	99	32		
HOLLENBE MD	FASEB J	5	178	91
HU JR	MOLEC PHAR	38	895	90
HU SL	J GEN PHYSI	97	561	91
HUBER D	J MED CHEM	34	3197	91
KARLSSON JO	ATLA ALT L	18	201	90
NALEPA I	ACT NEUROB	50	635	90
OSMAN R	NEUROPSYCH	3	417	90
WEINSTEI H		3	397	90
WILLIAMS M	MED RES REV	11	147	91
WOLSHING DH	J PHARM EXP	257	621	91
56 ARZNEIMITTEL-FORSCH	6	282		
MCEACHER AE	P NAS US	88	7724	91
NALEPA I	ACT NEUROB	50	635	90
57 ARCH INT PHARMACOD T	110	257		
PLUSKA V	EXPERIENTIA	47	216	91
57 ARCH INT PHARMACOD T	110	275		
BJENNING C	REGUL PEPT	35	207	91
DEMEDEIR CL	PHYTOTHER R	5	24	91
HUBER D	J MED CHEM	34	3197	91
MARTINOT E	J AUT PHARM	11	147	91
	PHARMAC RE	23	57	91
OZTURK Y	J PHARM PHA	42	874	90
SHIBATA S	EUR J PHARM	203	337	91
YILDIZOG N	PHYTOTHER R	5	19	91
57 ARCH INT PHARMACOD T	110	278		
GILANI AUH	DRUG DEV R	24	127	91
60 ARCH INT PAHRAMCODYN	127	459		
WHICKER SD	LIFE SCI	49	1021	91
60 ARCH INT PHARMACOD T	127	459		
PIFL C	EUR J PHARM	202	273	91
61 QUANTITATIVE METHODS		286		
JENSEN J	GEN C ENDO	83	388	91
63 ARCH INT PHARMACOD T	141	308		
CAPACIO BR	EPILEPSIA	32	604	91
63 I INT PHARM M MOD CO	7	247		
AIKAWA J	J CARDIO PH	17	440	91
64 J PHARM PHARMACOL	6	137		
HUDKINS RL	LIFE SCI	49	1229	91
64 J PHARM PHARMACOL	16	137		
OROURKE MF	AM J PHYSI	261	G735	91
64 J PHARM PHARMACOL	27	137		
NARANG PK	ADV PAIN R	18	9	91
64 MOL PHARMACOL		119		
TALLARID RJ	ANN BIOMED	18	671	90
64 MOL PHARMACOL		119		
CLARK D	SYNAPSE	8	169	91
HU SL	J GEN PHYSI	97	561	91
MARTIN GR	NEUROPSYCH	3	321	90
64 MOL PHARM MODE ACTIO		146		
DUBOIS GE	ACS SYMP S	450	261	91
64 MOL PHARM MODE ACTIO		313		
STEINBER MI	J PHARM EXP	256	222	91
64 MOL PHARMACOL		1		
SNOW HM	PHARMAC RE	24	55	91
VIGHOLTS E	CARDIO DR R	9	93	91
64 MOL PHARMACOL		1		
VIGHOLTS E	PHARM TOX	69	351	91
64 MOL PHARMACOL		1		
NANTELF	J CARDIO PH	18	398	91
SKOMEDAL T	PHARM TOX	68	88	91
YILDIZOG N	PHYTOTHER R	5	19	91
64 MOL PHARM MODE ACTIO		1		
VANWUONG J	N-S ARCH PH	343	491	91
64 MOL PHARMACOL		1		
VICINI P	ARCH PHARM	324	927	91
64 MOL PHARMACOL		1		
WIREKO FC	J MED CHEM	34	758	91
64 MOL PHARMACOL		1		
CHATELAI P	CARDIO DR R	9	123	91
TAYLOR SE	J PHARM EXP	257	582	91
64 MOL PHARMACOL		1		
GUPTA SP	CHEM REV	91	1109	91
64 MED CHEM		3		
PFÄFFEND M	N-S ARCH PH	344	114	91
66 ADV DRUG RES		3		
HUDKINS RL	LIFE SCI	49	1229	91
IMBIMBO B	CALCIF TIS	49	367	91
67 NAUWYNSCHMIEDEBERGS		257		
KULKARNI VM	I J CHEM B	30	52	91
71 DRUG DESIGN		1		
KATO J	J CHEM S P2	131	91	
71 DRUG DESIGN		1		
COWDEN WB	J MED CHEM	34	1818	91
71 DRUG DESIGN		1		
CORNFIELD LJ	MOLEC PHAR	39	780	91
75 DRUG DESIGN		5		
NAGAI T	CHEM PHARM	39	233	91
	J SYN ORG J	49	624	91
76 BETA ADRENOCEPTOR BL		3		
MORI N	AM J PHYSI	260	R911	91
YUZHAKOV SD	KHIM FAR ZH	25	21	91
77 BIOL ACTIVITY CHEM S	2	1		
SANDERS DM	HUM EXP TOX	10	261	91
77 BIOCHEM PHARMACOL	26	913		
PATEL JM	J BIOCH TOX	5	253	90
79 RECEPTORS		1		
MARTIN RJ	PARASITOL	102	S 41	91
79 RECEPTORS COMPREHENS		1		
DUITTOZ AH	COMP BIOL C	98	417	91
	J EXP BIOL	159	149	91
LOWE JA	J MED CHEM	34	1860	91
PRESTA M	J CELL PHYS	149	512	91
80 DRUG DESIGN		9		
SICARDI SM	J PHARM SCI	80	761	91
82 STEREOCHEMISTRY BIOL				
BEVINAKA HS	J ORG CHEM	56	5372	91
82 STRATEGY DRUG RES				
KOUROUNA PN	ARCH PHARM	324	161	91
82 STEREOCHEMISTRY BIOL		1		
ARIENS EJ	EUR J CL PH	41	89	91
82 STEREOCHEMISTRY BIOL		16		
MORRIS JJ	J MED CHEM	34	447	91
83 BIOCHEM PHARMACOL	32	1539		
ABRAHAM J	PHARM TOX	69	1	91
ARIENS EJ	J RECEPT	11	1	91
EDNER M	J CARDIO PH	17	325	91
HJEMDAHL P	BR J CL PH	30	673	90
LEONETTI DL	INT J OBES	15	345	91
LIPWORTH BJ	EUR J CL PH	40	255	91
PORTILLO MP	REPROD NUT	31	509	91
83 J CARDIOVASC PHARM	5	8		
CLARK D	PSYCHOPHARM	105	381	91
DANIEL EE	BLOOD VESS	28	104	91
GRANNEMA JG	J PHARM EXP	256	421	91
HAUSLER G	J CARDIO PH	16	S 1	90
RACANSKA E	PHARMAZIE	45	851	90
TAMARGO J	J CARDIO PH	16	S 10	90
VANZWIET PA	CLIN PHYS B	8	18	90
83 J CARDIOVASC PHARM S	5	8		
VIGHOLTS E	PHARM TOX	69	351	91
83 STEREOCHEMISTRY BIOL				
ALBEROLA A	SYNLETT	763	90	
BARTOLI G	J CHEM S CH	793	91	
BOTTEGHI C	CHIRALITY	3	355	91
KOPPELE JMT	DRUG METAB	23	331	91
KOTSUKI H	B CHEM S J	64	721	91
NUHN P	PHARMAZIE	46	474	91
TAKAYANA I	CAN J PHYSI	69	1243	91
83 STEREOCHEMISTRY BIOL		1		
CHINJE E	BIOCH PHARM	41	769	91
83 STEREOCHEMISTRY BIOL		11		
GIARDINA D	FARMACO	46	861	91
KITINER H	PHARMAZIE	46	470	91
NIISHI H	J CHROMAT	539	71	91
84 DRUG METAB REV	15	425		
NENDOZA M	XENOBIOTICA	21	147	91
84 EUR J CLIN PHARMACOL	26	63		
LECORRE P	CHIRALITY	3	405	91
84 EUR J CLIN PHARMACOL	26	663		
ARIENS EJ	EUR J CL PH	41	89	91
AVGERINO A	INT J PHARM	68	97	91
BAARS LGM	J PHARM PHA	42	861	90
BOTTEGHI C	CHIRALITY	3	355	91
CAYEN MN		3	94	91
CROSBY J	TETRAHEDRO	47	4789	91
DELATOUR P	RES VET SCI	50	134	91
	XENOBIOTICA	21	217	91
ERIKSSON UG	DRUG META	19	889	91
	XENOBIOTICA	21	75	91
FERGUSON SS	J NEUROCHE	57	915	91
GREISCH A	J CHROM-BIO	568	246	91
GROSCHNE K	BR J PHARM	102	669	91
GUBITZ G	CHROMATOGR	30	555	90
LENNARD MS	BR J CL PH	31	623	91
LEVY RH	PHARM RES	8	551	91
LUTSEVICAN	KHIM FAR ZH	24	4	90
MATHER LE	BR J ANAEST	67	239	91
MONTEAGU FS	S AFR J SCI	87	429	91
MURAI Y	ANAL SCI	7	33	91
MUTSAERS JH	REC TR CHIM	110	185	91
NUSSER E	CHIRALITY	3	2	91
ORAYCOVA J		3	30	91
PIRKLE WH	J CHROMAT	557	173	91
PORTER WH	PUR A CHEM	63	1119	91
RUTTEN AJ	BR J ANAEST	67	247	91
SEEBACH D	ANGEW CHEM	29	1320	90
SMITH DA	BR J CL PH	32	735	91
TUCKER GT	BIOCH SOC T	19	460	91
WALHAGEN A	CHROMATOGR	32	215	91
YOUNG MA	BR J CL PH	31	102	91
84 PHARM ZTG	129	2599		
JIRA T	PHARMAZIE	46	432	91
86 MED RES REV	6	451		
BOVARA R	TETRAHEDR-A	2	931	91
BROWN JR	BIOCH SOC T	19	463	91
GEISSLIN G	J CHROM-BIO	568	165	91
GUBITZ G	CHROMATOGR	30	555	90
HELDIN E	J CHROMAT	585	35	91
KIENTZ CE	HRC-J HIGH	14	460	91
MARGOLIN AL	CHEMTECH U	21	160	91
MURAI Y	ANAL SCI	7	33	91
NIEDUZAK TR	TETRAHEDR-A	2	113	91
NUHN P	PHARMAZIE	46	474	91
STOCK KP	RHEUM INTL	11	199	91
TUCKER GT	BIOCH SOC T	19	460	91
86 TRENDS PHARMACOL SCI	7	200		
BRADY F	APPL RAD IS	42	621	91
KOPPELE JMT	DRUG METAB	23	331	91
LENNARD MS	BR J CL PH	31	623	91
LINDNER W	MIKROCH ACT	2	113	91
MACFARLAI RJ	J CHROM-BIO	562	585	91
MAHER TJ	DRUG DEV R	24	149	91
MEUER JWA	ACT NEUR SC	83	1	91
MONTEAGU FS	S AFR J SCI	87	429	91
OTT RJ	BIOCH PHARM	41	142	91
87 BRONCHIAL HYPERRESP		7		
BEL EH	THORAX	46	9	91
DOELMAN CJA	J PHARM PHA	42	831	90
87 BRONCHIAL HYPERRESP		9		
TOUJAY C	PULM PHARM	4	43	91
87 CLIN PHARMACOL THER	42	361		
ARIENS EJ	EUR J CL PH	41	89	91
DONNELLY R	CLIN PHARM	21	95	91
ERIKSSON UG	DRUG META	19	889	91
	XENOBIOTICA	21	75	91
LENNARD MS	BR J CL PH	31	623	91
MONTEAGU FS	S AFR J SCI	87	429	91
RUDD P	CLIN PHARM	48	676	90
STAGNI G	J PHARM SCI	80	321	91
YOUNG MA	BR J CL PH	31	102	91
87 DRUG INTEL CLIN PHAR	21	827		
CHAFETZ L	PHARM FORU	17	2676	91
87 DRUG INTEL CLIN PHA	21	828		
NAKAGAWA T	BUNSEKI KAG	40	203	91
87 MED RES REV	7	367		
GUBITZ G	CHROMATOGR	30	555	90
88 BIOCHEM PHARMACOL	37	9		
ARIENS EJ	EUR J CL PH	41	89	91
AVGERINO A	INT J PHARM	68	97	91
BROWN JR	BIOCH SOC T	19	463	91
CAMPBELL DB		19	472	91
CROSBY J	TETRAHEDRO	47	4789	91
DEUTSCH DJ	CHEMTECH U	21	157	91
GROSCHNE K	BR J PHARM	102	669	91
KIRKLAND KM	J CHROMAT	545	43	91
LENNARD MS	BR J CL PH	31	623	91
LINDNER W	MIKROCH ACT	2	113	91
MARGOLIN AL	CHEMTECH U	21	160	91
MATHER LE	ADV PAIN R	18	563	91
	BR J ANAEST	67	239	91
NIEDUZAK TR	TETRAHEDR-A	2	113	91
SHINDO H	CHIRALITY	3	91	91
SHINOHARA Y	J PHARM SCI	80	1075	91
88 STEREOSELECTIVITY PE				
ARIENS EJ	EUR J CL PH	41	89	91
BERTOLAZ M	ARCH TOXIC	65	580	91
TOMBO GMR	ANGEW CHEM	30	1193	91
88 STEREOSELECTIVITY PE		1		
MOBERG WK	ACS SYMP S	443	1	91
88 STEREOSELECTIVITY PE		1		
VANEIKER P	ANN NY ACA	613	796	90
88 TRENDS PHARMACOL SCI	9	317		
LISSETER SG	J CHROMAT	539	207	91
89 CHIRAL SEPARATIONS H				
PIRKLE WH	J LIO CHROM	14	3387	91
89 CHIRAL SEPARATIONS H		31		
BEVINAKA HS	J ORG CHEM	56	5372	91
MENGES RA	ACS SYMP S	471	67	91
STALCUP AM	BIOMED CHIR	5	3	91
89 CHIRAL SEPARATIONS H		CH 3		
NAKAGAWA T	BUNSEKI KAG	40	203	91
89 PHARMACOL TOXICOL	64	319		
NUSSER E	CHIRALITY	3	2	91
90 SCHWEIZ MED WCHR	120	131		
91 IN PRESS 3RD P NETH				
ARIENS EJ	EUR J CL PH	41	89	91

Na tien jaar ervaring met de cumulatieve doseringstechniek door een reeks van promovendi met diverse typen van stoffen verkregen aan een grote variëteit van geïsoleerde organen, zoals rectus abd. van de kikker, het vas deferens, geïsoleerde atria, uterus strips, maagfundus strips, geïsoleerd ilium, duodenum etcetera werd deze in handzame vorm, voorzien van tabellen voor het vertalen van de experimentele gegevens in biologische parameters samengevat (Van Rossum 1963) [5]. Zoals de Citation Index laat zien een bestseller. Ruim honderd aanhalingen (Van Rossum) per jaar. Het artikel kreeg de status van 'Citation Classic'. De cumulatieve techniek van Ariëns, Simonis en de Groot heeft veel bijgedragen aan de kwantitatieve, moleculaire benadering in de farmacologie.

Chemische structuur en werking

Onderzoek naar de relatie tussen chemische structuur en werking gedurende de jaren vijftig en begin jaren zestig leidde tot verschillende verhelderende inzichten voor de hand liggende inzichten.

Zo bleek dat invoeren van hydrophobe ringstructuren in bepaalde posities van agonisten vaak leidde tot overgang van agonist naar competitieve antagonist. Anderzijds waren competitieve antagonisten bekend waarin van de structuur van de agonist nauwelijks iets was terug te vinden. Een en ander leidde tot invoering van het begrip 'accessoire bindingsdomeinen op receptormoleculen', als plaats van binding voor de hydrophobe groepen, karakteristiek voor veel van de competitieve antagonisten. Daarmee werden de vaak zeer beperkte chemische verwantschap tussen agonisten en corresponderende competitieve antagonisten, de vaak opmerkelijke overeenkomst in de structuur van diverse typen van antagonisten; (werkzaam op verschillende receptortypen dus) en de vaak voorkomende multiële werking van antagonisten (bijvoorbeeld een gecombineerde antihistamine alpha-adrenerg blokkerende - en anticholinerge werking) onder één noemer gebracht. Het concept van identieke bindingsplaatsen voor agonist en competitieve antagonist op de receptor werd van een vraagteken voorzien (Ariëns, Simonis, 1960,1962) [6, 7]. Als lokalisatie van de accessoire hydrophobe bindingsdomeinen werden de 'transmembrane sections' van de betrokken receptoren aangewezen. De recent vastgestelde grote mate van analogie tussen deze secties voor verschillende typen van receptoren sluit goed aan bij dit nu 30 jaar oude postulaat.

Stereoselectiviteit en biologische activiteit

Naast de rangorde met betrekking tot een bepaalde activiteit binnen een reeks van in chemische samenstelling verwante verbindingen levert ook het verschil in werkzaamheid van ruimtelijke, sterische, isomeren interessante informatie voor de analyse van de relatie tussen structuur en werking. De selectiviteit en specificiteit in de werking zijn een uitvloeisel van de *structurele complementariteit*, inherent aan de interactie tussen

farmacon en receptor. Naast de ladingsverdeling op het moleculaire oppervlak spelen ook de ruimtelijke verhoudingen, met name de sterische configuratie, een belangrijke rol. Sinds Pasteur (1850) is bekend dat stereo-isomere moleculen (vergelijk linker-levo- en rechter-dextro-hand) vaak wezenlijk verschillen in hun biologische eigenschappen. Niet geheel terecht wordt veelal gesproken van de biologisch actieve en inactieve isomeer, alsof die zonder de gewenste werking echt helemaal niets zou doen. De aanduidingen eutomeer en distomeer zijn meer ter zake. Al vroeg vormde de stereoselectiviteit van biologisch werkzame stoffen een onderdeel van het instituutprogramma [7, 8, 9, 10, 11]. Zo werd in 1960 het competitieve antagonisme tussen de L- en de D-isomeer van isoprenaline op bepaalde receptoren gerapporteerd [7]. Ook werd het vergelijken van de mate van stereoselectiviteit op receptoren in situ (orgaan gebonden) en in vitro (in oplossing) als toets voor het uitblijven van denaturering ingevoerd, evenals het toepassen van digitonin als geschikt niet denaturerend hulpmiddel bij het oplossen van receptoren (Beld en Ariëns 1974) [10]. In het handboek *Receptor Biochemistry* 1990 [32] concluderen Haga en anderen: 'Digitonin is the best established and most reliable of the detergents for keeping the ligand-binding activity of this group of receptors (G protein-linked) in tact'. Destijds lag dat onderzoek wat de benodigde stoffen en methoden betreft nog goeddeels buiten bereik. In de jaren 1983 tot nu werd het met succes (zie caput Isomere Ballast) weer opgenomen.

De beoogde samenwerking in de *pharmaco-chemie* met de afdeling chemie (W&N) betreffende de relatie tussen chemische structuur en biologische werking is helaas niet van de grond gekomen. De door mijzelf daar gepromote hoogleraar Van Rossum gaf, voor een apotheker begrijpelijk, de voorkeur aan de farmacokinetiek: het onderzoek naar de lotgevallen van geneesmiddelen, inclusief doping, in het menselijk lichaam. Daartoe reserveerde hij de veelbelovende, in de farmacologie geïnteresseerde, studenten van de faculteit W&N. Een ontwikkeling zoals door wijlen Prof.dr. W. Nauta - samen met wie de bloeiende sectie farmacochemie van de Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging werd opgericht - gerealiseerd aan de Vrije Universiteit en resulterend in een breed geschakeerde, op het gebied van de farmacochemie succesvolle en internationaal erkende groep met als voormannen de hoogleraren H. Timmerman, N.P.E. Vermeulen en A. Bast zat er voor Nijmegen niet in.

In samenwerking met de afdeling Organische Chemie (Prof. R.J. Nivard) werd onderzoek verricht naar de stereoselectiviteit bij overgang van cholinerge naar anticholinerge verbindingen. Een asymmetriecentrum werd geïntroduceerd door vervangen van choline in acetylcholine door beta-methylcholine. Het resultaat was verrassend (proefschrift Ellenbroek 1964, promotor Prof. Nivard) [12]. Het asymmetriecentrum in het beta-methylcholine is zeer kritisch voor de cholinerge werking (een factor 300). In de corresponderende anticholinerge benzilzure ester van beta-methylcholine is de stereoselectiviteit in de werking vrijwel afwezig. Weer de vraag: wat betekent competitie hier? Ook hier levert het postulaat van de accessoire bindingsdomeinen voor de antagonist uitkomst. Invoeren van een asymmetriecentrum in verschillende regio's in biologisch actieve moleculen geeft informatie betreffende de mate van interactie van de verschillende

moleculaire regio's met de receptor. Een hoge mate van stereoselectiviteit wijst op een kritische rol van de betrokken regio. Het zou te ver voeren hier nu nader op in te gaan.

Varia

Een en ander illustreert het speelse karakter van het stoeien met moleculen in de farmacologie van weleer. Verrassend door zijn eenvoud, de erbij verkregen inzichten en de implicaties voor de farmacotherapie en toxicologie waarover later meer.

Andere gebieden van onderzoek en publicitaire activiteit betroffen onder andere *doping en sport* [13, 14], chemotherapie bij kanker, actieve kool als antidote, verslaving, receptor-reserve, bronchiale obstructie, geneesmiddelen en zwangerschap, serotonine-antagonisten, perifere circulatie, etcetera en publikaties ten behoeve van het onderwijs. Opmerkelijk was hoe men na publikatie van een systematiserend en interpreterend overzicht over een bepaald onderwerp al snel werd aangezien voor expert waarbij uitnodigingen voor het verzorgen van voordrachten in het bijzonder ook uit het buitenland niet uitbleven. Een bijdrage aan een congres betreffende chemotherapie bij kanker in Houston (1974) leverde zelfs het *ereburgerschap van de staat Texas* op. Was niet ook collega George Hitchings, Nobelprijswinnaar 1987, als mede nieuwe ereburger van de partij geweest, dan zou het als een grap beschouwd moeten worden. Sommige onderwerpen, onder andere 'doping en sport' [13, 14], leverden vruchtbare gebieden van onderzoek op voor medewerkers.

Moleculaire farmacologie

Een deel van het hiervoor vermelde onderzoek leidde tot de door Ariëns en Simonis (een hoofdstuk door Prof.dr. G. van Os, fysisch-chemicus) geschreven monografie 'Molecular Pharmacology I' 1964, Academic Press New York. De reviewer in *Science* **145**, L.J. Roth, eindigde met: 'It is recommended as a valuable book which may well become *a classic in the field of pharmacology*'. Naar later bleek had hij het bij het rechte eind. Zelfs nog 25 jaar na dato, werd het, zij het in bescheiden aantal, verkocht en frequent geciteerd (tabel 1).

In zijn voorwoord tot het boek schreef wijlen professor D.K. de Jong (destijds farmacoloog GU Amsterdam): 'To most of the modern pharmacologists the receptor is like a beautiful but remote lady. He has written her many a letter and quite often she has answered the letters. From these answers the pharmacologist has built himself an image of this fair lady'. De droom werd werkelijkheid. Zelfs meer dan dat. Voor een groot aantal receptoren is de structuur tot in details bekend, dusdanig dat zelfs de bindingsplaatsen voor bioactieve stoffen herkenbaar zijn. In 1979 verscheen 'Receptors *from fiction to fact*' (TIPS) ([5]. In de theologie domineert 'from fact to fiction'.

Naast reacties van, en beoordelingen door, collegae in de wetenschappelijke literatuur, waarover later meer, werden bij tijd en wijle ook persoonlijke reacties ontvangen. Zo bijvoorbeeld op het zojuist genoemde 'Receptors from fiction to fact'. Prof.dr. S.H.

Snijder, van de Johns Hopkins University, Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, een van de trendsetters in de receptorologie, reageerde in een schrijven (12-VI-1979) als volgt: 'Dear Professor Ariëns: I don't usually write testimonial letters. However, I felt that your article in the first issue of TIPS was the most elegant, probing and concise review of the important conceptual issues in the receptor field that I have ever seen. You address lucidly some of the questions about receptors which have always been in my mind but have seemed too confusing for me to put down on paper.'

Toxicologie

Het hoofdstuk Drug Metabolism in het boek *Molecular Pharmacology* vormde een aanloop tot activiteiten op het gebied van het farmaconmetabolisme met een accent op de mogelijkheid tot moduleren van de farmacokinetiek (opname, distributie en eliminatie) door structurele aanpassing. Metabole omzetting van farmaca betekent veelal het verloren gaan van de werking. Dit gaat echter niet zelden gepaard met de vorming van toxische metabolieten waarbij onder andere mutageen, carcinogeen en cyto-toxisch werkende radicalen genoemd kunnen worden. Veel van de oraal (via de mond) gebruikte geneesmiddelen blijken goeddeels, tot 70 à 80%, afgebroken te worden in de darmwand en/of de lever, zodat slechts een kleine fractie ervan de algemene circulatie, meestal de plaats van werking, bereikt. Presystemische eliminatie. De voortijdig afgebroken stof levert wel gezondheidsrisico's op. Deze vorm van nutteloze maar niet onschadelijke 'medicinale ballast' en het voorkómen daarvan door aanpassing van de chemische structuur werd aan de orde gesteld (fig. 3) [16,17]. Het uitgangspunt was eenvoudig. 'Drug metabolism is drug waste'. In het bijzonder bij chronische toepassing bieden metabool stabiele, dus in hoofdzaak door uitscheiding geëlimineerde farmaca, perspectief. De benodigde dosering - de chemische belasting - is relatief laag. Korte of ultrakorte werking vereist invoering van niet-toxicogene, metabool goed toegankelijke groepen. Natuurlijk zijn er haken en ogen, maar die blijken goeddeels te vermijden. Overzichtsartikelen zoals 'safer drugs for safer medicine' (1980) [16] en '*Domestication of chemistry*' (1984) [17] getuigen van een en ander.

Bij de ontwikkeling van deze lijn van onderzoek werd tevens de richting van de toxicologie met name die van de milieutoxicologie ingeslagen. Onder anderen de medewerkers E.M. Aarts, J.H. de Waide en P.Th. Henderson (1968-1971) [18, 19, 20] leverden in dit vlak interessante bijdragen, in het bijzonder ook wat betreft de ontwikkeling van expositietests, gebaseerd op met de blootstelling aan chemicaliën (xenobiotica) samenhangende, in de urine verschijnende, indicatorstoffen. Professor Henderson legde destijds de grondslag voor de nog steeds florierende vakgroep toxicologie, met een accent op de arbeidstoxicologie.



Fig. 3. Uit 'Strategy in drug research', TIPS - April 1982 (aangepast).

De belangstelling in het vlak van de toxicologie vond zijn neerslag in *Introduction to general toxicology* (1976, Academic Press NY; 1976 revised 2nd ed.). Deze eenvoudige inleiding verscheen ook in het Nederlands, Duits, Italiaans, Spaans, Japans, en recent in het Indonesisch. De auteurs Ariëns en Simonis deden voor de samenstelling van de buitenlandse versies meestal een beroep op - als regel inmiddels professorale - vroegere buitenlandse medewerkers van het instituut. Het boek genoot een onverwacht grote belangstelling. Ruim 55.000 exemplaren vonden hun weg naar de lezer. Het berustte goeddeels op de introductie van de in de moleculaire farmacologie ontwikkelde concepten in de toxicologie. Daardoor kreeg het een vernieuwend en bijdetijds karakter. Zo stelt O. Kraupp in de *Wiener Klin. Wschr.* (1979), 15, 91: 'Den Autoren gebührt das Verdienst erstmalig die naturwissenschaftlichen Grundlagen toxischer Wirkungen auf den lebenden Organismus in einer sehr übersichtlichen und doch zugleich auch sehr umfassenden Form zusammengefasst zu haben.' In feite een switch nu van *toxicografie* naar *toxicologie*, analoog aan die van de *farmacografie* naar de *farmacologie*.

In dit kader past ook het hoofdstuk 'General principles of Nutritional toxicology' (60 pag.) van Ariëns en Simonis in het boek *Nutritional Toxicology* Ed. J.N. Hathcock 1982, Academic Press N.Y. De bespreking ervan in *Foodtechnology*, Jan. 1983, 133, luidt onder

andere: ‘Ariëns and Simonis wrote an outstanding chapter reviewing in detail the general principles of toxicology. In addition, they discussed the identification of risk factors from epidemiological data. Emphasis was made that the actual hazard of a xenobiotic or toxicant depends on the dose, route, and duration of exposure, as well as the physical distribution of the agent and its metabolites within the individual.’

Drug design

De speciale belangstelling voor de relatie tussen chemische structuur en werking leidde tot de verzorging van een reeks van 10 boeken betreffende *Drug Design* (Academic Press New York, 1971 tot 1980). Een deel van de interessegebieden in de betrokken periode valt af te lezen uit enkele titels van eigen hoofdstukken: ‘A general introduction to the field of drug design’ (deel I); ‘Modulation of pharmacokinetics by molecular manipulation’ (deel II); ‘Design of safer chemicals’ (deel IX). Ook deze reeks genoot een gezonde belangstelling. Zowel *Molecular Pharmacology I* als een selectie van hoofdstukken uit *Drug Design* verschenen tevens in het Japans. K.A. Nieforth stelde in de bespreking van volume 8 in the *Am. J. of Pharmaceut. Education*, (1979), **43**, 314: ‘The quality of the textbook and paucity of errors is that which we have learned to anticipate in this series, truly a tribute to the editor and the publisher This volume will spend little time gathering dust on a library shelf.’ Daar het hier een deel uit een serie (vol. 8) betreft iets uitgebreider commentaar. In de *Journal of Medicinal Chemistry*, (1979), vol. 22, nr. 10 stelt A. Cammarata: ‘This latest addition to the ‘Drug Design’ series maintains the high quality of contributions which have characterized earlier volumes.’ In the *Journal of Pharmaceutical Sciences*, (1980), vol. 69, nr. 5, stelt J.F. Stubbins: ‘This book is the eighth member of a continuing set... Dr. Ariëns has produced another valuable book...’

Onderwijs

Onderwijs had bijzondere belangstelling zoals onder andere mag blijken uit de reeks ‘*Scholing en nascholing*’ (Stafleu Wetenschappelijke Uitgeversmaatschappij), 7 deeltjes (Ariëns en Simonis, 1975-1982) waarin de geneesmiddeltherapie, ingedeeld naar orgaansystemen is samengevat. De bedoeling ervan was het onuitroeibare ‘collegedictaat maken’ door studenten tijdens de mondelinge instructie tegen te gaan en te voorzien in de behoefte van studenten die de voorkeur geven aan zelfstudie. Verder valt te noemen het boek *Het geneesmiddel in de tandheelkunde* met G. Boering en D.K.F. Meijer als mede-editors (1984, Samsom Stafleu, Alphen a/d Rijn). Van 1967 tot 1984 werden ruime bijdragen geleverd aan het leerboek *Algemene Pharmacotherapie*, Lammers-Nelemans-Siderius, etcetera, 1e-6e druk, Stafleu, Alphen a/d Rijn.

Als onderdeel van de colleges werden al in een vroeg stadium ook de hormonale contraceptiva besproken, ook al gold in Nijmegen toepassing als verboden en was praten erover welhaast taboe. Studentbestuurders van de Medische Faculteits Vereniging

benaderden dan ook niet toevallig Ariëns om advies bij hun plan om een congres voor studenten te organiseren over 'geboorteregeling'. Op medewerking van de daartoe primair in aanmerking komende hoogleraren uit de faculteit der geneeskunde viel niet te rekenen. De oplossing was eenvoudig. In aanmerking genomen de kwade reuk waarin begrippen als geboorteregeling, laat staan geboortebeperking, in Nijmegen stonden, werd gekozen voor een tactisch alternatief. Het congres heette '*Optimale nataliteit*'. De meer algemene, onder andere demografische, juridische en psychologische aspecten werden verzorgd door diverse deskundigen. Ondergetekende verzorgde de farmacologische benadering. De specifieke en in het bijzonder ook de praktische aspecten werden belicht door vertegenwoordigers van verschillende terzake actieve organisaties. De protestantse visie (Drs. P.J.F. Dupuis, arts), een humanistische visie (Prof.dr. J. Kruithof, Gent België), de gynaecologische benadering (Dr. L.I. Swaab, onder andere voorzitter van de medische raad Nederlandse Vereniging voor Sexuele Hervorming). De rooms-katholieke visie werd belicht door Dr. W.H.M. van der Marck o.p., docent moraaltheologie aan het Albertinum te Nijmegen. Het Concertgebouw 'De Vereeniging' - neutraal terrein - 1500 plaatsen, was afgeladen. Het congresverslagboek *Optimale Nataliteit*, problemen rond geboorteregeling, ed. A.J.M.H. Lagro en J.J.M. Sampermans 1964, verscheen bij Dekker en Van de Vegt N.V. Utrecht.

In het concept voor de onderhavige tekst (1991) stond: 'De zorg voor onderwijs en onderzoek in algemene- en klinische farmacologie zijn thans bij respectievelijk Prof.dr. C.A.M. van Ginneken (chemicus) en Prof.dr. F.G. Gribnau (internist-farmacoloog) in goede handen.' Helaas is die tekst achterhaald door het plotselinge overlijden van collega van Ginneken (44 jaar). Een onherstelbaar verlies voor zijn gezin en een ernstig verlies voor het instituut. Zorg baart ook het feit dat collega Gribnau sinds september 1992 goeddeels terugtreedt uit zijn functie als docent voor de klinische farmacologie. Dankzij zijn inzet was dit aspect van het onderwijs in Nijmegen bijzonder goed verzorgd. Men lijkt er zich onvoldoende van bewust dat de bijzonder veel tijd en in de praktijk ook kosten vergende '*differentiaal diagnostiek*' veel aan waarde inboet, indien daar niet een '*differentiaal therapie*' gebaseerd op steeds weer kritische keuze van het geneesmiddel op aansluit. De snelle potentieel zegenrijke ontwikkeling op dit gebied wordt in ondeskundige hand gevaarlijk.

Isomere ballast

Stereoselectiviteit in de werking van geneesmiddelen vormde reeds sinds de jaren zestig een onderwerp van belangstelling en ontwikkelde zich in de jaren tachtig tot een belangrijk met veel succes bewerkt thema van aandacht. Van de geneesmiddelen etcetera zijn circa 25%, van de bestrijdingsmiddelen circa 15% mengsels van twee of meer stereoisomeren. Als regel draagt slechts één ervan, de 'eutomer' - die past op de betrokken receptoren - bij tot de gewenste werking. De ander, de 'distomer' is, soms in hoofdzaak en vaak mede, verantwoordelijk voor ongewenste effecten. In het licht van de stelling - 'Blootstellen van de levende natuur (inclusief de mens) en haar milieu aan chemicaliën is

slechts verantwoord, indien de voordelen daarvan ruimschoots opwegen tegen nadelen en risico's' - vormt de distomer een ongewenste chemische belasting; '*isomere ballast*'. Strooit de boer 100 kg van een racemisch bestrijdingsmiddel, dan zijn als regel 50 kg daarvan pure milieuverontreiniging. De zieke bejaarden slikken tonnen onnutte als geneesmiddel gecamoufleerde, altijd riskante, zeker niet per definitie onschuldige chemicaliën. Dankzij de ontwikkeling van stereospecifieke synthese, stereoisomeren scheiding en stereospecifieke analyse, liggen isomere-ballast vrije producten nu vaak binnen bereik.

De stereoisomeren verschillen niet alleen in de werking als zodanig maar ook in de snelheid van onder andere metabole eliminering. Als de patiënt het racemische mengsel (het racemaat) slikt is de isomerenverhouding in het plasma aanvankelijk 1:1 (het racemaat). Door verschil in snelheid van omzetting voor beide isomeren verandert die verhouding continu tot soms 80% of meer distomer, soms 80% of meer eutomer. De ziekenhuisapotheker bepaalt veelal met niet-stereoselectieve methoden de zogeheten 'racemaatconcentratie' in het plasma. De samenstelling daarvan, eutomer/distomer, laat zich slechts raden. Het is zoiets als de schoenmaat of de leeftijd van een echtpaar. Daaruit wordt, 'computer-assisted', met behulp van vergelijkingen die slechts gelden voor enkelvoudige stoffen, een breed spectrum van zogeheten farmacokinetische constanten berekend. In feite ficties. Indien op correcte, stereoselectieve, wijze bepaald, zouden die informatie geven omtrent absorptie, distributie, eliminatie, etcetera van het geneesmiddel. Kon de computer denken, hij zou weigeren [21-27]. De stroom van de op deze wijze tot stand gekomen pseudo-wetenschappelijke publikaties is groot. Honderden miljoenen, zo niet miljarden werden en worden nog aan dergelijk onderzoek verknoeid. De patiënt betaalt uiteindelijk de rekening. Opmerkelijk is dat ook het College voor registratie van geneesmiddelen in Nederland hierin ten volle bijdroeg en dat de zogeheten 'Medisch Ethische Commissies' (M.E.C.'s) zonder schroom hun fiat gaven aan geheel of verregaand zinloos, maar nooit volkomen risicoloos onderzoek aan patiënten. Hopelijk worden de M.E.C.'s, dankzij de sinds kort bestaande organisatie ervan, nu beter toegankelijk voor commentaar. De theologen en leken in M.E.C.'s valt niets te verwijten. Er is sprake van buiten hun blikveld liggende pseudowetenschap. Verrassend is het zwijgen van een groot deel van de nauw betrokken wetenschappers zoals ziekenhuisapothekers en klinici in en buiten de M.E.C.'s. Is het wachten op een nieuwe, minder conformistische generatie van wetenschappers?

Recent werk

In een reeks publikaties, in hoofdzaak sinds het emeritaat, is stelling genomen tegen enerzijds de '*vervuiling*' van *patint en milieu* met isomere ballast en anderzijds van de *literatuur met beschamende pseudo-wetenschap*. Enkele titels: 'Stereochemistry a basis for sophisticated nonsense' [21]; 'A pre-Pasteur attitude in medicinal chemistry' [22]; 'Bias in pharmacokinetics and clinical pharmacology' [23]; 'Nonchiral, homochiral and composite chiral drugs. Pro and contra' (TIPS Febr. 1993), etcetera. In dit kader werden

ook twee boeken verzorgd: *Stereochemistry and Biological Activity of Drugs* (E.J. Ariëns, W. Soudijn en P.B. Timmermans, Blackwell Scient. Publ., London 1984). In de bespreking ervan stelt Blaschke in de *Deutsche Apotheker Zeitung*, (1984), **4**, 124: 'Das vorliegende Buch ist eine Fundgrube für eindrucksvolle Beispiele und Erklärungen zur stereoselektiven Arzneimittelwirkung.' D.D. Miller eindigde zijn bespreking in de *Journal of Med. Chem.*, (1985), 194: 'The book has some excellent discussions and is very informative and an extremely good purchase for those seeking knowledge in the area of stereochemistry and drug activity.' Voor het boek *Stereoselectivity of pesticides* (E.J. Ariëns, J.J.S. van Rensen, W. Welling, Elsevier Amsterdam 1988) luidt de bespreking door G. Lazarovits in *Pesticide Chemistry and Physiology*, (1990), **32**, 36: 'Many of us who are in plant protection rarely consider stereochemical properties of a pesticide ... For those who recognize this behaviour I highly recommend that they read *Stereoselectivity of Pesticides, Biological and Chemical Problems*. Certainly for me it was an eye-opening account ...'

Inmiddels zijn enkele veel gebruikte milieu-onvriendelijke (50% isomere ballast) in feite ook boeronvriendelijke, onkruidverdelgers, het RS-mecoprop en RS-dicloprop vervangen door de ballastvrije preparaten Duplosan KV, respectievelijk Duplosan DP (BASF), en wel kosten neutraal.

Open kritiek in de wetenschap: geen kwestie van mogen maar van moeten

Zoals opgemerkt, wordt de betekenis van de stereoselectiviteit in biologische werking nog veelvuldig genegeerd bij het onderzoek van geneesmiddelen aan patiënten. Een openhartige, kritische stellingname ten aanzien van de daaruit voortvloeiende stroom van pseudo-wetenschappelijke publikaties in onder andere het hoofdstuk 'Racemic therapeutics; problems all along the line' in: *Chirality in drug design and synthesis*, Academic Press 1990, p. 29 [24] en 'Racemische geneesmiddelen - ethische en registratie problemen', *NTvG*, Dec. 1990 [25] leverde protest op. De wetenschappers reageren als regel instemmend. De weerstand betreft vooral onderzoekers betrokken bij het voor registratie benodigd, veelal door de industrie gesponsord, klinisch geneesmiddelonderzoek. Ook het onderwijs loopt hier onder andere in de leerboeken achter [22].

In de wetenschap is openlijke gegronde kritiek geen kwestie van mogen maar van moeten. Daarbij zijn consensus- noch conflictmodel op zijn plaats. Confrontatie met tegenspraak en uitlokken van discussie door zonodig provocerende formulering blijken effectief. Daarbij passen zoals gezegd slechts terzake doende tegenargumenten maar geen uitingen van misnoegen of gekwetstheid.

De wetenschappelijke activiteiten betreffende stereoselectiviteit werden door M. Gross in een review 'Significance of drug stereochemistry in modern pharmaceutical research and development' in: *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Academic Press 1989, p. 323 samengevat. Hij stelde: 'An event which raised the prominence of issues of

stereochemistry in pharmaceutical research and development was the publication of a manuscript in 1984 entitled, 'Stereochemistry, *a Basis for Sophisticated Nonsense* in Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology' by Professor E.J. Ariëns. This article and the series of articles that followed criticized the practice of conducting pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on racemic drugs and ignoring the separate contributions of the individual enantiomers. According to Professor Ariëns, almost every conceivable difference in metabolic conversion and/or action or interaction of enantiomers has been observed. These papers have served to crystallize some of the important issues surrounding racemic drugs and have stimulated much discussion in industry, academia and government.'

De activiteiten op dit gebied droegen overigens bij tot een wereldwijde aanpassing van de regels voor toelating van in het bijzonder racemische geneesmiddelen [26].

Uit een artikel 'Enantiomer specific pharmacokinetics' van G.T. Tucker, *Pharmac. Ther.*, (1990), **45**, 309: 'Following an impassioned plea from Professor E.J. Ariëns to curtail the proliferation of sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology' arising from the neglect of stereochemical factors this topic has been the subject of much scientific and regulatory debate.' M.N. Cayen (*Chirality*, (1991), **3**, 94) begint zijn artikel 'Racemic mixtures and single stereoisomers' met: 'The now famous 1984 study by Ariëns in which such terms as 'isomeric ballast' and 'sophisticated nonsense' were used, describe the neglect of stereochemistry for drugs being developed as a mixture of stereoisomers, has arguably been the trigger that stimulated an explosive revival of this field.' Hiermee wordt aangetoond dat gebruik van pakkende termen zijn nut heeft. Zoals eerder gesteld; de grondslag van de wetenschap is de controversiële stellingname. De déverificatie van zelfs diep gewortelde opvattingen. Een de discussie activerende stellingname is daarbij op zijn plaats.

J. Caldwell (*Chirality*, (1989), **1**, 249) vermeldt in een verslag van een wetenschappelijke bijeenkomst betreffende 'racemates and enantiomers: scientific and regulatory aspects' (London, Dec. 1988): 'The second day opened with a characteristically challenging talk by E.J. Ariëns (Nijmegen) on stereochemical correlates and biological activity in which he outlined two messages for those concerned with developing chiral drugs: 1. reduce the exposure of the patient to xenobiotics by avoiding the 'isomeric ballast' present in the inactive half of a racemate and 2. work to reverse the neglect of stereochemical considerations in the current literature on pharmacology and toxicology. A.J. Hutt (*Chirality*, (1991), **3**, 161) meldt in een verslag van een bijeenkomst betreffende 'drug chirality: impact on pharmaceutical regulation' van de Regulatory Affairs Division of IPC (London, Oct. 1990): 'The second presentation of the morning was a typically challenging talk by professor E.J. Ariëns. He opened with some comments concerning stereochemical awareness - or lack of it This theme was continued with a plea for 'clean water, clean air, clean food now and tomorrow clean drugs free of 'isomeric ballast'.' The final session chaired by Professor Ariëns was devoted to the 'Enantiomer versus Racemate debate' 'If the level of discussion *provoked* is a measure of success, then this meeting was one of the most successful the present reporter has been fortunate enough to attend.

De laatste drie caputs en het volgende betreffen in hoofdzaak activiteiten tijdens het emeritaat. Naar Nederlandse maatstaf ongebruikelijk. Meer en meer wordt gestreefd naar een vroegtijdig, voor collectieve rekening, stoppen met beroepsactiviteiten.

Alternatieve geneeskunst

Zoals voor de hand ligt, levert niet alleen de confrontatie van de (natuur)wetenschap met het transcendente, maar ook die met het paranormale (kader 1) - onder andere de alternatieve geneeskunst - problemen op. De simpelste vorm daarvan is het kusje van moeder op het zere plekje of het snoepje van tante daar met de boodschap dat als de pijn over is het snoepje opgegeten mag worden. Zuurtje, pepermuntje, toffee, dat doet er niet toe. *Het helpt wel maar werkt niet*. Behandeling met een schijnmiddel, een placebo. In de homeopathie wordt veelvuldig gebruik gemaakt van middelen zo sterk verdund dat geen molecuul van de werkzame stof meer aanwezig is. Het verdunnen gebeurt in stappen van 10 (D) of 100 (C) steeds met, bij elke verdunningsstap, tussentijds krachtig schokkend schudden. Daarbij zou de geneeskracht als het ware losgemaakt worden van de geneeskrachtige stof. D30 betekent dus verdunnen (de homeopaat spreekt van potentiëren!) tot 10^{-30} . De patiënt wordt behandeld met 'gedematerialiseerde geneeskracht', paranormaal bij uitstek. In de homeopathische literatuur treft men zelfs onderzoek aan waarbij de radioactiviteit losgemaakt werd van de radioactieve stof. Volgens recente enquêtes 'gelooft' 20-40% van de huisartsen in de werking van zulke homeopathische middelen. Zeker, ze helpen wel maar werken? Niets dat daar op duidt. Het zou interessant zijn na te gaan welke universiteiten hieraan de grootste bijdrage lever(d)en. De alternatieve geneeskunst is *creditivistisch* van aard, de regulaire geneeskunde *positivistisch* (zie kader 2). Ook op dit gebied werden publikaties in binnen- en buitenland verzorgd. Zo onder andere 'Positivisme en Creditivisme in de gezondheidszorg' [28], 'Mittel, die wirken - Mittel, die helfen' [29], 'Homöopathie - eine paranormale Heilweise' [30] en 'Reguliere Geneeskunde en Alternatieve Geneeskunst' (*Farmaceutisch Tijdschr. voor België*, Mei 1993).

Op grond van het ontbreken van bewijskrachtig onderzoek naar de klinische effectiviteit - vanzelfsprekend voor de veel gebruikte door extreem verdunnen van de potentieel geneeskrachtige stof bevrijde preparaten, de *gedematerialiseerde geneeskracht* - zijn deze middelen niet erkend of geregistreerd als bruikbaar voor specifieke medische doeleinden. De apotheker die op recept dergelijke preparaten aflevert handelt in opdracht van de arts. Anders ligt het voor in handverkoop afgeleverde preparaten. Daar botsen wetenschapsethiek en commercie. Het betreft dan bijna altijd mengsels van verschillende plantenextracten (simultane polyfarmacie). Een en ander maakt wetenschappelijk verantwoorde toetsing op de werking moeilijk maar niet onmogelijk zoals vaak door de homeopathen beweerd. Zeker geen reden om verantwoorde toetsing achterwege te laten.

Een stap in de goede richting vormt het regeringsbesluit van 24 december 1991 houdende 'regeling met betrekking tot homeopathische farmaceutische produkten' [31]. Daarin wordt onder andere gesteld dat ook in de toekomst geen erkenning en registratie ervan als

geneesmiddel door het betrokken college mogelijk is. Op de verpakking, en de bijsluiter (gewenst ware ook in advertenties) betreffende homeopathische, antroposofische - te wensen ware alternatieve geneesmiddelen in het algemeen - mogen geen medische indicaties vermeld worden. Die staan immers niet vast. Het gebruik van de termen geneesmiddel, medicijn, etcetera is toegestaan gezien het sinds lang wijd verbreide gebruik ervan met betrekking tot bijvoorbeeld de volksgeneeskunst. Het is niet uitgesloten dat straks onder druk van de betrokken lobby de wetenschap hier toch voor de politiek moet wijken. De Lisenko's bereid om met 'aangepaste methoden' gericht op het verkrijgen van positieve resultaten alsnog bewijzen voor de werkzaamheid van onder andere homeopathische gedematerialiseerde geneeskracht te creëren, meldden zich reeds. Mocht het hen lukken de werkzaamheid (stof- respectievelijk middelspecifieke werking) van de gedematerialiseerde geneeskracht te bewijzen dan is daarmee de grondslag gelegd voor het grondig herzien van vrijwel geheel de bestaande (materiegebonden) natuurwetenschap.

Inclusief de homeopathische is Nederland meer dan 120 academies, colleges, instituten etcetera voor scholing tot een bont pallet van gediplomeerde, geregistreerde, erkende, etcetera alternatieve genezers rijk. Nuchter bezien schuilt er meer gezond verstand in de benadering van de gezondheidszorgster *Klazien Rotstein uit Zalk* (autodidacte en bekend TV-personage) met haar 'je kunt het gerust proberen', dan in die van de zich op een complex van onhoudbare, pseudo-wetenschappelijke stellingen beroepende homeopaat-artsen. Triest eigenlijk na jaren academische vorming.

Het sinds jaren in Nederland gekweekte anti-natuurwetenschappelijke klimaat geeft de alternatieve genezer de wind in de zeilen. De harmonisatie van de gezondheidszorg binnen de EEG wordt riskant. De tot nu toe redelijk funktionerende keersluizen dreigen te bezwijken onder de druk van ettelijke tienduizenden, mogelijk verplicht te accepteren, 'allochtone' middelen. In de geneeskunde bepaalt het aanbod goeddeels de vraag. De behoefte aan mensen met klachten - in het bijzonder *gemedicaliseerde onlust* [28, 29, 30] - stijgt. Wellicht biedt de stelling van Professor A. Mertens (voorheen hoogleraar sociale geneeskunde te Nijmegen) uitzicht. Hij stelde 'als je in Nederland nog gezond bent betekent dat dat je medisch onvoldoende onderzocht bent'. Het uit de hand lopen van de kosten voor de gezondheidszorg kan betekenen dat de burger, of hij daarin gelooft of niet, ook voor het alternatieve genezen naar draagkracht belast zal worden. Met goed recht zou men dit uit kunnen breiden tot sprenkelen met wijwater, het branden van wierookstokjes en kaarsen, aanschaf van amulet of talisman, etcetera. De 'Alternatieve Zorg' inclusief homeopathie leent zich bij uitstek als object voor eigen risiconeming bij de ziektekostenverzekering.

Toen en nu

Wat veranderde er in de farmacologie zoal de laatste veertig jaar? Bijna alles. Daarover zijn boeken te vullen. Belangrijke facetten zijn: het doorwerken in de farmacologie van chemie, biochemie en biotechnologie en anderzijds het doorwerken van de

verworvenheden van de farmacologie in fysiologie, pathofysiologie, ziekteleer en therapie. Het accent ligt op een verschuiving van empirie naar analyse en inzicht; van farmaco- en toxicografie naar farmaco- en toxicologie. De weinige, vaak relatief toxische, geneesmiddelen van weleer maakten plaats voor een breed spectrum specifiek werkende en relatief veilige middelen. Dankzij de vorderingen van de analytische chemie kunnen concentraties daarvan in weefselvocht gemeten worden en gecorreleerd met de werking. Wat dichterbij huis. Toen: het vervangen van de 'gedecapiteerde overlevende kat' door geïsoleerde orgaanjes opgehangen in zuurstof doorbubbelde vloeistof in glazen vaatjes met aan- en afvoer voor de vloeistofverversing. Het doseren geschiedde met pipetjes. De registratie-apparatuur bestond uit met elektromotortjes via een slipschijf voor snelheidsaanpassing aangedreven beroete trommels en hefboomschrijvertjes, door met wisselstroom gevoede fietsdynamo's, in lichte trilling gehouden om vastlopen in het roet te voorkomen.

Nu: veelal *radio-ligand binding* aan receptoren houdende celfracaties. Internationaal zijn het cloneren en gericht muteren van receptoren belangrijke methoden bij functionele structuuropheldering. Aminozuursequentie en tertiaire structuur van in hun oorsprong en functie verwante groepen van receptoren liggen vast. Met de identificatie van bindingsdomeinen voor diverse liganden op receptoren nadert het raadsel van de verschillen, in onder andere de sterische structuur van agonisten en hun 'competitieve' antagonist, zijn oplossing. Verschillende in het verleden gehanteerde concepten zoals dat van accessoire bindingsdomeinen, de overlap daarin voor bepaalde groepen van antagonist en de multiële werking ervan werden geconcretiseerd. Structuur en werking, zijn zowel voor farmacon als receptor goeddeels vertaald in fysiochemische eigenschappen en werking. De opeenvolgende stappen in de receptor-effector koppeling en daarin gelegen versterkingsmechanismen zijn goeddeels ontrafeld.

Dankzij de wisselwerking tussen farmacologie, biochemie, fysiologie, pathofysiologie en ziekteleer en de daarbij gewonnen moleculaire inzichten in vaak vitale regelprocessen werd het zoeken naar nieuwe, selectieve geneesmiddelen sterk gerationaliseerd. *De moleculaire roulette* maakte goeddeels plaats voor een meer gerichte benadering. Van nieuwe geneesmiddelen staat nu als regel het werkingsmechanisme al in een vroeg stadium vast. Zowel de werking van het middel op het organisme als het aangrijpen van het middel door het organisme krijgen gepaste aandacht. Bij de evaluatie van geneesmiddelen verdienen biologische parameters nog steeds de voorkeur boven farmacokinetische getallen. Deze kunnen indien op verantwoorde wijze, bijvoorbeeld in geval van racemische mengsels met behulp van stereoselectieve methoden, gemeten in bepaalde gevallen nuttige additionele informatie leveren.

Door de integratie met genoemde en andere onderzoekgebieden zoals endocrinologie, immunologie, virologie, etcetera is het operatiegebied van de farmacoloog geweldig verbreed. De grenzen vervagen. Gewaakt dient te worden tegen farmacologische instituten verstoken van medisch onderlegde wetenschappers. Een medische faculteit zonder leerstoel voor de klinische farmacologie, bij voorkeur te bezetten door een terzake kundige internist, is onvolwaardig. Afgezien van incidentele gevallen vereist vruchtbaar

onderzoek zelfs bij een beperkte themakeuze een geïntegreerde samenwerking binnen een groep van 4 à 5 gedifferentieerde volwaardige en coöperatieve wetenschappers met aanhang. In Nederland zijn de mogelijkheden daartoe beperkt. ‘Centers of excellence’ creëer je niet. Die ontstaan onder gunstige omstandigheden als het ware rond kristallisatiepunten. Ze verdienen speciale aandacht en steun. Voorkomen dient te worden dat medewerkers voortijdig deel van het wetenschappelijke establishment uit gaan maken. Levenslang gegarandeerde posities en tijdslimiet-vrije financiering leiden makkelijk tot ongezonde rust. Dynamiek is een belangrijke factor bij het tot expressie komen van kwaliteit, ook in de wetenschap.

‘Mens erger je niet’

Teleurstellend waren soms de prestaties van bepaalde stafleden. Aan assimilatieve, voor school- en examentraining belangrijke, vooral reproductieve intelligentie ontbrak het hen gewoonlijk niet. Er was veeleer sprake van een gemis aan actieve, generatieve (creatieve) intelligentie waarbij initiatief, dynamiek, verantwoordingsbereidheid en daadkracht vereist zijn. Een tekort daaraan manifesteert zich vooral als hen de vrije hand gelaten wordt. Er is sprake van lijders aan een vorm van ‘*laborofobie*’ (werkvrees) met als gevolg een vrijwel steriele intelligentie. Ze stamden vooral uit de jaren 65 tot 80 toen overschrijden van een termijn van drie jaar dienstverband voor bijvoorbeeld promotie-onderzoek welhaast automatisch leidde tot een ‘vaste aanstelling’ en daarmee tot inbedding (bijna letterlijk) in een op ‘dienstjaren’ gebaseerd honorarium- en bevorderingssysteem. In aanmerking genomen de bijkomende kosten voor ruimten, hulppersoneel, materialen etcetera en de vaak niet geringe negatieve spinoff, een uitzonderlijk kostbare sociale voorziening. Het betreft geen ‘arbeidsinvaliden’ maar, ook uit andere maatschappelijke sectoren bekende ‘laborofoben’. Een vaak uitermate hardnekkige dikwijls al vroeg intredende kwaal. Zo oud als Rome getuige de reeds toen gangbare opvatting ‘*manducare necessare est - laborare non est*’. Zonder eten gaat het niet, zonder werken wel. Dat kun je anderen voor je laten doen! De ‘brood en spelen’ tijd. Tijden veranderen maar niet de mensen. Pas met de bezuinigings- en afvloeiingsronden van de laatste jaren zette aan de universiteiten een sanering op dit punt in.

Evalueren van prestaties op het gebied van de wetenschap is geen eenvoudige zaak. De veel gebruikte Citation Index (C.I.) heeft haar zwakke zijden. Zo is niet te zien in hoeverre de citaten goeddeels stammen van anderen in het eigen instituut. Een mogelijke bron van manipulatie. Aanhalingen door de auteur zelf, respectabel, zijn zonder meer herkenbaar. Aantallen zeggen weinig omtrent de kwaliteit, de status van de betrokken tijdschriften. Het simpelweg hanteren van optelsommetjes uit de C.I. kan dus misleidend zijn.

Toch levert ze nuttige indicaties op. Bij de enquête in het NRC 31-IV-1983 betreffende de top-95 in de C.I. onder de medische hoogleraren in Nederland telde het instituut voor farmacologie te Nijmegen daarin 3 medewerkers (Ariëns, Henderson en Van Rossum) terwijl ook de toen juist naar Maastricht overgestapte prof. H. Struiken Boudier scoorde. Niet slecht. Twee van de vier bereikten de top-10. Het verloop in de citering met de tijd

laat zien hoe niet zelden na een vruchtbare aanloopperiode (in het kielzog van de opleider?) het opmerkelijk om niet te zeggen zorgwekkend stil wordt om een auteur. Speciale aandacht verdienen hooggeleerden - vooral onder diegenen waarvoor onderwijs en wetenschapsbeoefening geacht worden hoofdtaken te zijn - die vroegtijdig, vaak praktisch voorgoed, hun laboratorium de rug toekeren om hun heil te zoeken aan de bestuurlijke praattafels. Dat de C.I. voor wat betreft de bestuurlijke periode praktisch blanco is begrijpelijk. Interessanter is wat er restte van de voorbestuurlijke periode. Zie de C.I. Bij een en ander komt soms hinderlijk het diepgaande verschil tussen 'uitstralen' van '*professoraliteit*' en 'aan de dag leggen' van '*professionaliteit*' aan het licht. Respect past voor wetenschappers die bereid en in staat zijn om naast hun wetenschappelijk werk effectief activiteiten te ontplooiën in het organisatorische vlak. Ook daarvan zijn voorbeelden te over.

De betrekkingen met de vakgenoten in den lande zijn door mij steeds als positief ervaren met een zeker saamhorigheidsgevoel wat betreft het verzekeren van een respectabele plaats voor de Nederlandse farmacologie ook op het internationale vlak.

De gegevens in tabel 1 zijn slechts bedoeld om aan te tonen dat het vroege, nu bijna 40 jaar oude, werk uit de jaren 50, nog steeds actueel is en dat ook de jaren na het emeritaat, 1984 tot nu, niet geruisloos voorbij gingen.

Betere maatstaven voor evaluatie zijn wellicht het aantal uitnodigingen tot het verzorgen van wetenschappelijke voordrachten vooral in het buitenland (enkele honderden), participatie in redacties van internationale tijdschriften (een vijftiental) en met wetenschappelijke activiteiten samenhangende in het bijzonder buitenlandse onderscheidingen (tabel 2). Een bezwaar van met name het laatste is dat daardoor bij zichzelf in hoge mate professoraal achtende, en ook noemende, 'collegae' die hier niettemin met praktisch lege handen staan afgunst gewekt wordt. Deze vindt al te makkelijk een uitweg in achterklap zoals reeds aangeduid in het caput: Wetenschap.

Betreurenswaardig hoewel niet onverwacht is de in wezen vrijwel volkomen afzijdigheid van de Universiteit Nijmegen bij de uit het kerkvolk zelf voortgekomen diepsnijdende tweede reformatie. In het westen betekende dit verregaande leegloop en grote onzekerheid met een uitermate individualistische interpretatie van de leer - wel aangeduid als 'katholiek à la carte' - bij de, zich niettemin nog katholiek noemende, restpopulatie. Afgezien van wat risicovrij kat-en-muisspel met Rome, het accepteren van het klerikale huwelijk en het vervangen van RK door K bleef men praktisch afzijdig. Het leergezag van Rome en haar controle op hiërarchie en universiteit bleven onverlet. Angstvallig vermeed men 'stellingname' in de vraag wat uit de 'geloofsschat' en de daaraan gekoppelde ge- en verboden als achterhaald beschouwd kan worden en wat nog essentieel is. De voorkeur werd gegeven aan een afstandelijk doodzwijgen.

Tabel 2. E.J. Ariëns, onderscheidingen

- 1962: Honorary doctor of the 'Universidade do Brasil' in Rio de Janeiro.
- 1963: Honoured with the 'Purkinje' medal during the 2nd International Pharmacological Congress in Prague.
- 1969: Honorary doctor of the 'Christian-Albrechts-Universität' of Kiel.
- 1969: Honorary member of the 'Società Italiana di Scienze Farmaceutiche'.
- 1970: Member of the Royal Netherlands Academy of Sciences.
- 1972: Awarded with the 'Dr. Saal van Zwanenberg'-prize.
- 1973: Awarded with the P.E. Poulsson-medal from the 'Norsk Farmakologisk Selskap' in Oslo.
- 1974: Awarded with the Scheele Memorial Medal of the 'Farmaceutiska Föreningen' in Stockholm.
- 1974: Member of the 'Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina'.
- 1974: Honorary doctor of the 'Université de Paris-Sud'.
- 1974: Invited corresponding member of the German Pharmacological Society.
- 1975: Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw.
- 1976: Foreign correspondent of the Académie Royale de Médecine de Belgique.
- 1978: Honorary member of the Asociación de Químicos del Instituto Químico de Sarriá, Barcelona, Spain.
- 1979: Honorary Member of the Dutch Pharmacological Society.
- 1980: Awarded with the 'Schmiedeberg-plaquette' by the Deutsche Pharmakologische Gesellschaft.
- 1981: Honorary Member of the Academy of Pharmaceutical Sciences of the American Pharmaceutical Association.
- 1982: Corresponding member of the 'Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België'.
- 1984: Honorair buitenlands lid van de Académie Royale de Médecine de Belgique.
- 1985: Smissman Award - Division of Medicinal Chemistry - American Chemical Society.
- 1986: Honorary Member of the South African Pharmacological Society.
- 1989: Honorary Member of the Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging.
- 1991: Honorary Doctor of the 'University of Camarino' Italy.
- 1991: Honorary foreign member of the Academia Lombardo - section for medical sciences - Milano.

Wel sleept zich sinds jaren een door een reeks van commissies gevoerde discussie voort betreffende de vraag welke elementen wezenlijk zijn voor het ‘*bijzondere imago*’ van de universiteit. Dat de term katholiek zonder nadere precisering intussen een vrijwel open begrip dekt doet daarbij naar het schijnt niet terzake. In de wetenschap pleegt men voorafgaand aan een discussie daarvoor essentiële begrippen scherp te definiëren om een langs elkaar heen praten te voorkomen. Hier ligt het anders. Wat katholiek in feite nog betekent, wie zal het zeggen? Het College van Bestuur heeft besloten dat wetenschappers die opteren voor een positie bij de KU dienen te verklaren in te stemmen met de ‘katholieke’, grondslag ervan. Op bestuurlijke niveaus heerst nog het katholicisme. Naar zeggen van de rector in spé (Prof. van Els) treft men onder medewerkers en studenten maar ‘heel weinig’ katholieken aan. Een schimmenspel? Het is tijd voor een bij voorkeur openbare ‘controversy session’ om tot duidelijkheid te komen. Zie in dit verband het motto dat deze tekst afsluit.

Het emeritaat

Het is Ariëns sinds het emeritaat (1984) als *geprivatiseerd ‘eenmansinstituut’* verstoken van onder andere de door hem altijd bijzonder gewaardeerde secretariële en andere hulp tot op de dag van vandaag wetenschappelijk voor de wind gegaan. De Citation Index (tabel 1) en vele in het bijzonder buitenlandse uitnodigingen voor het verzorgen van wetenschappelijke voordrachten, etcetera, getuigen daarvan. Van een afscheidscollege voor de faculteit der geneeskunde werd bewust afgezien. De Nederlandse Vereniging van Farmacologie, de Sectie Farmacochemie van de Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging, de Nederlandse Vereniging voor Klinische Farmacologie en Biofarmacie en de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie (wetenschappelijke organisaties waarvan Ariëns mede-initiatiefnemer en -oprichter was) organiseerden bij zijn emeritaat als gebaar van waardering een drukbezocht en door hem bijzonder gewaardeerd symposium met receptie. De faculteit voor Wis- en Natuurkunde Nijmegen verleende daartoe, hooggeschatte, gastvrijheid. Ariëns was overigens ook betrokken bij de oprichting van de Stichting voor Fundamenteel Geneeskundig Onderzoek (FUNGO).

Het past te erkennen, en voor wie geldt dat niet, dat praktisch alles wat ik leerde van anderen geleerd is, zij het dat het geleerde verwerkt moest worden. Op de wel gestelde vraag wie zijn je ‘leerlingen’ is het antwoord ‘dat weten alleen die leerlingen zelf’. Voor wat ik van hen leerde, ben ik erkentelijk.

Tot besluit

Zoals de titel aangeeft gaat het hier om momentopnamen uit een zwerftocht, niet bedoeld als biografie. Daarvoor is het geheel te fragmentarisch. Zo is bijvoorbeeld voorbijgegaan aan de lokale ‘culturele revolutie’. Zij vond haar reden en recht in het toenmalige verstarde autoritaire universitaire systeem. In Nijmegen stelde voor studenten het rode

boekje van chairman Mao het gezag van Rome tijdelijk in de schaduw. Mao is geweest, de geest van Rome is nog levend, maar de toekomst is aan de studenten van vandaag en morgen.

Nogmaals, diegenen die naast het bedrijven van wetenschap ook gelovig zijn in welke vorm dan ook, staat zulks uiteraard vrij. Een volkomen persoonlijke zaak. Dit geldt onverkort ook voor de belijdend-ongelovigen. Het hanteren van confessionele uitgangspunten als dwingende grondslagen bij het stellen van regels in het maatschappelijk en wetenschappelijk bestel, fundamentalisme, is verwerpelijk. Daarbij wordt zelfs de zogeheten 'Bevrijdingstheologie' vrijheidsberovend.

Er zijn nogal wat Nederlanders die langs het strand met genoeg tegen een straffe zoute bries optornen. Dat geldt ook voor Ariëns, maar dan in de wetenschap. Het zal de lezer niet ontgaan zijn dat hij zichzelf niet erg serieus neemt. De wetenschap - gewoon met wat lef je (voorondersteld) gezonde verstand gebruiken - was en is nog steeds zijn belangrijkste hobby.

Zoals het inleidende en het afsluitende motto accentueren zijn geloof en wetenschap zo wezenlijk verschillend van aard dat eenheid ervan en zelfs redelijke tegenspraak ertussen uitgesloten zijn. De wetenschapper zal overigens zonder moeite erkennen dat geloof (theologie, transcendentie, etcetera) buiten het bereik van de wetenschap ligt.

'Verschil van mening en tegenspraak tussen de theologen bevorderen de groei van het aantal religies'.

Literatuur

1. Ariëns, E.J. en de Groot, W.M., Affinity and intrinsic activity in the theory of competitive inhibition, *Arch. int. pharmacodyn.* (1954), **99**, 193.
2. Ariëns, E.J., Simonis, A.M. en de Groot, W.M., Affinity and intrinsic activity in the analysis of some forms of dualism in action, *Arch. int. pharmacodyn.* (1955), **100**, 298.
3. Ariëns, E.J., Affinity and intrinsic activity in the theory of competitive inhibition. Part I, *Arch. int. pharmacodyn.* (1954), **99**, 32.
4. Ariëns, E.J. en Simonis, A.M., Affinity and intrinsic-activity in the theory of competitive inhibition. Part II, *Arch. int. pharmacodyn.* (1954), **99**, 175.
5. Van Rossum, J.M., Cumulative dose-response curves. II. Technique of making dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters, *Arch. int. pharmacodyn.* (1963), **143**, 299.
6. Ariëns, E.J. en Simonis, A.M., Autonomic drugs and their receptors, *Arch. int. pharmacodyn.* (1960), **127**, 479.
7. Ariëns, E.J., 'Sympathomimetic drugs and their receptors', in: *Ciba Found. Symp. on 'Adrenergic mechanisms'*, J. and A. Churchill Ltd., London 1960.
8. Koopman, P.C., *Neurotransmitters and their chemical derivatives*, proefschrift Universiteit Nijmegen 1960.
9. Ariëns, E.J., Sterical structure and activity of catecholamines, *Biochem. Pharmacol.*

(1961), **8**, 389.

10. Beld, A.J. en Ariëns, E.J., Stereospecific binding as a tool in attempts to localize and isolate muscarinic receptors. Part II, *Eur. J. of Pharmacol.* (1974), **25**, 203-209.

11. Ariëns, E.J., The structure-activity relationships of beta-adrenergic drugs and beta-adrenergic blocking drugs, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (1967), **139**, 606.

12. Ellenbroek, B.W.J., *Stereoisomerie en biologische aktiviteit*, proefschrift Nijmegen 1964.

13. Ariëns, E.J., 'Doping' - Algemene en farmacologische aspecten, *Katholiek Artsenblad* (1962), **41**, 38.

14. Ariëns, E.J., General and pharmacological aspects of doping, *Proc. Intern. Seminar Univers. Ghent and Brussels*, (1964), May, 27, Pergamon Press.

15. Ariëns, E.J., Receptors: from fiction to fact, *TIPS - inaugural issue* (1979), **1**, 11.

16. Ariëns, E.J. en Simonis, A.M., 'Safer drugs for a safer medicine', in: *Towards better safety of drugs and pharmaceutical products*, Ed. D.D. Breimer, Elsevier/North-Holland Biomedical Press (1980), 3.

17. Ariëns, E.J., Domestication of chemistry by design of safer chemicals; Structure-activity relationships, *Drug Metab. Revs.* (1984), **15**, 425.

18. Aarts, E.M., *Drug-induced stimulation of the glucuronic acid system*, Ph.D. Thesis University Nijmegen 1968.

19. Dewaide, J.H., *Metabolism of xenobiotics*, Ph.D. Thesis University Nijmegen 1971.

20. Henderson, P.Th., *Metabolism of drugs in isolated hepatocytes and proliferating liver tissue*, Ph.D. Thesis University Nijmegen 1971.

21. Ariëns, E.J., Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (1984), **26**, 663.

22. Ariëns, E.J., Wuis, W. en Veringa, E.J., Stereoselectivity of bioactive xenobiotics. *Biochem. Pharmacol.* (1988), **37**, 9.

23. Ariëns, E.J. en Wuis, E.W., Bias in pharmacokinetics and clinical pharmacology, *Clin. Pharmacol. and Ther.* (1987), **42**, 361.

24. Ariëns, E.J., 'Racemic Therapeutics - Problems all along the line', in: *Chirality in Drug Design and Synthesis*, Ed. C. Brown, Publ. Academic Press Ltd (1990), 29.

25. Ariëns, E.J., Racemische therapeutica; problemen wat betreft medische ethiek en registratie, *NTvG* (1990), **134**, 2468.

26. Editorial, FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs, *Chirality* (1992), **4**, 338.

27. Ariëns, E.J., Nonchiral, homochiral and composite chiral drugs, pro and contra, *TIPS* (1992), **13**.

28. Ariëns, E.J., Geneeskunde, het placebo en alternatieve geneeskunst, *Med. Cont.* (1989), **44**, 355.

29. Ariëns, E.J., Mittel, die wirken - Mittel, die helfen, *Pharm. Zeitung* (1989), **134**, 1627.

30. Ariëns, E.J., Homöopathie - eine paranormale Heilweise, in: *Schulwissenschaft Parawissenschaft Pseudowissenschaft*, Ed. Eberlein, G.L., Publ. Wissensch. Verl. Stuttgart, 1991, 83-95.

31. Besluit van 24 december 1991, houdende regelen met betrekking tot homeopathische

farmaceutische produkten, *Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden*, (1992), **48**.

32. Haga T. en anderen, 'Solubilisation, purification, and molecular characterisation of receptors', in: *Receptor biochemistry*, Ed. Hulme, E.C. Oxford University Press, 1990, 13.

33. Vesseur Th., *Een boek zonder liefde*,. Uitgeverij Bezige Bij, Amsterdam 1956.