

Dr. I. L. Bontea

Verdwijnende
kloven

VERDWIJNENDE KLOVEN

REDE

UITGESPROKEN BIJ DE AANVAARDING VAN HET AMBT
VAN GEWOON HOGLERAAR IN DE FARMACOLOGIE
AAN DE MEDISCHE FACULTEIT TE ROTTERDAM
OP WOENSDAG 25 MAART 1970

DOOR

Dr. I. L. BONTA

Zeer gewaardeerde gasten,

Medeleden van onze academische gemeenschap,

Dames en Heren Studenten,

Een benoeming tot hoogleraar van iemand, die in de periode voorafgaande aan zijn benoeming, voornamelijk werkzaam is geweest in de industrie, is niet ongebruikelijk in de technische wetenschappen, doch in de medische farmacologie gebeurt dit nog slechts bij wijze van uitzondering. Nu mij deze eer te beurt is gevallen, wil ik mij, bij de aanvaarding van mijn ambt, onder meer bezig gaan houden met enige aspecten van het speurwerk in de farmacologie, zoals dit in de industrie en zoals dit op de universiteit plaats vindt.

Daarbij zal ik niet zozeer de verschillen tussen beide typen van speurwerk, dan wel de op verheugende wijze groter wordende overeenkomsten benadrukken. Ik hoop daarmee mijn opvatting duidelijk te maken, dat de kloof, die vroeger het universitaire farmacologische speurwerk van het industriële speurwerk scheidde, althans gemeten naar de wijze waarop problemen benaderd worden, steeds smaller wordt.

Aan de universitaire zijde vond men de op logica gebaseerde verfijnde benadering, die zoveel heeft bijgedragen tot verbreding en verdieping van onze kennis, aan de industriële zijde vond men daarentegen een meer of minder efficient empirisme. Waar de universitaire benadering in het verleden veelal slechts langs omwegen en met vertragingen tot betere geneesmiddelen leidde, heeft de industriële benadering, hoe vaak deze ook tot betere geneesmiddelen voerde, soms weinig ruimte tot diepgaand onderzoek gelaten.

Deze kloof, het verschil in benaderingswijze, is in de laatste twee decennia veel smaller geworden en dit heeft in belangrijke mate bijgedragen tot het kleiner worden van een andere kloof, namelijk de onbekendheid met enerzijds de pathofysiologie van bepaalde ziekten, anderzijds met het werkingsmechanisme van farmaca bedoeld ter bestrijding van deze ziekten. De Engelse farmacoloog Gaddum heeft dit eens gekarakteriseerd door zijn opmerking: "Patients may recover in spite of drugs or because of them". Deze door Gaddum geschetste situatie is thans verbeterd dankzij de vorderingen van onder meer de farmacologie, die zich van een wetenschap, die vroeger voornamelijk de niet altijd zo terecht genoemde materia

medica beschreef, ontwikkeld heeft tot een proefondervindelijke wetenschap, die een grote steun kon zijn voor de farmacotherapie. Een wetenschap, die een steeds groeiende bijdrage levert aan het arsenaal van middelen, dat de medicus ter beschikking staat, niet alleen met stoffen, die palliatief werken, doch ook met stoffen, die een causale therapie bewerkstelligen.

Ter ondersteuning van hetgeen Gaddum heeft gezegd is het interessant de verandering van inzicht te volgen, die opgetreden is bij de farmacotherapie van bepaalde shocktoestanden. Gezien het feit dat bij genoemde toestanden de bloeddruk erg laag is, heeft men, nog niet zo lang geleden, vaatvernauwende sympathomimetica, zoals noradrenaline of het eveneens vaatvernauwende werkende peptide angiotensine, toegepast. Onderzoekingen van de laatste jaren hebben echter aangetoond dat een compensatoire vaatvernauwing, met weefselanoxemie als gevolg, een stelselmatig optredend fenomeen is tijdens bepaalde typen van shock. Als bij shock-patiënten, die met vaatvernauwende middelen waren behandeld een verbetering in de algemene toestand optrad, gebeurde dit *niet mede door, maar ondanks* het feit dat zij een farmacon kregen. Uit recente onderzoekingen is namelijk gebleken, dat stoffen, die vaatverwijding kunnen veroorzaken, hetzij door remming van de tot vaatvernauwing leidende sympathische invloeden, hetzij door directe verslapping van de gladde spieren in de vaatwand, de overlevingstijd kunnen verlengen van proefdieren die kunstmatig in een bepaalde shock-toestand zijn gebracht. Deze waarneming leidde tot de steeds meer veld winnende opvatting, dat men genoemde shock-toestanden niet met het vaatvernauwend werkende noradrenaline, maar juist met het vaatverwijdende, immers het de α -adrenerge receptoren blokkerende, phenoxybenzamine zou moeten bestrijden. De inmiddels met succes toegepaste anti-shock werking van phenoxybenzamine kan grotendeels toegeschreven worden aan de door vaatverwijding vermeerderde bloeddorstrooming en de verbeterde zuurstofvoorziening van de weefsels. De toestand van shock-patiënten, die met phenoxybenzamine behandeld zijn, is verbeterd, *niet ondanks, maar mede door* het feit dat ze een farmacon kregen.

Voor de groei van de farmacologie is de ontwikkeling van wetenschappelijke bijeenkomsten op dit gebied ook kenmerkend. Gedurende vele jaren werden farmacologische voordrachten gehouden op fysiologische congressen. In 1961 echter was de tijd er rijp voor om het eerste internationale farmacologische congres te organiseren met een programma, dat vier dagen vulde. De sinds die tijd driejaarlijks georganiseerde soortgelijke bijeenkomsten - met hun honderden sprekers - zijn in de ware zin des woords „sprekende”

symbolen voor het feit, dat de farmacologie een wetenschap is geworden met zijn eigen benaderingswijzen en eigen jargon, een wetenschap, die niet meer onder de voogdij van de fysiologie behoeft te staan. Dat andere disciplines ook een sterke invloed uitoefenden op de ontwikkeling van de farmacologie, is vanzelfsprekend, getuige het feit, dat men niet alleen spreekt van fysiologische farmacologie maar ook van biochemische farmacologie en tegenwoordig zelfs van moleculaire farmacologie.

Dat niet alleen de fysiologie de grondslag vormde voor het fundamenteel wetenschappelijke karakter van de farmacologie, maar dat men van een wederzijdse invloed kan spreken, weerspiegelt zich in onze huidige kennis omtrent de fysiologische prikkeloverbrengende (mediator)stoffen van het zenuwstelsel. De kennis op dit gebied is in belangrijke mate mede te danken aan bevindingen van farmacologen. In dit verband schrijft de farmacoloog Burn, in zijn boek over het autonome zenuwstelsel, dat "progress in some important directions required a combined approach from both subjects" (de farmacologie en de fysiologie). Aanvankelijk was het aantonen, laat staan kwantitatief bepalen, van onder meer fysiologische mediatorstoffen met chemische methoden niet mogelijk. De behoefte aan andere benaderingswijzen heeft ertoe geleid, dat de farmacologie een methodiek ontwikkelde, waarover de reeds eerder genoemde Gaddum gezegd heeft: „De farmacoloog was een manusje van alles, veelvuldig gebruik makend van de methoden der fysiologie, biochemie, pathologie, microbiologie en statistiek, maar hij ontwikkelde een eigen methodiek en dat was de methode van de biologische activiteitsbepaling". Hierbij zij ook vermeld, dat de ontdekking van fysiologische mediatorstoffen door farmacologen niet alleen geleid heeft tot vermeerdering van onze kennis omtrent de normale functie van het autonome zenuwstelsel, doch ook resulteerde in op fysiologische basis werkende en therapeutisch bruikbare geneesmiddelen.

Het toepassen van β -adrenerge receptoren blokkerende stoffen bij bepaalde hartziekten en de recent ontwikkelde, vrijwel selectief op de bronchi werkende β -adrenerge stimulant salbutamol, bruikbaar voor de verlichting van asthmaalasten, zijn er maar enkele voorbeelden van. Het zij benadrukt, dat de ontwikkeling van de laatstgenoemde geneesmiddelen niet begon met het screenen van een willekeurige reeks stoffen, maar juist door gerichte research, in zowel universitaire als industriële laboratoria, tot stand kwam.

De fysiologische functie van de door farmacologen ontdekte mediator-

stoffen zoals acetylcholine en noradrenaline is tegenwoordig voor een belangrijk deel bekend. De naam mediatorstof, of het equivalent daarvan, transmitter, geeft aan, dat deze stoffen een functie hebben bij het overbruggen van de kloof, die de zenuw van de receptor scheidt. Farmacologisch speurwerk heeft echter ook geleid tot het vinden van andere lichaamseigen stoffen zoals bijvoorbeeld histamine, serotonine, angiotensine en bradykinine waarvan de rol als mediatorstof in het geheel nog niet vaststaat. In de van 1965 daterende 3e uitgave van Goodman & Gilman's handboek schreef de farmacoloog Douglas over deze stoffen dat, naar aanleiding van Pirandello's toneelstuk getiteld „Zes personages op zoek naar een auteur”, het hoofdstuk, waarin deze stoffen behandeld zijn, genoemd zou kunnen worden: „Een aantal stoffen op zoek naar een functie”.

Onze kennis betreffende deze en soortgelijke stoffen is zeker niet gering. Van de genoemde stoffen kennen wij de structuur en weet men hoe ze synthetisch te maken. Over hun werking, als ze aan proefdier of mens toegediend worden, is ook veel bekend en van een aantal beginnen wij de plaats van opslag, de wijze van afgifte en het metabolisme te kennen. In een aantal gevallen hebben wij ook een vermoeden van de pathologische condities, die door een verhoogde produktie, afgifte of abnormaal metabolisme van deze stoffen gekenmerkt zijn. Bij bepaalde allergische condities bijvoorbeeld komt een te grote hoeveelheid histamine vrij. Een ander voorbeeld is het carcinoïd, een darmtumor die gekenmerkt is door een hoog gehalte aan serotonine en waarbij de patiënten bovendien een hoge bradykinine-spiegel hebben. De normale fysiologische functie van deze stoffen is tot nu toe echter onbekend gebleven. Het speurwerk van chemicus en farmacoloog leidde tot synthetische stoffen, die de werking van sommige der bovengenoemde lichaamseigen stoffen kunnen tegengaan, teneinde ziekten te bestrijden, die door een teveel van deze stoffen gekenmerkt zijn. Begrijpelijk is, dat menige door overproduktie van histamine gekenmerkte, allergische conditie met succes behandeld kan worden door toediening van antihistaminica. Veel minder begrijpelijk is echter de situatie met de anti-serotonine-stoffen. Zulke stoffen hebben in de laatste jaren hun nut bewezen bij de behandeling van migraine, waarbij de huidvaten van bepaalde schedelgebieden in een toestand van abnormale verwijding zijn en waarbij het dominerende symptoom eenzijdige hoofdpijn is. Een aantal onderzoekers zal echter tweezijdige hoofdpijn krijgen bij het oplossen van het probleem *waarom* eigenlijk antiserotonine-stoffen bruikbaar zijn bij aan migraine lijdende patiënten, bij wie tot nu toe noch een overproduktie van serotonine, noch een overgevoeligheid van de genoemde vaten ten opzichte van normale

hoeveelheden serotonine met zekerheid vastgesteld is. Uit eigen ervaring weet ik, dat de farmaceutische industrie zich niet beperkt tot het vinden van een nieuwe antiserotoninestof om deze tot klinische bruikbaarheid te ontwikkelen en op de markt te brengen, doch ook zijn farmacologen aanmoedigt het werkingsmechanisme van zulke stoffen diepgaand te onderzoeken en geavanceerde methoden te ontwikkelen teneinde onze kennis van de farmacologie van migraine te verdiepen. Dit geeft mij een argument ter ondersteuning van mijn mening, dat de kloof tussen de universitaire en industriële beoefening van de farmacologie steeds smaller wordt.

Het vinden van biologisch in hoge mate werkzame lichaamseigen stoffen door farmacologen is zeker nog niet tot een einde gekomen, getuige de recente en in vakkringen belangrijk geachte, waarneming van de Engelse farmacoloog Vane, dat bradykinine, een peptide dat tijdens bepaalde inflammatoire en anaphylactische condities van het organisme vrijkomt, op zijn beurt het vrijkomen van weer een ander stof bewerkstelligen kan. Deze stof, waarvan de chemische structuur nog onbekend is, werd naar de waargenomen werking „rabbit-aorta contracting substance” genoemd. Deze waarneming is met behulp van een door Gaddum en Vane verfijnde versie van de alom bekende geïsoleerde orgaanmethode van Rudolf Magnus gedaan. Hieruit blijkt, dat een vernuftig gebruik van relatief simpele methoden, gepaard gaande met een goed waarnemingsvermogen en een originele denkwijze, zelfs in onze tijd van ingewikkelde electronica en computers tot belangrijke nieuwe farmacologische vondsten kan leiden. Het zij verre van mij het voorgaande als argument te gebruiken tegen de toepassing van moderne technische apparatuur. Wél geeft het mij de kans U attent te maken op het tegenwoordig alom dreigende gevaar van het overmatig toepassen van steeds ingewikkelder wordende technische middelen, waardoor de farmacoloog de techniek zelf belangrijker kan gaan vinden dan het doel, waarvoor hij de techniek gebruiken wil. Principieel belangrijke originele waarnemingen komen vaak tot stand door middel van proefopstellingen, waarbij de functie van het biologische object en zijn veranderingen onder invloed van farmaca door middel van relatief eenvoudige registratie-apparatuur, te volgen is. In dit opzicht wil ik de in 1962 geschreven woorden van Selye gaarne tot de mijne maken: „..... complex machinery threatens to kill the art of observation by our natural senses Some of the most fundamental discoveries in medicine have been and still are being made by people who use no complex machinery, but only their intuitive feeling for the way nature works and a keen eye for what she camouflages”. Het uitwerken van fijne en vaak zeer belangrijke details eist wel degelijk

het gebruik van een ingewikkeld technisch instrumentarium, maar daarbij mag de farmacoloog niet in de situatie komen van de „Zauberlehrling“ van Goethe, die eerder slaaf dan meester van zijn werktuig werd.

Ik heb er al op gewezen dat een diepgaande kennis van de normale fysiologie, zoals bijvoorbeeld die van het autonome zenuwstelsel, van grote betekenis is geweest bij het ontwikkelen van een aantal bruikbare geneesmiddelen. Er zijn echter bepaalde groepen van farmaca waarvan de effecten van therapeutische doses, bij een in fysiologisch normale toestand verkerend organisme niet aantoonbaar zijn. Bij de bestudering van zulke farmaca voelt de farmacoloog zich veelal genoodzaakt om bij proefdieren kunstmatig toestanden op te wekken, die op pathologische condities bij de mens lijken. De fenomenologische analogie van zulke „ziektomodellen“ is soms oppervlakkig, maar vaak ligt er een redelijke pathofysiologische analogie aan ten grondslag. Selye zegt hierover: „One of the most useful techniques for basic research in medicine is the *experimental model of a disease* ... which simulates a spontaneous malady. Therefore these models are ideal test objects for potentially curative drugs and for the analysis of disease-producing mechanisms“. Ter illustratie van dit citaat zal ik een aantal voorbeelden aanhalen ontleend aan een gebied van onderzoek, dat de laatste jaren in mijn belangstelling heeft gestaan.

Ontstekingsremmende farmaca, die veelal gebruikt worden bij de behandeling van reumatische aandoeningen, behoren ook tot de groep van stoffen, die bij normale proefdieren in niet-toxische doses geen of althans met de huidige methoden, geen waarneembare effecten hebben. Bij proefdieren opgewekte ontstekingsmodellen zijn daarom van groot belang bij de bestudering van ontstekingsremmende farmaca. Een aantal van de thans bekende experimentele ontstekingsmodellen zijn in eerste instantie niet door experimentele pathologen, maar juist door farmacologen ontwikkeld en ook industriële farmacologen hebben de laatste jaren in niet onaanzienlijke mate bijgedragen tot een beter inzicht, niet slechts in de werkingsmechanismen van de ontstekingsremmende farmaca maar ook in de pathologische achtergronden van de ontsteking zelf. Hierbij was de gedachtengang, dat een onderzoek naar de aard en oorzaak van de ziekte een weg kan banen, welke tot causaal werkende farmaca leidt. Aangezien de ontsteking geen stationaire toestand is, maar uit een serie van aan elkaar gekoppelde pathofysiologische veranderingen bestaat, hebben de farmacologen zich veel moeite getroost om al deze processen afzonderlijk bij dierexperimentele modellen te bestuderen. Door veler inspanning weten wij nu met grote waarschijnlijkheid

dat, althans tijdens de acute fase van de ontsteking, een verandering in de haarvaatdoorlaatbaarheid een grote rol speelt. Eén van de daarbij betrokken pathofysiologische gebeurtenissen is bijvoorbeeld de activering van bepaalde eiwitsplitsende enzymssystemen. Door activering van zulke eiwitsplitsende enzymen bij ontstekingen komen er abnormale hoeveelheden bradykinine - of althans daarmee verwante peptiden - vrij, die in staat zijn de doorlaatbaarheid van de haarvaten te verhogen. Slechts de voortzetting van de op vele farmacologische afdelingen, waaronder een aantal industriële laboratoria, lopende onderzoekingen, zal een antwoord kunnen geven op de vraag hoe dit ingewikkelde systeem door farmaca beïnvloed kan worden.

Het farmacologisch onderzoek van ontstekingen blijkt ook in andere opzichten een boeiend gebied te zijn. De nog niet zo lang geleden gedane waarneming, dat extracten gemaakt van geïrriteerd weefsel in staat zijn om bepaalde experimenteel opgewekte ontstekingsprocessen bij proefdieren te remmen is hier een voorbeeld van. Er zijn thans aanwijzingen, dat het organisme een stof produceert en opslaat, die in staat is om ontstekingen te remmen. Aangezien, volgens de huidige kennis, het actieve bestanddeel van dit anti-inflammatoir weefselextract naar alle waarschijnlijkheid een eiwitachtige stof is, zal de weg om deze in enigszins zuivere vorm te brengen en de eigenschappen daarvan te onderzoeken nog heel lang zijn. Een eventuele therapeutische toepassing is op zijn minst onzeker. Een dergelijk onderzoek tot een goed einde te brengen is een ware uitdaging voor een universitair farmacologisch laboratorium, maar kan nauwelijks aantrekkelijk zijn voor de farmaceutische industrie, die - hoe fundamenteel zijn methodologische aanpak ook moge zijn - uiteindelijk ingesteld is op het vinden van een in de therapie bruikbaar farmacon.

Het farmacologisch onderzoek van de permeabiliteit van de vaten is echter niet beperkt tot het onderzoek van ontstekingsremmende farmaca. Het is reeds lang bekend, dat sommige haemorrhagische diathesen bij de mens gunstig beïnvloed worden door toediening van oestrogene steroïden. Echter was de sterk feminiserende werking van oestrogenen een ongewenste bijwerking. Toen een aantal jaren geleden bleek, dat een wateroplosbaar derivaat van oestriol vele malen minder feminiserend werkte dan oestradiol en capillaire bloedingen bij de mens gunstig kon beïnvloeden, is het duidelijk geworden, dat deze twee effecten, namelijk een vaatwand beschermend effect en een feminiserend effect niet noodzakelijkerwijze met elkaar verbonden zijn.

Tijdens de bestudering van het vaatwand beschermend mechanisme van oestrogenen is een nieuw dierexperimenteel model ontwikkeld, dat geschikt lijkt te zijn voor het onderzoek van stoffen, die capillaire bloedingen kunnen tegengaan. Gebleken is immers, dat bepaalde slangengiften, onder meer cobragift, lokaal toegediend op het longoppervlak van proefdieren, bloedingen veroorzaken als gevolg van de beschadiging van het microcirculatoire systeem en dat het genoemde wateroplosbare oestriolderivaat de door cobragift teweeg gebrachte bloedingen kan tegengaan. Een aantal andere stoffen, die ook een anti-inflammatoir effect hebben zoals bijvoorbeeld corticosteroiden, bleken niet in staat te zijn de genoemde bloedingen tegen te gaan. Ik wil U de argumenten besparen, die tot de conclusie leidden, dat dit effect van de oestrogenen naar alle waarschijnlijkheid een rechtstreekse werking op de vaatwand en geen beïnvloeding van het bloedstollingsmechanisme is. Wel zult U zich afvragen waarom juist slangengiften voor dit onderzoek gebruikt worden. Slangengiften zijn immers gecompliceerde mengsels van enzymatische en niet-enzymatische stoffen, waaronder een aantal die biomembranen kunnen aantasten. Het is echter gebleken, dat de specifiek door oestrogenen geremde bloeding veroorzaakt wordt door een peptide-achtige stof, die slechts in het gift van de cobraslang voorkomt, maar niet in een ander, eveneens bloedingenopwekkend, slangengift afkomstig van de mocassinslang, aanwezig is. Er zijn aanwijzingen, dat het bloedingen veroorzakende peptide van het cobragift mogelijk verwant, zo niet identiek is met de Direct Lytische Factor, gevonden door de sinds lange tijd in Tel Aviv werkende, van Nederlandse afkomst zijnde, André de Vries.

De ontdekker van bradykinine, de Braziliaanse farmacoloog Rocha e Silva heeft een keer gezegd: "Speculation is the civil right of anyone presenting papers to symposia". Ik meen, dat speculatie ook een recht is van degene, die een oratie houdt. Gebruikmakende van dit recht, veroorloof ik mij om een kleine bespiegeling over de vaatwand te houden, een speculatie, waarvoor de grondslag gelegd is tijdens de stimulerende gesprekken met Overbeek in mijn periode bij de industrie. Het pleit voor de ware onderzoekersgeest van Overbeek, dat hij, zijn *in extremis* gaande afschuw voor giftige slangen in bedwang houdende, altijd met groot enthousiasme over dit onderwerp met mij discuteerde.

Oestrogenen zijn reeds lang in gebruik, niet alleen ter bestrijding van capillaire bloedingen, maar ook bij de preventie van andere vaatafwijkingen, zoals bijvoorbeeld atherosclerose. Ongetwijfeld zal het bloedcholesterolverlagend effect van oestrogenen in niet onbelangrijke mate hiertoe bij-

dragen. Een andere factor, tot nu toe minder onderzocht, is mogelijk het beschermende effect van de oestrogenen op de vaatwand zelf. De afzetting van cholesterol gebeurt bij voorkeur op die plaatsen van de vaatwand, welke door een voorafgaande locale noxa reeds niet meer intact zijn. Gezien het feit, dat de door het cobragif opgewekte microcirculatoire lesies tegen te gaan zijn door oestrogenen, die bij de preventie van atherosclerose niet helemaal zonder succes bleken te zijn, lijkt het mij dat een voortzetting van dit onderzoek de mogelijkheid biedt om tot een beter inzicht omtrent het op de vaatwand gerichte anti-atherosclerotische mechanisme van oestrogenen te komen. Van betekenis hierbij is, dat volgens gegevens van onder meer Shiff en Burn de oestrogenen de aanmaak van bepaalde substanties (mogelijk de zure mucopolysacchariden) in het perivasculaire bindweefsel kunnen verhogen. Deze intercellulaire substanties spelen misschien een niet onbetekende rol bij de handhaving van de vaatintegriteit. Al eerder vermeldde ik, dat veranderingen in de vaatdoorlaatbaarheid een pathogenetische rol spelen bij de acute fase van inflammatoire aandoeningen en zo ziet U hoe in de speculaties van een farmacoloog ontstekingsremmende- en anti-atherosclerose farmaca aan elkaar gekoppeld worden. Of deze bespiegeling de waarde heeft, die ik daaraan hecht, zullen slechts toekomstige experimenten kunnen leren.

Hoewel de doelstellingen van de industriële farmacologie anders kunnen zijn dan die van een universiteitslaboratorium, waar pragmatisme nooit de boventoon mag voeren, heb ik gepoogd U aan de hand van enkele voorbeelden duidelijk te maken dat de aanpak van problemen tegenwoordig minder verschillend is in de twee typen van organisaties dan dit in het verleden was. En als de industrie, zelfs nu nog, de, door sommige universiteitsfarmacologen met enige minachting beschouwde, "random-screening" toepast dan doet zij dat bewust noodgedwongen, daar er nog gebieden in de farmacologie zijn, waar de kloof tussen de rationeel fundamentele aanpak en het vinden van betere geneesmiddelen nog niet gemakkelijk te overbruggen is. Dat thans de farmaceutische industrie een farmacoloog heeft geleverd om onderwijs en onderzoek te leiden in een universiteitslaboratorium, beschouw ik als een situatie, die bij uitstek geschikt is om werk te doen, dat bijdraagt tot het verder versmallen van de kloof. Om tijdens dit werk de traditionele hoge kwaliteit van de Nederlandse universitaire farmacologische laboratoria voort te zetten is voor mij een eervolle taak. In het bijzonder wil ik mij dan tot U, leden van onze faculteit, richten en verklaren dat ik mijn krachten niet zal sparen om deze taak te vervullen.

Studenten kunnen soms een gevoel van teleurstelling hebben, wanneer tijdens het onderwijs in de farmacologie de nadruk op het werkingsmechanisme van farmaca, doch niet op een opsomming van eigenschappen van de in de praktijk gebruikte preparaten wordt gelegd. Ik doe dit, *Dames en Heren Studenten*, met doelbewuste opzet, teneinde U een denkwijze mee te geven, die als grondslag kan dienen om toekomstige ontwikkelingen in de farmacologie te kunnen volgen en niet slechts een pakket van feitenkennis, dat met het tegenwoordig zo veelvuldig verschijnen van nieuwe geneesmiddelen, zijn waarde in korte tijd kan verliezen. Door U farmacologische begrippen mee te geven, hoop ik een bijdrage te leveren aan de vorming van een artsengeneratie, die niet slechts een preparaat van de vele beschikbare aan de patiënt voorschrijft, maar ook het waarom van zijn keuze zal kennen. Hiermede zal ook de kloof, die aanwezig is tussen de bevindingen van de farmacologie en de toepassing daarvan in de praktische geneeskunde smaller worden gemaakt en dit proces te bevorderen beschouw ik als een belangrijke doelstelling van mijn onderwijsstaak.

Dat een farmacoloog zich soms genoodzaakt ziet om niet slechts met synaptische kloven van het autonome zenuwstelsel, maar zich ook met kloven van andere aard bezig te houden, moge U nu wel duidelijk geworden zijn.

Een oratie niet met traditiegetrouwe persoonlijke toespraken te beëindigen, is in deze faculteit een begin van traditie geworden. Mijn motivering om deze, weliswaar jonge traditie eens te doorbreken, zult U, naar ik hoop, uit de dankbetuigingen begrijpen.

Hooggeachte Tausk,

Toen ik 13 jaar geleden naar dit land kwam, ben ik onder de indruk van mijn eerste ontmoeting met U, terecht gekomen in een researchorganisatie, waarvan het klimaat - toen nog onder Uw leiding - zodanig was dat mij, mede daardoor, het bereiken van dit hoogtepunt mogelijk is geworden. U hebt in een periode van mijn leven, toen ik het zo zeer nodig had, mij zonder aarzeling de helpende hand toegestoken. Uw brede en ethisch-wetenschappelijke opvattingen, die ik door gesprekken met U mocht ervaren, blijven steeds een inspirerend voorbeeld voor mij. Dat ik mijn dankbaarheid jegens U tijdens deze plechtigheid mag uiten acht ik een bijzonder voorrecht.

Waarde Overbeek en Szpilfogel,

Als het gunstige beeld, dat ik over de research in de farmaceutische industrie geschetst heb, een soms optimistische vertekening van de gemiddelde werkelijkheid was, dan vloeit dit voort uit de leiding en richtlijnen die ik van jullie beiden gedurende vele jaren heb gekregen. Je bent, Bob Overbeek, niet slechts mijn directe chef maar ook een oudere vriend en boven alles mijn leermeester geweest. Ik neem de vrijheid om te mogen stellen, dat via de geestelijke verbondenheid aan jou, ik mij voel als een zijtak aan de stamboom van farmacologen, die met *Laqueur* zijn groei is begonnen en met *S. E. de Jongh* en zijn leerlingen tot volle wasdom kwam.

Het is hier de plaats om mijn erkentelijkheid te betuigen voor de inspirerende wijze waarop mijn collegae *Noach* en *De Wied* mijn ontwikkeling in de farmacologie gestimuleerd hebben.

Bijzondere dank ben ik verschuldigd aan jou, *Cor de Vos*. Je bent gedurende 12½ jaar mijn naaste medewerker geweest en veelvuldig mocht ik een nieuwe waarneming, het moment dat het kostbaarste is voor iedere onderzoeker, met jou samen en mede door je produktieve krachtsinspanning beleven. Wees ervan overtuigd, dat ik dit niet licht zal vergeten.

Ik voel mij gedrongen om U, oud-medewerkers, leden van de farmacologische afdeling van Organon, van deze plaats toe te spreken. Mede door de familiegeest van Uw gemeenschap is de afdeling zovele jaren mijn tweede thuis geweest. Meer dan dit, uw enthousiaste werk heeft in niet onaanzienlijke mate tot mijn eervolle benoeming bijgedragen. In het laatste verband kan ik de voor mij zo veel betekende samenwerking met mijn twee Organon vrienden in het buitenland, de farmacologen *Buckett* en *Vargaftig*, niet ongememoreerd laten.

Dat jij, *John de Vries*, behalve mijn Nederlandse woordenschat vergroot, ook de taalkundige correctie van mijn rede op je genomen hebt, wil ik hier niet onvermeld laten.

Als ik van U, nieuwe medewerkers, dezelfde mate van steun zal krijgen, die ik in het verleden van mijn oud-medewerkers mocht ontvangen, en U gaf al onmiskenbare tekenen, dat U mij de zo nodige steun niet zult onthouden, dan kan ik de toekomst met alle moeilijkheden, die ongetwijfeld niet zullen uitblijven, onbevreesd tegemoet zien.

Ik heb gezegd.

