

HOOFDARTIKELEN



HET AANDEEL VAN NEDERLAND IN DE VOORUITGANG DER GENEESKUNDIGE WETENSCHAP VAN 1900 TOT 1950

PHARMACOLOGIE EN ENDOCRINOLOGIE

DOOR PROF. DR. J. H. GAARENSTROOM, TE GRONINGEN

„De dageraad der moderne farmacologie” zo noemde VAN LEERSUM een beschouwing van vergelijkbare strekking als deze, gepubliceerd in dit *Tijdschrift* in 1907. Hij zet daarin uiteen, hoe de geneeskunde, in het bijzonder wel de pharmacotherapie, zich in de 19e eeuw losmaakte van de mystiek, de deductieve methode verwisselde voor de inductieve, ophield een „kunst” te zijn en begon een „kunde” — dat wil zeggen een wetenschap — te worden. Vooral BUCHHEIM was het naar zijn mening, die met zijn *Lehrbuch der Arzneimittellehre*, uitgekomen in 1856, deze nieuwe phase inleidde. Meer nog door de indeling en werkwijze dan door feiten, werd hierin de grondslag gelegd voor een farmacologie, zoals wij die heden ten dage kennen. Anderen volgden en zo was aan het begin van deze eeuw een basis geschapen, die, mede gezien de ontwikkeling van verwante vakken, de kiem van een grote vlucht in zich droeg. Hoe groot deze vlucht inderdaad is geweest zal ieder, die de tegenwoordige artsennijmiddelensoort overziet, duidelijk zijn. Mijn taak is het de plaats aan te geven, die Nederland in deze ontwikkeling heeft gehad.

Hoewel reeds vroeger bij sommigen een zekere voorkeur voor farmacologische problemen stellig aanwezig was — men zij b.v. herinnerd aan de bekende, ook in boekvorm uitgegeven colleges over pharmacotherapie van STOKVIS — bestond in 1900 in Nederland nog geen systematische beoefening van de farmacologie. De eerste hoogleraar in dit vak, VAN LEERSUM, werd te Leiden benoemd in 1907, MAGNUS te Utrecht aanvaardde zijn taak in 1908, LAQUEUR in Amsterdam volgde in 1920, de BOER te Groningen pas in 1929.

Als belangrijk grondlegger van de Nederlandse farmacologie moet men MAGNUS beschouwen. Hij voerde de verschillende, nu reeds classieke, doch destijds nieuwe technieken in, die de basis van elk farmacologisch onderzoek vormen, zoals de meting van de invloed van stoffen op bloeddruk, ademhaling, hartactie, en zo voort. Hij ontwierp zelf de eenvoudige, doch zeer doeltreffende methode om de werking van stoffen op de geïsoleerde darm van proefdieren te onderzoeken, die nu nog over de gehele wereld wordt toegepast. In vele andere opzichten had het onderzoek op het geïsoleerde orgaan zijn belangstelling; bekend is ook de opstelling voor experimenten met doorstroomde longen.

Bijna alle der in die tijd reeds bekende groepen pharmaca, wer-

den in het Utrechtse laboratorium onderzocht. Met de „geïsoleerde darmtechniek” en daarnaast het onderzoek in vivo van de darmbewegingen met behulp van het röntgenschermbild, werd de werking van tal van stoffen — laxantia, obstipantia, autonome stoffen, enz. — op de werking van de darm bestudeerd. In het bijzonder trachtte men ook de betekenis van het in de darmwand aanwezige zenuwweefsel voor de werking dezer producten vast te leggen. Zeer aantrekkelijk zijn de studies met LE HEUX, die er toe leidden het choline als hormoon van de darmbeweging te beschouwen. Behalve, dat men de werking van choline onderzocht, werd het *gehalte* in de darmwand onder verschillende omstandigheden bepaald. Uit het effect op de darm van een aantal producten, die men zou kunnen beschouwen als tussenstadia bij een synthese in vivo van choline, werden speculaties over de werkelijke gang van zaken bij deze synthese opgebouwd. Enige foutieve premissen ten spijt moet men dit onderzoek mede als de grondslag beschouwen, waarop later de theorie van de hormonale prikkeloverdracht in het autonome zenuwstelsel zich heeft kunnen ontwikkelen.

De grootste bekendheid heeft MAGNUS, tezamen met DE KLEYN, verkregen door het werk over het gecompliceerde reflex-mechanisme, dat de lichaamshouding bepaalt. Gebaseerd op tal van proefnemingen werd tenslotte een systeem opgebouwd, dat het inzicht in de physiologie van houding en beweging in belangrijke mate heeft verruimd. Pharmaca namen in deze onderzoekingen slechts een secundaire plaats in.

De school van MAGNUS was internationaal vermaard. Naast vele Nederlandse onderzoekers hebben talrijke buitenlanders korte of langere tijd in zijn laboratorium gewerkt. De grote wetenschappelijke activiteit blijkt uit de ongeveer 300 publicaties, die gedurende MAGNUS' 18-jarig bewind het licht zagen. Bovendien heeft hij de Nederlandse medische wereld aan zich verplicht door zijn onderwijs in de farmacologie. Hij ontwierp een practicum voor studenten, dat, met slechts bescheiden veranderingen, nog heden ten dage aan alle Nederlandse universiteiten wordt gegeven. Een grote charme ging volgens zijn tijdgenoten uit van zijn persoonlijkheid. Sir HENRY DALE schreef in een necrologie: „no printed record can recall the impression of intellectual eagerness and vigour which one received while he spoke, in watching the play of his mobile features and the kindness and humour which twinkled in his blue eyes”.

Het spreekt wel haast vanzelf, dat na de dood van MAGNUS in 1927 — hij werd slechts 54 jaar — zijn leerlingen de arbeid voortzetten langs de lijnen door hun leermeester altijd gevolgd. BIJLSMA kreeg de leiding van het pas na de dood van MAGNUS geopende, door de ROCKEFELLER Foundation geschonken laboratorium. Er wordt weer slechts een greep — gelijk overal in dit artikel — gedaan uit het vele, dat in dit instituut sedert 1927 tot stand kwam.

Proeven over de werking van stoffen op het geïsoleerde hart, die reeds onder MAGNUS plaats vonden, kwamen onder BIJLSMA tot verdere ontplooiing. Vooral VAN DONGEN analyseerde de werking van een groot aantal pharmaca op het fibrilleren van het hart en

hij trachtte ook het wezen van dit verschijnsel zelf te benaderen. Een bij geen der Nederlandse pharmacologen ontbrekende voorliefde voor problemen, die op de grens van pharmacologie en physiologie liggen, blijkt uit de belangwekkende studies over de betekenis van het pericard voor de dynamiek van het hart. Behalve LE HEUX nam in latere jaren ook NELEMANS hieraan deel. De laatste verdiepte zich, ter staving van zijn opvattingen over de werking van producten, die ontstaan aan de uiteinden der autonome zenuwen, ook in anatomische problemen. Verder verdient, vooral omdat dit gebied voor pharmacologisch onderzoek zo moeilijk toegankelijk is, het werk van ERNST over hoestmiddelen waardering.

Behalve op andere onderwerpen, waarvan nog de proeven over de invloed van stoffen op de waterhuishouding dienen te worden genoemd, was de belangstelling van BIJLSMA verder gericht op de toxicologie. Hiervan getuigt onder andere het bekende leerboek der toxicologie, geschreven tezamen met VAN ITALLIE.

Van geheel andere aard is de plaats, die LAQUEUR in de Nederlandse pharmacologie van de eerste helft dezer eeuw heeft ingenomen. MAGNUS was in zoverre nog de vertegenwoordiger van een oudere richting, dat hij in de eerste plaats zijn taak zag in het onderzoek naar de werkzaamheid van reeds bekende pharmaca. De neiging tot orde scheppen in de chaos van verdichtsel en waarheid betreffende de werking der geneesmiddelen, door zijn tijdgenoten en masse ter hand genomen, zat ook hem in het bloed. LAQUEUR zag nog andere mogelijkheden voor de moderne pharmacologie, namelijk het op grote schaal scheppen van nieuwe geneesmiddelen; nieuw zowel wat de stof zelf betreft, als ook de aard van de werking. Eén gebied was het, dat zich destijds tot dit doel in bijzondere mate leende, namelijk de hormonologie, en daarop heeft hij zich dan ook gedurende het grootste deel van zijn leven bewogen. Hij had een zeldzaam talent om wegen te zien, mogelijkheden te scheppen en deze in daden om te zetten, welke leidden van het stadium, waarin men vaag het bestaan van een hormoon beseftte, tot dat, waarbij het flesje met de zuivere stof voor hem op tafel stond en de voornaamste eigenschappen er van bekend waren.

In het laboratorium van LAQUEUR bereidde men het eerste Europese insuline-paraat en had men een groot aandeel in de chemische zuivering en identificatie van deze stof. Een gelijksoortige activiteit werd ontwikkeld ten opzichte van het „vrouwelijke” hormoon, door LAQUEUR „menformon” genoemd, doch later onder internationale auspiciën herdoopt in „oestron”. Hoewel de bereiding van het kristallijne product op andere naam staat, is het waarschijnlijk in het Amsterdamse laboratorium het eerst in deze toestand verkregen. Zijn wereldnaam ontleende LAQUEUR vooral aan de — in zijn laboratorium het eerst gelukte — isolering van het mannelijk hormoon, testosteron, uit testis-materiaal.

Was het vooral het talent van chemici, zoals DINGEMANSE en DAVID, die deze resultaten mede mogelijk maakten, het onderzoek van de physiologische en pharmacologische eigenschappen

der betrokken stoffen was voorbehouden aan een andere reeks medewerkers, waarvan GREVENSTUK, DE JONGH en later FREUD moeten worden genoemd. GREVENSTUK onderzocht vooral de werking van insuline in de eerste tijd van de ontdekking ervan. De anderen waren op velerlei gebied werkzaam, waarvan er hier slechts twee kunnen worden genoemd. De analyse van de z.g. antimasculine werking van oestron, die op een remming van de productie van gonadotroop hormoon bleek te berusten, heeft veel geleerd over de wisselwerking, die er tussen de hypofyse en andere endocrine klieren bestaat. De zeer uitvoerige studie over een andere (paradox genoemde) werking van vrouwelijk hormoon bij mannelijke dieren heeft niet alleen doen zien, dat dit geslachtshormoon voor beide geslachten van betekenis is, maar ook de grondslag gelegd voor een ingenieuze, zij het misschien niet geheel juiste theorie over de prostaathypertrophie.

Het vele werk over de stofwisseling der hormonen vond zijn hoogtepunt vooral in de bestudering van de uitscheiding der zogenaamde 17-ketosteroiden in de urine.

In de tijd van zijn grootste bloei herbergde het laboratorium tussen de 70 en 80 medewerkers, waaronder een derde deel academisch gevormden. In 1940 was het aantal publicaties reeds gestegen tot 600. Zelden zal enige instelling voor wetenschappelijk onderzoek zo vruchtbaar zijn geweest als het Amsterdamse laboratorium onder leiding van LAQUEUR.

In 1935 werd DE JONGH, die naast LAQUEUR in grote mate zijn stempel op de Amsterdamse school drukte, tot hoogleraar te Leiden benoemd. In de eerste tijd werd hier door OVERBEEK en QUERIDO op verschillende gronden het bestaan van een hypophysair hormoon, dat de bloedafbraak zou regelen, gepostuleerd en werd de werking hiervan uitvoerig geanalyseerd. Een nieuwe richting werd ingeslagen door het werk tezamen met GAILLARD over de invloed van stoffen op weefselcultures. Sommige onderwerpen werden, min of meer zelfstandig van elkaar, zowel te Leiden als te Amsterdam bewerkt. Te Leiden ging men (DE JONGH, GAARENSTROOM, PAESI) vooral belangstellen in het complex van hormonale werkingen, dat de geslachtsfunctie bij vrouwelijke en mannelijke individuen beheerst. Ongeveer te zelfder tijd ontwikkelde ook FREUD te Amsterdam zijn zeer oorspronkelijke denkbeelden op dit gebied. Helaas hebben de oorlogsomstandigheden en zijn overlijden op betrekkelijk jonge leeftijd in 1948, het FREUD onmogelijk gemaakt dit werk tot de zo verdiende volle ontplooiing te brengen. Een ander belangrijk probleem, dat beide laboratoria gedurende jaren heeft bezig gehouden, is de isolering en het onderzoek naar de werkzaamheid van het uit de hypofyse afkomstige groeihormoon.

De school van DE BOER in Groningen had zijn belangstelling voornamelijk gericht op de farmacologie van de stoffen, die een werking op het hart uitoefenen, zoals kinine en daarmee verwante producten, strophanthine, scillareen, enz.

Verscheiden Nederlandse farmacologen hebben bij tijd en wijle hun aandacht geschonken aan de algemene grondslagen van

de door hen beoefende tak van wetenschap. Het verband tussen dosis en werking, de problemen van de biologische ijking, de interindividuele verschillen in gevoeligheid, de samenwerking tussen gelijktijdig met elkaar toegediende geneesmiddelen, zijn alle het onderwerp geweest van een of meer studies, waarbij veelal ook het experiment was ingeschakeld. In het bijzonder voelde STORM VAN LEEUWEN zich tot deze materie aangetrokken. Naast ander pharmacologisch werk verrichtte hij in de tijd, dat hij aan het laboratorium van MAGNUS was verbonden, een aantal proeven op dit gebied. Na zijn benoeming tot hoogleraar te Leiden in 1920 heeft hij, voortbouwend op het begrip: gevoeligheid, zich tot aan zijn dood in 1933, bijna uitsluitend bezig gehouden met problemen de allergie betreffende. Zijn arbeid tezamen met een aantal medewerkers, waarvan VAN NIEKERK dient te worden genoemd, heeft in het binnen- en buitenland grote waardering geoogst. Het ligt ten dele te zeer buiten het terrein der eigenlijke pharmacologie om er hier dieper op in te gaan. Ook DE JONGH heeft een voorkeur voor de algemene pharmacologie. Kort geleden heeft hij in een voordracht zijn denkbeelden betreffende het optimale doseren van geneesmiddelen weergegeven.

Gelijksoortige arbeid als die van LAQUEUR op het gebied der hormonen, is door JANSEN en medewerkers verricht wat betreft de vitamines. In de gehele wereld bekend is de isolering van vitamine B₁ door JANSEN en DONATH in 1926. Ook door anderen in Nederland (GRIJNS, WOLFF, EVERSE, VAN NIEKERK, VAN EEKELN, ENGEL e.a.) werden de vitamines uitvoerig bestudeerd. De gewoonte wil, dat in ons land de vitaminologie als een onderdeel van de fysiologische chemie wordt beschouwd en dus hier voor uitvoerige bespreking niet in aanmerking komt. Om dezelfde reden worden de pogingen van BRINKMAN om voor therapeutische toepassing geschikte praeparaten met invloed op de colloïd-osmotische druk vinden, ter bestrijding van shock, buiten beschouwing gelaten. De fraaie proeven van JULIUS en WINKLER over de werkingwijze van sulfonamides zal men achten meer op het terrein van de bacteriologie te liggen.

De wetenschappelijke activiteit op het gebied der pharmacologie is in Nederland niet beperkt tot de Universitaire laboratoria. In de afdeling pharmacologie van het Centraal Instituut voor de Volksgezondheid, een schepping van MAGNUS, houdt men zich naast routine-werk ook met experimenten bezig. De proeven van VAN ESVELD over de invloed van stoffen op het vasomotoren-centrum getuigen bijvoorbeeld hiervan. Ook stelde VAN ESVELD belang in sommige biologische ijkingsmethodes, zoals die van digitalis. Dit laatste onderwerp had trouwens ook al MAGNUS' aandacht, DE LINDT VAN WIJNGAARDEN modificeerde de methode van HATCHER en verder bereidde men te Utrecht de internationale standaard van digitalis.

De behoefte aan goede ijkingsmethodes is voor de endocrinoloog wel in het bijzonder van gewicht. Vandaar de belangstelling hiervoor in het laboratorium van LAQUEUR en later in dat van de N.V. Organon te Oss, die o.a. culmineerde in het scheppen van een inter-

nationaal bekende ijkingmethode voor bijnierschorshormon door EVERSE en DE FREMERY en enkele belangwekkende beschouwingen over de ijking van insuline door LENS, SPANHOFF en DE JONGH. In dit fabriekslaboratorium heeft verder OVERBEEK de invloed der bijnier op de spiervermoeidheid systematisch geanalyseerd. De farmacologische afdeling van de Amsterdamse Kininefabriek deed eveneens door onderzoek van allerlei aard, van zich spreken; vermeld zij het werk over kinine en verwante stoffen van STARKENSTEIN en later KNOPPERS.

De experimentele endocrinologie is in Nederland zo zeer verweven met de farmacologie, dat zij hier tot nu toe als één geheel werden behandeld. Ook van zoölogische zijde bestaat er evenwel belangstelling voor hormonologische vraagstukken; herinnerd zij aan het vele werk dienaangaande verricht door VAN OORDT en medewerkers in het Zoölogisch laboratorium te Utrecht. Deze proeven betreffen evenwel in hoofdzaak lagere dieren, zodat zij voor de medicus van minder rechtstreeks belang zijn. De klinische endocrinologie ontwikkelt zich in Nederland nog slechts aarzelend. Lofwaardig zijn de pogingen, om op dit terrein vooruit te komen, van DE VAAL en vooral van QUERIDO en zijn leerlingen.

Een beschouwing van het verleden pleegt men te verbinden met een blik in de toekomst; laten wij ons dus een ogenblik afvragen hoe de ontwikkeling van de farmacologie in de nu voor ons liggende tijd zal zijn. Het onderzoek naar de farmacologische eigenschappen van nieuwe stoffen met behulp van de klassieke methodes en het systematisch isoleren van producten uit onzuiver uitgangsmateriaal, zullen steeds belangrijke doelstellingen blijven van de farmacologie. Daarnaast evenwel zijn reeds nieuwe beginselen bezig zich een plaats te veroveren. Het vinden van het zogenaamde competitie-principe heeft de aandacht gevestigd op meer rationele wegen tot selectie van nieuwe geneesmiddelen. De toepassing der isotopen biedt de onderzoeker enorme mogelijkheden om over de verdeling van pharmaca en hun stofwisselingsproducten nauwkeurig te worden ingelicht. Het in vitro bestuderen van het effect van stoffen op, ook in vivo plaats vindende, enzymatische processen, betekent een sterke vereenvoudiging ten opzichte van de omstandigheden in het lichaam, waardoor veel dieper gaande conclusies mogelijk zijn. Bij de bacteriologie en biochemie zijn deze methodes reeds lang gangbaar, in de farmacologie beginnen zij pas nu door te dringen. Misschien dat men hun betekenis overschat, doch wellicht ook vormen zij — met een variatie op VAN LEERSUM — „een nieuwe dageraad voor een nog moderner farmacologie”. Zouden wij ons niet gelukkig mogen prijzen als het aandeel van Nederland hierin even groot mocht zijn als dat in de farmacologie van de eerste helft der 20e eeuw?