

Everhardus Jacobus Ariëns

29 januari 1918 – 3 maart 2002



Het is met wetenschap als met een bol. Vergroting van de inhoud leidt onherroepelijk tot een toeneming van het oppervlak en daarmee van het in het in zicht komende gebied van het nog onbekende.

E.J. Ariëns

Levensloop

Everhardus Jacobus (Eef) Ariëns – in het vervolg van de tekst genoemd met de naam waarmee hij altijd werd aangesproken, Ariëns – was het zesde kind in een gezin (Wijk bij Duurstede) met tien kinderen. Hij zei daarover: ‘... noch gerekend tot de groten, noch tot de kleintjes (levert dat) een soort van zelfredzaamheid op’. Aan zelfredzaamheid heeft het Ariëns inderdaad nooit ontbroken!

Door een gebrek aan eerbied en ‘heiligschennis’ bij de plaatselijke pastorie belandde hij als zevenjarige in een internaat en leed daar erg aan het gemis van vriendjes. Hij zei over deze periode dat zoiets helpt bij het verkrijgen van de kunst van overleven en tot een ‘diep wantrouwen ten aanzien van zichtbaar vrome lieden, later herkend als ‘fatsoensrakers’’. In 1935, het gezin woont nu in Wageningen, werd het HBS-diploma verkregen. Hij wilde biologie studeren, maar omdat – het was de diepste periode van de toenmalige economische crisis – je met ‘vlinders vangen en plantjes drogen’ de kost niet zou kunnen verdienen werd het scheikunde; in Utrecht. Maar de grootste belangstelling was er toch voor de biologie. Het was de tijd waarin er veel doorbraken waren op allerlei terreinen van de fysiologie (hormonen) en het uitzicht op nieuwe geneesmiddelen ontstond. Ariëns koos een heel eigen vakkenpakket, met naast organische chemie (Kögl) vooral fysiologische chemie – dit werd nog geen biochemie genoemd – en farmacologie.

Toen kwam de oorlog en de zelfredzame Ariëns kwam na ontsnapping in Duitsland (geen loyaliteitsverklaring), via Zwitserland en Frankrijk in Engeland, werd eerste luitenant-verbindingsofficier en kwam met het Amerikaanse leger in Nederland. Pas in 1946 werd de draad weer opgepakt. Ariëns werd artsbezoeker bij Hoechst (!)

Begin 1947 ontmoette hij toevallig (?) de Utrechtse farmacoloog Bijlsma en deze overtuigde hem dat hij zijn opleiding moest vervolgen. Er werd begonnen met een promotie onderzoek, onderzoek aan adrenerge stoffen, met een brede aanpak. Zo breed dat er twee promoties (1950) op één middag volgden, één in de scheikunde en één in de geneeskunde. Ariëns heeft zelf de dubbele promotie meer als een slimmigheid dan als een bijzondere prestatie beschouwd.

Ariëns wilde eigenlijk verder in de industrie, maar toen in Nijmegen in 1951 een faculteit der geneeskunde werd ingericht werd hij door zijn promotor Bijlsma sterk aanbevolen als kandidaat voor een hoogleraarschap; twee promoties, medicus, chemicus, dat is een ideale combinatie voor een farmacoloog, vond Bijlsma. Met veel cynisme en humor vertelde Ariëns later over de gang van zaken die in eerste instantie leidde tot een benoeming als lector. In 1954 werd Ariëns in Nijmegen gewoon hoogleraar in de farmacologie en hij bleef deze universiteit tot aan zijn emeritaat trouw.

De farmacoloog Ariëns

Ariëns was een veelzijdig wetenschapper, maar het was de farmacologie waarmee hij voorgoed zijn naam vestigde en de verdiende erkenning kreeg. In de pré-Ariëns tijd werd de farmacologie gekenmerkt door een benadering van het hele dier, de systeemfarmacologie. Maar rond 1950 maakte de vraag *wat* een biologische actieve stof doet, plaats voor de vraag *hoe* dat effect wordt verkregen; werkingsmechanismen werden een centraal punt van onderzoek. Ariëns zou een receptoroloog of moleculair farmacoloog genoemd kunnen worden. In het voetspoor van fameuze voorgangers als Langley, Ehrlich, Clark – zijn naam moet aan deze trits worden toegevoegd! – vatte hij de interactie farmacon-receptor op als het begin van een biologische activiteit. Deze interactie werd vervolgens beschreven met de principes van de wet van de massawerking. Hierbij werd aangenomen dat de vorming van het farmacon-receptorcomplex op een reversibel proces berust, dat de concentratie farmaconreceptor complex de hoogte van het effect bepaalt en dat het maximale effect ontstaat als alle receptoren ‘bezet’ zijn. Een grote verdienste van Ariëns is dat de interactie op een zeer vereenvoudigde wijze mathematisch werd beschreven (hier waren de bijdragen van zijn latere collega professor Jacques van Rossum ook van eminente betekenis). De volgende stap was de overgang naar in vitro experimenten (‘geïsoleerde organen’), met de toediening van de te onderzoeken stoffen op een cumulatieve manier, waarbij deze in opklimmende concentraties aan het orgaanbad werden toegevoegd. De nieuwe methodiek maakte het onderzoek van grote aantallen stoffen mogelijk: goedkoop, snel en reproduceerbaar. Er waren wel enkele tekortkomingen aan

de benadering; zo was de aanname dat een maximaal effect wordt verkregen als alle receptoren bezet zijn (zie verder), onjuist; veel agonisten stimuleren de receptor al maximaal als maar een fractie van de receptoren is bezet. De term receptorreserve werd geïntroduceerd (de fractie die niet nodig is voor een maximaal effect) en werd in de methodiek opgenomen. Ariëns merkte overigens meermalen op dat hij zich realiseerde dat zijn methode niet geheel klopte en dat hij oprecht verbaasd was dat zijn experimenten zo goed reproduceerbaar waren en dat er in het algemeen een goede correlatie was tussen 'zijn' in vitro data en de in vivo activiteiten van stoffen. Op basis van zijn resultaten introduceerde Ariëns de begrippen affiniteit en intrinsieke activiteit. De affiniteit bepaalt de mate van receptorbezetting (massawerking), terwijl de intrinsieke activiteit (i.a.) een maat is voor de intensiteit waarmee de vorming van dit complex leidt tot een activering van de betreffende receptor. Een i.a. betekent dat de stof het maximale te behalen effect kan veroorzaken, terwijl de waarde 0 betekent dat een stof wel een affiniteit heeft, maar de receptor niet tot activiteit brengt; zulke stoffen zijn de zogenaamde antagonist.

Ariëns benadering bood hele goede aanknopingspunten voor structuur-werkinganalyses, waar hij ook heel veel over heeft gepubliceerd. Dat dit type onderzoek weinig inzicht opleverde in het mechanisme van de werking was hij zich bewust. Hij zei bij herhaling; 'als een agonist de receptor activeert gebeurt er iets in de cel, maar wat dat is weten we niet'. Tijdens een discussie na een presentatie waarin hij als zijn mening naar voren bracht dat er geen reden is aan te nemen dat een agonist en 'zijn' antagonist topografisch op dezelfde plek op de betreffende receptor binden en sommigen dit een voorbarige conclusie vonden: 'the consequence is that when I am talking about receptors, I am talking about something I know nothing about' (E.J. Ariëns and A.M. Simonis (1967), *Ann. N.Y. Acad.Sc.*, 144-2, 842-868).

De manier waarop Ariëns over zijn werk, zijn theorieën zijn bevestigingen sprak was voor velen zeer inspirerend. Hij was een begenadigd spreker en na iedere lezing, niet alleen van zichzelf, probeerde hij discussies op gang te brengen. Eens merkte een voorzitter van een sessie op; 'No questions? Has Ariëns left the audience?' Hij was ook een voortreffelijk 'uitlegger', die graag met nieuwe beelden kwam. Was het gebruikelijk de ligand-receptor interactie met de slot-sleutel gedachte uit te leggen, waarbij alleen de agonist het slot kan openen en de antagonist slechts in het slot past zónder dat te kunnen openen, Ariëns vergeleek de receptor liever met een pianokruk, de betreffende cel was de piano waaruit hemelse muziek kon komen als een agonist op de kruk-receptor ging zitten en de toetsen streefde; Ariëns was de antagonist die

wel op de kruk kon klimmen, maar niet kon spelen; hij verhinderde wel de pianist- agonist zijn muziek ten gehore te brengen. Een absoluut hoogtepunt in het zeer omvangrijke oeuvre van Ariëns en zijn groep (!) is het tweedelige boekwerk *Molecular Pharmacology* (Elsevier, 1967). Dit zeer omvangrijke boek vestigde voorgoed de naam van Nijmeegse groep, waarvan naast de leider destijds ook andere bekende farmacologen als Van Rossum, Van de Brink en Simonis deel uitmaakten. In zijn opstel ‘Momentopnamen uit een zwerftocht van 1919-1993’ (*Werken aan scheikunde; 24 memoires van hen die de Nederlandse chemie deze eeuw groot hebben gemaakt*, Delftse Universitaire Pers 1993) wordt dit boek als een monografie vermeld, terwijl er zeker vier auteurs een belangrijke bijdrage aan leverden. Zeker, Ariëns was niet zelden wat ijdel te noemen en ging bij voorkeur zeer eigenstandig en onafhankelijk te werk.

Structuurwerking relaties

Ariëns had vanwege zijn multidisciplinaire opleiding vanaf het begin van zijn wetenschappelijke carrière een grote belangstelling voor structuur-werking relaties (SAR) van biologisch actieve verbindingen. Hij realiseerde zich dat de tot dan gebruikelijke in vivo verkregen parameters zich slecht lenen voor onderzoek naar deze relaties, omdat die parameters gecompliceerd zijn als gevolg van niet alleen de activiteit per se ten aanzien van de receptor, maar ook door opname in, verdeling over en eliminatie van de betreffende stoffen uit het lichaam. De concentratie van een stof in het bloed kon wel gemeten worden, maar wat was de concentratie in de zogenaamde biofase, de omgeving van de receptor? De in vitro methodiek van de Nijmeegse groep bood nieuwe mogelijkheden; nu werden parameters voor affiniteit en intrinsieke activiteit verkregen, die als moleculaire grootheden, als een stoffeigenschap kunnen worden beschouwd. Ariëns heeft deze nieuwe mogelijkheden intensief uitgebuit. Voor tal van receptoren werden met name de affiniteiten voor grote reeksen van in chemische zin verwante stoffen met de nieuwe techniek bepaald. De robuuste methode leverde goed reproduceerbare resultaten, nodig om de SAR ook op kwantitatieve manier vast te leggen in de door de Amerikaan Corwin Hansch ingevoerde QSAR-vergelijkingen. Er ontstond in Nederland op dit gebied veel activiteit, waarbij Ariëns c.s. bij de farmacologie voorop stonden en onderzoekers als Rekker en Verloop innoverend waren op het terrein van de mathematische bewerking van data tot QSAR-vergelijkingen. Internationaal vond het veel navolging zowel binnen universiteiten als de farmaceutische industrie. Op grond van het onderzoek van series van verwante stoffen waarbij in de betreffende reeksen zowel agonisten als antagonist

voorkwamen kwam Ariëns tot het fundamenteel nieuwe inzicht dat er weinig reden is om aan te nemen dat agonisten en antagonistische liganden van een bepaalde receptor topografisch op dezelfde wijze aan die receptor binden (zie hiervoor). Deze gedachte vond aanvankelijk niet veel bijval, men was waarschijnlijk te veel gefocuseerd op het slot-sleutel principe. Ariëns verdedigde zijn hypothese met veel overtuigingskracht; veel later, toen moleculair biologische studies een directe studie van de receptor – ligand interactie mogelijk maakten, bleek dat hij ten volle gelijk had. Ariëns heeft gelukkig het succes van zijn voorspelling mogen meemaken.

De eerste gedachten over verschillende bindingsplaatsen voor agonisten en antagonistische liganden stammen uit het vroege werk. De promovendus Ellenbroek werkte onder de organicus Nivard aan de synthese en scheiding in enantiomeren van een reeks nauw verwante asymmetrische liganden van de muscarine-cholinerge receptor. Door onderzoek aan stoffen waarin het asymmetrische centrum in verschillende delen van de liganden werd geïntroduceerd lag de conclusie voor de hand dat agonisten op een fundamenteel andere manier binden dan antagonistische liganden.

Ariëns en de spiegelbeeldisomeren

Ariëns was in de eerste plaats farmacoloog en aan zijn baanbrekende werk op het gebied van de receptorfarmacologie dankte hij in de eerste plaats zijn vooraanstaande internationale reputatie. Maar zijn zeer brede belangstelling en kennis bracht met zich mee dat hij schreef over zeer uiteenlopende onderwerpen. Hij werd uitgenodigd over allerlei onderwerpen op internationale congressen te spreken. Ariëns genoot hiervan en trok graag de wereld over.

Naar aanleiding van een voordracht over chemotherapie bij kanker – toch echt niet zijn specialisme – werd hij benoemd tot ereburger van Texas, een niet geringe onderscheiding.

Een ander gebied waarop Ariëns wereldfaam verwierf, is dat van de rol van chiraliteit van moleculen (spiegelbeeldisomerie) bij het tot stand komen van biologische activiteit. De bekende onderzoeker Pasteur had als eerste bewezen dat de spiegelbeeldisomeren van in moleculair opzicht asymmetrische moleculen verschillen in biologische activiteit. De oorzaak van dit fenomeen is dat biologische moleculen, inclusief de receptoren (dat zijn in het algemeen eiwitten die uit asymmetrische aminozuren zijn opgebouwd) chiraal zijn. Wanneer een chiraal farmacon een chirale receptor benadert, zal het uitmaken welke van de twee spiegelbeeldisomeren in het geding is. Het verschijnsel was niet nieuw en Ariëns maakte er in zijn structuur-werking relatie onderzoek regelmatig gebruik van. In zijn colleges gebruikte hij weer een geheel nieuw beeld

om uit te leggen hoe het komt dat het verschil in activiteit tussen de twee isomeren het grootst is bij hoogactieve stoffen. Hij zei: 'Kijk, een hoge activiteit komt tot stand als de interactie van een farmacon met zijn receptor gepaard gaat met veel energie en dat is het geval als de interactie specifiek is en de stof dus goed 'past'. Hij ging dan verder: 'vergelijk dit met handschoenen en sokken als farmacon. Probeer maar eens een rechter handschoen aan een linker hand te krijgen; dat gaat niet, de interactie hand-handschoen is te specifiek. Maar bij sok en voet doet het er niet toe, sokken passen zowel links als rechts'.

Na het grote succes van de moleculaire farmacologie zocht Ariëns, zo lijkt het, nieuwe uitdagingen en één ervan was de rol van chiraliteit bij het tot stand komen van een biologische activiteit van asymmetrische verbindingen. Ariëns realiseerde zich dat veel geneesmiddelen, voor plantenziektebestrijdingsmiddelen geldt overigens hetzelfde, asymmetrisch zijn en dat er in de betreffende geneesmiddelen dus een 50-50 mengsel van twee stoffen aanwezig is. Deze stoffen zijn chemisch verschillend, waarbij er een grote kans is dat die twee stoffen ook een verschil vertonen in biologische activiteit; dat laatste kan zowel in kwantitatieve als kwalitatieve zin het geval zijn. Ariëns pakte de koe bij de horens en geheel in zijn stijl organiseerde hij een symposium om deze problematiek internationaal te bespreken.

In 1982 verzamelde Ariëns een grote groep deskundigen in Noordwijkerhout; 'Stereochemistry and biological activities of drugs' was het thema. Het programma was uiteraard erg breed, met aandacht voor een veelheid van factoren die voor de werking van een geneesmiddel van belang zijn; farmacologie, kinetiek, toxicologie, klinische effectiviteit. (Er zijn proceedings van dit symposium: E.J. Ariëns, W.Soudijn en P.B.M.W.M. Timmermans, *Stereochemistry and Biological Activity of Drugs*, Blackwell, Oxford, 1983). Het belang werd algemeen erkend, oftewel het vuurtje was aangestoken door Ariëns en hij zorgde ervoor dat het bleef branden. De registratieautoriteiten raakten gealarmeerd en wilden van de producenten van geneesmiddelen weten of ze er zeker van waren dat er in hun middelen niet stoffen aanwezig waren (de 'inactieve' isomeer) die onnodige bijwerkingen zouden kunnen veroorzaken en tenminste onnuttig konden zijn omdat de stof het lichaam extra belastte; Ariëns sprak in dezen graag van 'isomere ballast'. Middelen die al lang op de markt waren, moesten opnieuw onderzocht worden. Veel onderzoek moest worden herhaald en niet zelden moest daarna de isomere ballast worden verwijderd; een en ander ging ten koste van veel research capaciteit. Ook auteurs van artikelen waarin farmacologisch onderzoek aan chirale verbindingen werd gepubliceerd, zonder dat er rekening werd gehouden met de

aanwezigheid van twee isomeren, werden ernstig gekapitteld. Het meten van een bloedspiegel zonder onderscheid te maken tussen de beide spiegelbeeldisomeren werd door Ariëns gekarakteriseerd als het bedrijven van ‘sophisticated nonsense’. Ten aanzien van de betekenis van chiraliteit had Ariëns niets nieuws ontdekt, hij wees ‘slechts’ op consequenties, over de te geringe aandacht daarvoor. Niet alleen de overheden reageerden, ook bij de industrie was de invloed groot. Bij de keuze van stoffen die tot geneesmiddel zouden worden ontwikkeld werd erop toegezien dat er geen asymmetrische elementen aanwezig waren; een gevolg was dat interessante stoffen opzij gelegd konden worden en mindere actieve de markt konden bereiken om in feite een onnodige metabole ballast te veroorzaken. Voor sommige industrieën was er een onverwachte positieve invloed. Wanneer in een chiraal geneesmiddel een verschil in activiteit tussen de twee isomeren werd gevonden, was dit verschil voldoende om een nieuw octrooi voor dat ene isomeer te verkrijgen. Op deze manier kwamen isomeer-zuivere stoffen op de markt, waarbij overigens aan een verbetering van de therapie mocht worden getwijfeld.

Ariëns als toxicoloog

In het boek *Molecular Pharmacology* staat een uitgebreid hoofdstuk: ‘Drug Transference: Drug Metabolism’. Niet ten onrechte concludeerde Ariëns dat veel van de schadelijke effecten van geneesmiddelen niet veroorzaakt worden door de betreffende stoffen zelf, maar door afbraakproducten; in het algemeen metaboliseert het lichaam waaraan een vreemde stof – in ons geval een geneesmiddel – is toegediend, zo’n stof om de uitscheiding ervan (nieren, urine) te versnellen. Combinatie van de twee gegevens deed Ariëns besluiten dat het gewenst is geneesmiddelen zo te ontwerpen dat ze niet gemetaboliseerd worden. We hebben ‘hard drugs’ nodig zei Ariëns, die nooit om treffende uitdrukkingen of metaforen verlegen zat. ‘Drug metabolism is drug waste’, voegde hij toe en de term ‘metabole ballast’ werd ingevoerd.

Uiteraard was lang niet iedereen het met Ariëns eens. Verbindingen die moeilijk worden uitgescheiden en niet worden gemetaboliseerd, hopen zich op in het lichaam. Er werd gewezen op de consequenties, zoals die aan het licht kwamen bij de gevaren die gepaard gaan met de toepassing van het metabool zeer stabiele DDT. Zijn tegenstanders beklemtoonden dat een goed geneesmiddel juist ‘soft’ moet zijn: zijn activiteit uitoefenen en snel uitgescheiden worden. Een en ander leverde intensieve discussies op in sessies waarin Ariëns telkens weer toonde hoe gewiekst hij bij de directe confrontatie kon optreden. Tijdens een van de Noordwijkerhout-Camerino symposia volgde op een voordracht van Nicholas Bodor over soft drugs (‘This highly logical ap-

proach...most important and integral part of the drug design proces.’) er één van Ariëns over de hard drugs (‘...drug metabolism confrontation should be regarded as acceptable only if it has a particular well defined purpose...’). Er was geen winnaar na deze confrontatie.

Inmiddels was Ariëns’ faam ook als toxicoloog gevestigd. Hij publiceerde in 1976 *Introduction to General Toxicology* (1976, Academic Press, New York) een bondig werkstuk met veel aandacht voor metabolisme en toxiciteit. Het boek trok zoveel aandacht dat het in zeven talen verscheen, waarvan er ruim over de 50.000 exemplaren werden verkocht. Weer had Ariëns op een opvallende wijze zijn naam gevestigd.

Ariëns en de kwakzalvers

Ariëns hield niet van irrationele benaderingen rond geneesmiddelen; de uitdrukking ‘sophisticated nonsense’ is hiervan een duidelijke illustratie. Het mag dan ook niemand verwonderen dat hij vele malen de degens kruiste met de beoefenaren van allerlei vormen van kwakzalverij. De wet BIG was hem een doorn in het oog. ‘Waarom wierookbranden, wijwater sprenkelen, amuletten niet opnemen in het ziekenfondspakket?’ vroeg hij de overheid in zijn bekende, niet zelden polariserende (bewust door hem gekozen) stijl.

Ook in deze strijd tegen irrationeel gedrag, wist hij zijn tegenstanders te vinden en te raken. Toen de homeopaat Maas (destijds privaattoecent bij de Faculteit Geneeskunde van de VU) willens en wetens leugens bleef volhouden in vervolgdrukken van een door hem geschreven boek heeft de man dat geweten. Tot en met excuses! In een vlammend betoog in een pamfletachtige publicatie (in eigen beheer uitgegeven in 1988) trekt Ariëns onder de titel *Positivisme en creditivisme* van leer tegen alles en iedereen die via een modern bijgeloof (creditivisme) voor onbegrepen waarnemingen paranormale verklaringen bedenken. Hij was ervan overtuigd dat ‘de vooruitgang’ van de mensheid en maatschappij te danken is aan de principes van de Verlichting.

Net als bij de andere velden van zijn belangstelling wist Ariëns ook in zijn strijd tegen elke vorm van kwakzalverij aandacht te trekken, door nieuwe uitdrukkingen (‘homeopathie: het werkt niet, maar het kan wel helpen’) of, zelf bedachte, anekdotes in zijn betogen op te nemen. Beroemd is zijn verhaal over de verklaring van het placebo effect aan de hand van de zogenaamde Sneker smiksels: een snoepje dat ‘Jantje-met-een-zere-knie’ pas in zijn mond mag doen als de pijn in de knie over is: 100 procent effectief.

Ariëns' positie ten opzichte van geloof en wetenschap

Ariëns groeide op in een rooms-katholieke omgeving. Zijn vroege ervaring in een internaat lijken een grote invloed te hebben gehad op zijn visie op geloof en de relatie geloof en wetenschap. Hij koesterde een diep wantrouwen tegen 'geestelijken'. Het is op zijn minst opmerkelijk te noemen dat Ariëns gedurende zijn gehele wetenschappelijke carrière de Nijmeegse universiteit trouw bleef. Het begrip trouw blijven betekent echter alleen dat hij Nijmegen nooit verliet en niet dat hij het met de gang van zaken in Nijmegen en de ontwikkelingen in de rooms-katholieke kerk eens was. Integendeel, hij volgde de ontwikkelingen zeer kritisch en met eerlijke bezorgdheid. In zijn *Momentopnamen uit een zwerftocht van 1918 tot 1993* is hij zeer expliciet. 'Binnen de wetenschap is geen plaats voor geloven. Hypothesen hebben alleen zin indien toegankelijk voor concrete toetsing'. Hij verweet de bestuurders van de Nijmeegse universiteit in felle bewoordingen dat ze geen standpunt innamen ten aanzien van officiële uitspraken van de rooms-katholieke kerk en merkte geheel in de Ariënsstijl op dat bij aankomst van studenten in Nijmegen zo'n 50% zegt katholiek te zijn, maar dat bij vertrek nog maar 25% zich kerkelijk noemt. De relatie met de Katholieke Universiteit – cynisch merkt hij op dat het vervangen van RK door *katholiek* zo ongeveer het enige was wat er ten aanzien van de relatie met de kerk gebeurde – was erg moeizaam. Zo moeizaam dat er bij de emeritering geen plaats was voor een afscheid dat recht deed aan de wetenschappelijke grootheid van Ariëns. Hij gaf geen afscheidscollege!

Erkenning en eer

Ariëns heeft gedurende zijn leven grote internationale erkenning gekregen. Zijn betekenis voor de moderne farmacologie kan niet gemakkelijk overschat worden; het boek *Molecular Pharmacology* is inmiddels een klassiek werk. Hij heeft het woord gevoerd op talloze wetenschappelijke bijeenkomsten in binnen- en buitenland en slaagde erin veel wetenschappers van wereldfaam voor lezingen of wetenschappelijk onderzoek naar Nijmegen te krijgen. Gedurende een periode van 20-30 jaar was Nijmegen de plaats in de wereld waar het wat de moderne farmacologie gebeurde; er was sprake van een Nijmeegse school. Het is te betreuren dat, toen er een einde kwam aan zijn professoraat, mede tengevolge van interne spanningen in het Nijmeegse, geen werkelijke opvolging werd gerealiseerd. Tevens was er de teleurstelling dat hij er niet in geslaagd was de door hem noodzakelijk geachte transdisciplinaire benadering van het onderzoek naar en aan geneesmiddelen in Nijmegen te

verwezenlijken. Ondanks zijn grote internationale successen, de ontwikkelingen elders, bleven de gewenste samenwerking tussen scheikunde en geneeskunde in Nijmegen uit. In deze periode na zijn emeritaat, waarin bij Ariëns van een zekere neerslachtigheid sprake was, verdween ook de fantasie in zijn denken, zijn open oog voor nieuwe ontwikkelingen. Aan het begin van zijn loopbaan wilde hij het functioneren van receptoren begrijpen, wetende dat er eigenlijk niets bekend was ten aanzien van hun chemische samenstelling, de structuur en de mechanismen die ten grondslag liggen aan het activeringsmechanisme. Toen hierover in de jaren negentig meer en meer bekend werd en aanvullende theorieën noodzakelijk bleken, merkte hij eens op ‘maar zoiets kan toch helemaal niet?’; veertig jaar daarvoor liet hij zijn fantasie in dezen de vrije loop, toegevend dat hij over receptoren sprak, terwijl hij ‘er niets van wist’.

Ariëns was naast een begaafd onderzoeker en een excellente spreker/schrijver ook een erg goed docent. Hij heeft veel mensen begeleid in hun wetenschappelijke ontwikkeling. Op de vraag wie zoal zijn leerlingen waren antwoordde hij dat alleen zijn leerlingen dat wisten. Hij zei dankbaar te zijn voor wat hij van zijn leerlingen had geleerd.

Het succes van Ariëns' werk en inzichten en de erkenning van de betekenis daarvan van is onder meer af te leiden uit het hoge aantal onderscheidingen en andere vormen van eerbetoon die hem ten deel vielen. In zijn eerder aangehaalde *Momentopnamen* wordt met hartenlust geciteerd uit brieven naar aanleiding van lezingen en uit bespekingen van zijn boeken. ('...the most elegant, probing and concise review..' of '...this volume will spend little time gathering dust on a library shelf.')

Hij was Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw, ontving vier eredoctoraten, was lid van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, de Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, de Académie Royale de Médecine Belgique en de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België; hij was erelid van diverse nationale en internationale wetenschappelijke gezelschappen en kreeg een groot aantal wetenschappelijke prijzen en medailles. Sinds het begin van de jaren tachtig wordt door de Nederlandse Vereniging voor Farmacologie jaarlijks de Ariënsprijs aan een vooraanstaand farmacoloog toegekend; de prijs heeft een internationale allure.

In het voorwoord van Ariëns' *Opus Magnum, Molecular Pharmacology* schreef de toenmalige Leidse hoogleraar farmacologie S.E. de Jongh: 'To most of the modern pharmacologists the receptor is like a beautiful lady. He

has written her many times a letter and quite often she has answered the letters. From these letters the pharmacologist has built himself an image of this fair lady. He cannot, however truly claim ever to have seen her, although one day he may do so.' Aan het begin van de wetenschappelijke loopbaan van Ariëns was de receptor slechts een theoretisch begrip. De inspanningen van Ariëns en zijn leerlingen maakten het beeld van de receptor steeds scherper en meer gedetailleerd; het zal niet lang meer duren totdat we de receptor in haar volle glorie kunnen aanschouwen. Aan de bevrijding van de fair lady, de receptor, uit haar cellulaire kooi, heeft Ariëns in hoge mate bijgedragen.