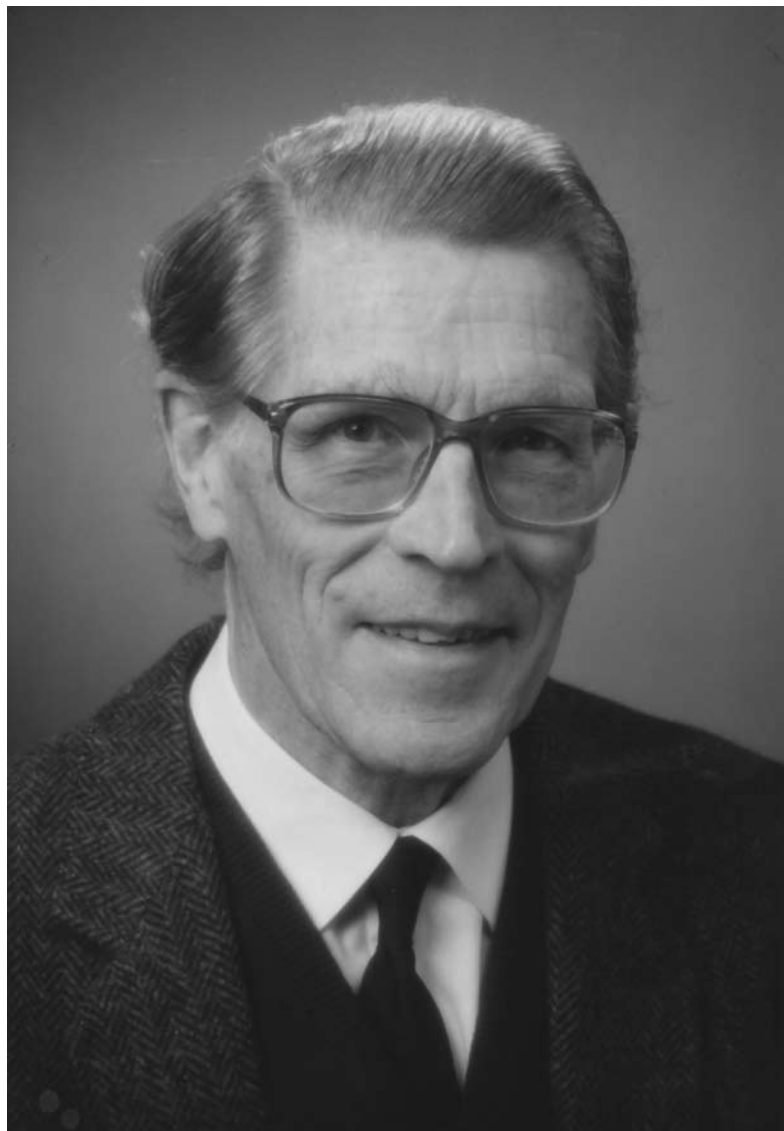


## Herman van Genderen

16 oktober 1915 – 16 september 2009



Op 16 september 2009 overleed Herman van Genderen, precies een maand voor het voltooien van zijn vierennegentigste levensjaar. Prof. dr.h.c. H. van Genderen was sinds 1977 lid van de KNAW. Relatief jong verloor hij zijn ouders, zijn moeder toen hij vijftien jaar oud was en zijn vader, die inmiddels naar Frankrijk was verhuisd, op zijn tweeëntwintigste. Hij was enig kind. Van groot belang voor zijn verdere ontwikkeling was het contact met de vader van zijn schoolvriendin Hetty Prins, die later zijn schoonvader zou worden. Hendrik Jacobus Prins was een prominent chemicus en wetenschapper, die als ondernemer in 1926 met enkele compagnons het eerste destructiebedrijf voor afgekeurd vee zou oprichten. Van Genderen schreef een biografie over zijn schoonvader in het boek *Chemie achter de dijken* dat in 2001 gezamenlijk door de KNAW en KNCV werd gepubliceerd ter herdenking van het feit dat van 't Hoff 100 jaar eerder de allereerste Nobelprijs voor scheikunde had ontvangen.

De chemie zou in de verdere loopbaan van Herman van Genderen steeds een belangrijke plaats blijven innemen maar toch koos hij voor zijn jeugdliefde, de biologie. Al vanaf zijn vroege jeugd toonde hij bijzondere belangstelling voor de natuur, hetgeen onder andere met zich bracht, dat hij met een aantal vrienden in 1931 een afdeling van de Nederlandse Jeugdbond voor Natuurstudie (NJV) oprichtte, onder andere tezamen met Victor Westhoff. Hij studeerde vervolgens biologie in Utrecht en deed afstudeervakken onder leiding van de plantenfysioloog Koningsberger, de dierfysioloog Jordan en de Delftse microbioloog Kluyster.

### **Zijn tijd bij het RIV (nu RIVM)**

Van Genderen studeerde af in 1940 en trad datzelfde jaar in het huwelijk met Hetty Prins. Het echtpaar kreeg een zoon en twee dochters. De hoogleraar plantensystematiek Lanjouw attendeerde hem op een vacature bij het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid (RIV nu RIVM), dat toen nog gevestigd was in Utrecht. Hij ging daar onmiddellijk op in en werd aangesteld als onderzoeker in de sector farmacologie en biologische toxicologie, waar het onderzoek voornamelijk gericht was op geneesmiddelen en voedingsbestanddelen. Van Genderen was waarschijnlijk de eerste wetenschapper in Nederland onder wiens leiding, eind jaren veertig, testmethoden werden ontwikkeld voor de detectie van bacteriële resistentie tegen antibiotica, waaronder testen op penicillineresistentie in klinische

isolaten afkomstig van tuberculose patiënten. Het geneesmiddelenonderzoek had verder betrekking op de standaardisatie van geneesmiddelen, waaronder Digitalis-producten, hormonen en vitamines met behulp van proefdieren en orgaan preparaten. Overige thema's van onderzoek betroffen de toxische werking van voedingsmiddelenhulpstoffen, huid-desinfectiemiddelen en bestrijdingsmiddelen. Hij was ook nauw betrokken bij de ontwikkeling van een standaardtest voor het aantonen van pyrogene contaminanten in injectievloeistoffen (H.van Genderen, 'Pyrogens, their mechanism of action and a few remarks on testing procedures,' *Arch.Belg Med Soc*, 17, 32, 1959). Het thema pyrogenen zou hij later weer opnemen in zijn universitaire onderzoeksprogramma.

Van Genderen was, in de jaren vijftig begin jaren zestig, een van de eerste wetenschappers in het land die inzag dat de welvarende ontwikkelingen in de industrie, de landbouw en de samenleving een bedreiging van formaat waren voor de kwaliteit van het milieu en de gezondheid van de mens. In 1949 verkreeg hij een WHO-fellowship dat hem in staat stelde evaring op te doen bij de Food and Drug Administration (FDA) in Washington D.C. in de Verenigde Staten, dat in die periode een begin maakte met de ontwikkeling van toets- en evaluatie methoden voor een goede beoordeling van de toxiciteit van bestrijdingsmiddelen, voedseladditieven en contaminanten van industriële herkomst. Hij bracht tijdens zijn Amerikaanse reis ook enige tijd door in het Biochemistry Department van de Universiteit van St. Louis, teneinde zich te bekwamen in het gebruik van radioactieve *tracers* bij het biotransformatieonderzoek.

Van Genderen was degene die de methoden voor de beoordeling van bestrijdingsmiddelen en andere stoffen in Nederland introduceerde. Mede door zijn inspanningen op dit terrein bij het RIV heeft de Voedingsraad in 1956, voor het eerst in Nederland, richtlijnen opgesteld voor de toevoeging van chemische hulpstoffen aan voedings- en genotmiddelen. Hij bleef werkzaam bij het RIV tot 1961, de latere jaren als hoofd van het farmacologisch-toxicologisch laboratorium. In 1961 werd hij benoemd tot hoogleraar in de Veterinaire Farmacologie en Biologische Toxicologie bij de Faculteit Diergeneeskunde van de Rijks Universiteit Utrecht en kreeg hij de leiding van het Instituut voor Veterinaire Farmacologie en Toxicologie. Jaren later zou hij ook een leeropdracht krijgen in de subfaculteit biologie.

## De toxicologische poot van de leerstoel

Dat het moment van zijn benoeming samen viel met het begin van de hausse van de stoffenproblematiek leidde er ook toe dat zijn hart in eerste instantie kwam te liggen bij de toxicologische component van de leerstoel. Van de 26 promovendi die hij begeleidde of medebegeleidde bewerkten er twintig een toxicologisch promotieonderzoek en slechts zes een onderzoek op farmacologisch terrein. Zijn oratie getiteld 'De toxicologische gesteldheid van het milieu' uitgesproken op 24 juni 1963 kreeg veel belangstelling in de media en in de landelijke wetenschappelijke tijdschriften (o.a. integraal gepubliceerd in *Medisch Contact*, 18<sup>e</sup> jaargang, 1963, No's 31, 32, 33).

In 1962 verscheen het boek *Silent Spring* van de Amerikaanse schrijfster Rachel Carson. De vraag was of ook in Nederland sprake zou kunnen zijn van de dramatische effecten van pesticiden op het milieu, zoals beschreven in het boek van Carson. Of moesten deze worden toegeschreven aan de grootschaligheid van de Amerikaanse landbouw. Teneinde deze vraag nader te onderzoeken belegde van Genderen op 26 oktober 1963 bij hem thuis in Hilversum een bijeenkomst waaraan werd deelgenomen door een aantal vertegenwoordigers van de belangrijkste onderzoeksinstellingen op milieugebied (Bijleveld, Hoekstra, Hoskam, Koeman, Kluyver, Mörzer Bruyns, Philippona, Rooth, Voûte, Voous, Wit, Zweeres). Ook in Nederland was grootschalige vogelsterfte waargenomen o.a. in 1960 en er waren aanwijzingen dat het gebruik van bepaalde bestrijdingsmiddelen daarvan de oorzaak vormde. Een oorzakelijk verband was echter nog niet aangetoond. Tijdens de bijeenkomst in Hilversum werd besloten de krachten te bundelen tot een nationale onderzoeksinspanning. Omdat geen der betrokken instituten in staat mocht worden geacht de organisatie in volle omvang op zich te nemen, stelde Voûte (toenmalig directeur van het Instituut voor Toegepast Biologisch Onderzoek in de Natuur, IT-BON) voor TNO te benaderen. Deze organisatie bleek bereid een overkoepelende rol te spelen en ongeveer een jaar later werd de Commissie TNO voor Onderzoek inzake Nevenwerkingen van Bestrijdingsmiddelen (CNB) officieel ingesteld, met Van Genderen als voorzitter. TNO stelde ook financiën beschikbaar voor het onderzoek. In de jaren die volgden werden naast bestrijdingsmiddelen ook andere milieucontaminanten in beschouwing genomen (o.a. PCB's, metalen en metaalverbindingen). Onder auspiciën van de CNB werden werkgroepen ingesteld op diverse deelgebieden waaronder een werkgroep Vogels en Zoogdieren, die zich over de fauna moest bekommeren. Van Genderen zette zelf een kleine onderzoeksgroep

op onder leiding van zijn medewerker Koeman en al snel kwam aan het licht dat bestrijdingsmiddelen in het begin van de jaren zestig ernstige schade veroorzaakten aan de wilde fauna (waaronder massale sterfte bij roof- en zeevogels). Het was niet alleen een gevolg van het landbouwkundig gebruik, ook industriële lozingen door met name fabrieken van Shell in Pernis veroorzaakten veel schade, zoals op vogelpopulaties in de Waddenzee. In de periode 1964-1967 namen zowel de overheid als het bedrijfsleven ingrijpende maatregelen om deze schade terug te dringen. Koeman promoveerde in 1971 bij Van Genderen op een poefschrift getiteld: *Het voorkomen en de toxicologische betekenis van chloorkoolwaterstoffen aan de Nederlandse kust in de periode van 1965 tot 1970*. De werkgroepen Bodem en Water van de CNB hebben in belangrijke mate bijgedragen aan de ontwikkeling van methoden voor de beoordeling van de mate en ernst van de vervuiling van deze milieucapartimenten. De resultaten speelden later een rol bij de uitwerking van wet- en regelgeving in het kader van de beleidsontwikkelingen binnen diverse ministeries, onder andere VROM dat in 1982 werd ingesteld. De CNB werd in 1985 opgeheven omdat, zoals de voorzitter van de raad van bestuur van TNO met voldoening constateerde, 'de Commissie zichzelf op een zinvolle wijze overbodig had gemaakt'. Van Genderen heeft deze periode altijd gezien als een van de belangrijkste in zijn loopbaan.

Hij betoogde tijdens zijn inaugurele rede in 1963 met nadruk, dat de toxicologie niet alleen problemen in de toegepaste sfeer kent: 'de invloed van chemische verbindingen op het levende organisme en ook omgekeerd, de invloed van het organisme op deze verbindingen, is eveneens een zuiver wetenschappelijk vraagstuk en het is van groot belang, dat in deze tijd van aandrang voor toegepast onderzoek, tijd en geestelijke rust gereserveerd blijft voor het kunnen verrichten van zuiver wetenschappelijke onderzoekingen'. Hij is dit adagium tijdens zijn verdere loopbaan trouw gebleven.

Kenmerkend voor Van Genderen als toxicoloog was zijn brede aanpak. Voor hem een logisch gevolg van zijn keuze voor een multidisciplinair vakgebied, dat stoelt op de verworvenheden van talloze basisdisciplines, waaronder de biologie, chemie, geneeskunde, celbiologie etc. Terugkijkend op zijn wetenschappelijke loopbaan valt op dat hij, met een zekere overmoedigheid, nimmer aarzelde om nieuwe uitdagingen op de onderscheiden subdisciplinaire deelterreinen aan te gaan. Hij realiseerde zich daarbij terdege dat steeds opnieuw moest worden doorgedrongen tot het

*state of the art* niveau van de betrokken wetenschappelijke basisdisciplines teneinde in staat te zijn de primaire aangrijpingspunten van toxische stoffen en farmaca te bestuderen. Studenten moesten in die tijd als examenopdracht in ieder geval het boek *Selective Toxicity* van de Australische toxicoloog Adrien Albert onder de knie hebben (Londen: Methuen en Co, 1960).

Onder zijn leiding zijn op tal van deelgebieden in de toxicologie trendsettende ontwikkelingen tot stand gekomen. Zijn wetenschappelijke inbreng kwam vooral tot uiting via de intensieve samenwerking en gesprekken met zijn medewerkers en promovendi. Maar ondanks zijn substantiële inbreng in het onderzoek trad hij zelden op als medeauteur van hun publicaties. Financiële steun van Shell stelde hem, kort na zijn benoeming, in staat geavanceerde neurofysiologische apparatuur aan te schaffen voor verfijnde metingen van electrofysiologische fenomenen, waaronder actiepotentialen in zintuigen en zenuwen, met het oogmerk de werkingsmechanismen van een aantal in die tijd belangrijke insecticiden te onderzoeken bij vertebraten. Zijn eerste promovendus op dit terrein, Van den Bercken, wist hiervan efficiënt gebruik te maken en promoveerde in 1972 op een proefschrift met als titel *An electrophysiological investigation into the action of DDT, dieldrin and allethrin in the clawed toad, Xenopus laevis*. Er zouden daarna meerdere kandidaten op dit thema promoveren waarbij Van den Bercken, inmiddels hoogleraar neurotoxicologie, spoedig eveneens als promotor zou fungeren.

De rol van de biotransformatie bij de endogene metabole activering van stoffen was een thema dat al tijdens zijn tijd bij het RIVM zijn aandacht trok. De biochemicus Wit verhuisde met hem mee van het RIV naar de faculteit Diergeneeskunde en werd het eerste staflid van het instituut. Een spectaculaire biotransformatiestudie, indicatief voor de selectieve toxiciteit van bepaalde stoffen, betrof de endogene activering van het herbicide 2,6-dichloorbenzonitril. Acute doseringen bij konijnen veroorzaakten een fatale levernecrosis, terwijl subletale doseringen geen enkele effect lieten zien op het orgaan. De verklaring bleek te zijn dat boven een bepaalde drempeldosis in de lever fenolische metaboliëten worden gevormd, die de oxydatieve fosforylering lokaal ontkoppelen (Wit en Van Genderen, *Biochem. J.*, 1966 101, 698; Van Genderen en Van Esch, *Food Cosmetic Tox.* 1968, 6, 261, samenwerking met RIV). Het biochemisch onderzoek evolueerde steeds meer in de richting van *in vitro* onderzoek met behulp van celkweeksystemen, met als belangrijke doelstelling het

bijdragen aan de ontwikkeling van alternatieven voor dierproeven. De onderzoeker Blaauboer (nu hoogleraar alternatieven voor dierproeven in Utrecht) zou hieraan later eveneens een belangrijke bijdrage gaan leveren.

Een ander thema betrof de immunotoxicologie (o.a. Seinen, 1978, *Immunotoxicity of alkytincompounds*). Seinen werd in 1984 hoogleraar toxicologie in Utrecht. Promovendus Vos, werd een mondiale trendsetter op het terrein van de toxicologie van de PCB's en de immunotoxicologie (*Toxicology of polychlorinated biphenyls (PCB's) and impurities, 1972*). Vos werd later (toen inmiddels werkzaam bij het RIVM) hoogleraar toxicologische pathologie in de faculteit.

Niet onvermeld mag blijven het, eveneens baanbrekend, werk, van de onderzoeker Könemann (*Quantitative structure-activity relationships for kinetics and toxicity of aquatic pollutants and their mixtures, 1979*), dat wereldwijd aandacht trok en veel navolging kreeg. Van trendsettende betekenis was ook het onderzoek naar de aromatische hydroxylering van chemische stoffen bij vogels en het onderzoek naar de inductie van leverporfyrie bij vogels onder invloed van bepaalde chloorkoolwaterstof verbindingen, waaronder hexachloorbenzeen (respectievelijk Leeuwangh, 1973, en Strik, 1973).

## **Het onderdeel veterinaire farmacologie**

Volgens Van Genderen kan de grens tussen beide vakken (de farmacologie en biologische toxicologie) niet worden aangegeven, de problematiek is in principe dezelfde, het is meer het accentverschil. Bij de farmacologie ligt dat accent meer op het geneesmiddel in relatie tot de patiënt, mens of dier, terwijl dit bij de biologische toxicologie meer ligt op de schadelijke werking van chemische verbindingen op levende organismen in het algemeen. Een belangrijk gemeenschappelijk streven van beide vakgebieden vormt de opheldering van structuur-werkingsrelaties.

Van Genderen heeft vanuit de faculteit wel eens het verwijt gekregen dat hij toch wel veel nadruk legde op de toxicologie en meer aandacht had voor de grote aantallen biologiestudenten die vanuit de subfaculteit biologie op hem afkwamen dan voor de veterinaire studenten uit de eigen faculteit. De biologiestudenten waren in de meerderheid. Echter, daarbij moet ook worden opgemerkt dat, zeker in die tijd, het curriculum diergeneeskunde studenten niet veel ruimte bood voor betrokkenheid bij wetenschappelijk onderzoek. Van Genderen delegeerde het basisonderwijs in de veterinaire farmacologie (colleges, practica) al spoedig na zijn

benoeming aan een van zijn medewerkers, de veterinaire Van Miert. In 1967 nam Herman van Genderen het initiatief voor een postdoctorale opleiding farmacologie, dit deed hij samen met de farmacologen David de Wied (Faculteit Geneeskunde) en Bob van Noordwijk (Subfaculteit Farmacie) teneinde o.a. te voorzien in de behoefte aan professioneel opgeleide farmacologen. De universiteit stelde daarvoor vijftien posten ter beschikking. Deze opleiding omvatte naast een promotieonderzoek in een van de samenwerkende laboratoria tevens onderzoekstages van drie maanden in de beide andere instituten. Via deze 'aio-opleiding avant la lettre' zijn binnen het instituut tot 1989 dertien promovendi met succes opgeleid. De opleiding werd ook gevolgd door 'toxicologische' promovendi, aangezien Van Genderen het van groot belang achtte dat ook toxicologen een goed inzicht hebben in de farmacokinetiek en -dynamiek van stoffen.

Het thema koorts, waaraan hij gewerkt had in zijn RIV-tijd, kreeg ook aan de universiteit verder aandacht, dit naar aanleiding van een casus in de veterinaire beroepspraktijk. In 1963 constateerde aan aantal praktiserende dierenartsen bijverschijnselen bij runderen lijdende aan melkziekte, die behandeld waren met bepaalde commerciële infusievloeistoffen. Opvallend was een sterke leukopenie in het bloed van de patiënten. Van Genderen werd benaderd en hij dacht onmiddellijk aan de mogelijkheid van contaminatie van de infusievloeistoffen met pyrogenen. In deze vloeistoffen werd inderdaad de mogelijke bron van de pyrogene endotoxinen, *Pseudomonas syxantha*, aangetoond. Ook bleek dat nog weinig bekend was over de pyrogene werking van endotoxinen bij herkauwers. Van Genderen besloot tot een uitgebreid onderzoek met schapen en geiten als proefdieren. In 1970 promoveerde Van Miert op het proefschrift *Motiliteitsremming van de netmaag en pens bij de kleine herkauwer tijdens de door bacterieel endotoxine (lipopolysaccharide) opgewekte koorts*. Ook het promotieonderzoek van Frens (1971) en De Ruij (1978) leverde belangrijke bijdragen aan het verkrijgen van inzicht in de thermoregulatie-mechanismen, die ten grondslag liggen aan het verschijnsel koorts bij herkauwers.

### **Maatschappelijke advisering**

Van Genderen heeft een belangrijke rol gespeeld bij de advisering van de overheid in vrijwel alle gremia waarin de toxicologie van belang is, waaronder de Gezondheids- en Voedingsraad, de Adviescommissie Warenwet, de Technische Commissie Bodembescherming, de Centrale Raad voor de



Milieuhygiëne (CRMH), de eerder genoemde CNB en talloze ad-hoc-commissies in verband met affaires. Van Genderen trad dikwijls op als voorzitter van de commissies. Rustend KNAW-lid H.K.A. Visser (geneeskunde) maakte deel uit van een besloten forum dat in 1967 door de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde werd ingesteld om de 'kalfsvleesaffaire' te onderzoeken. Italië had de grenzen gesloten voor kalfsvlees uit Nederland en dat veroorzaakte grote commotie bij de Nederlandse vleesindustrie. Visser herinnert zich dat Van Genderen, die ook nu voorzitter was, zeer deskundig optrad en vervolgens kans zag de gemoederen in Rome te kalmeren.

Zijn advieswerk liep door tot in zijn emeritaatsperiode. In 1985 verscheen het *Advies inzake Uitgangspunten voor Normstelling* van de Gezondheidsraad, een belangwekkend basisdocument waarin de inbreng van Van Genderen zeer duidelijk herkenbaar is.

Hij werd bewonderd om het feit dat hij bereid was in een discussie werkelijk te luisteren. Herman van Genderen was een bescheiden mens, volgens sommigen soms te bescheiden.

Kenmerkend voor hem was ook, dat hij nimmer chargeerde. Hij zag de problemen in proportie en aarzelde niet deze te relativiseren onder omstandigheden waarin andere wetenschappers soms de neiging vertoonden problemen buitenproportioneel op te blazen. Toen door onderzoek in zijn instituut duidelijk werd dat lozingen van Shell ernstige vergiftigingen veroorzaakten bij vogels in de Waddenzee, richtte hij zich niet in eerste instantie tot de media, maar nam hij contact op met Dr H.G.S. van Raalte, hoofd van de Group Toxicology Division van Shell. Van Raalte, die groot respect had voor de deskundigheid van Van Genderen, raakte onmiddellijk overtuigd door de argumenten die Van Genderen te berde bracht. Het bedrijf heeft daarna vrijwel direct ingrijpende maatregelen getroffen en slot onder andere de telodrin-fabriek in september 1965.

Via publicaties in nationale vaktijdschriften zoals het *Chemisch weekblad*, het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, en het *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* heeft hij bijgedragen aan het uitdragen van zijn vakgebied en het versterken van de relaties met aanpalende disciplines. Ook heeft hij meegewerkt aan een aantal boeken, zoals *Het Verstoorde Evenwicht*, Oosthoek, (1970).

*Het verschijnen van de Chemisch-ecologische flora van Nederland en België* (H. van Genderen, L.M. Schoonhoven en A. Fuchs, 1996, KNNV Uitgeverij) heeft hij zelf als een mooie afronding van zijn loopbaan beschouwd. Zijn levenslange interesse voor de wilde flora wordt in dit boek

op aantrekkelijke wijze geïntegreerd met zijn grote kennis van natuurlijke vergiften.

### **Eerbewijzen**

Herman van Genderen ontving in 1972 eredoctoraat van de Universiteit van Hannover voor zijn verdiensten betreffende de toxicologische onderbouwing van normen ter bescherming van de consument tegen mogelijke schadelijke effecten van additieven en contaminanten (ere-promotor prof. dr. K. Kaemmerer, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der tierärztlichen Hochschule). In 1977 werd hij verkozen tot lid van de KNAW. Op 12 september 1980 werd hem de penning van het prof. dr. H. Schornagelfonds uitgereikt ter gelegenheid van de opening van het Hoofdgebouw Diergeneeskunde (*Tijdschrift Diergeneeskunde* 106, 88-89, 1981). Een maand later werd hij benoemd tot erelid van de European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology (30-10-1980). In 1981 werd hij benoemd tot Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw. Op 29 maart 1989 ontving hij de FEDERA-prijs (Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen in Nederland).

Met dank aan Hans van Genderen en Henk Visser.