

**KRUIDKUNDE – FARMACOGNOSIE
IN EEN NIEUW MILIEU**

Rede

**uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
bijzonder hoogleraar in de kruidkunde
aan de Landbouwniversiteit te Wageningen
op donderdag 2 oktober 1986**

door

Dr. J.J.C. Scheffer

Voor Ella, Mieke en Bert-Jan

KRUIDKUNDE—FARMACOGNOSIE IN EEN NIEUW MILIEU

Mijnheer de Rector Magnificus,

Dames en heren leden van het algemeen bestuur van de Stichting Landbouwhogeschoolfonds,

Dames en heren leden van de universitaire gemeenschap,

*Dames en heren genodigden,
en voorts u allen, die door uw aanwezigheid blijk geeft van uw belangstelling,*

Zeer gewaardeerde toehoorders,

In het verleden stamden alle geneesmiddelen uit de natuur. In de natuur die de mens omringde, vond hij door opgedane ervaringen in de loop der eeuwen een groot aantal middelen om kwalen te bestrijden of pijnen te verlichten. Het plantenrijk speelde als bron van deze geneesmiddelen de belangrijkste rol. Onderzoek van de overblijfselen van woonplaatsen uit de steentijd, d.w.z. de periode 4000-1500 voor het begin van onze jaartelling, heeft aangetoond dat er in en om deze woonplaatsen opvallend veel planten voorhanden waren, die alkaloiden of vluchtige oliën bevatten. Hieruit mag blijken dat de mens er ook zeer lang geleden in slaagde planten met biologische activiteit te selecteren.

De oudste ons overgeleverde geschriften bevatten eveneens gegevens over geneeskruiden, of het nu in spijkerschrift is op kleitabletten uit Babylonië dan wel in hiërogllyfen op papyrusrollen uit het oude Egypte (16e eeuw voor Chr.) of in Chinese karakters op rijstpapier.

Men had aldus vele eeuwen lang planten als geneeskruiden toegepast, toen er in het begin van de 16e eeuw een ontwikkeling werd ingeluid die ook vandaag niet onvermeld mag blijven. Die ontwikkeling vond zijn oorsprong in de gedachte uitgesproken door Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), beter bekend onder de naam Paracelsus, dat er bepaalde krachten in de geneeskruiden moesten zijn die voor hun werking verantwoordelijk waren, en dat men naar die "quinta essentia" moest zoeken. Paracelsus wilde dus eigenlijk, zou men kunnen zeggen, plantenchemie (= fytochemie) bedrijven, maar de chemische kennis en methoden waren nog ontoereikend. Pas twee eeuwen later werden stoffen als thymol en kamfer, en organische zuren als wijnsteenzuur, appelzuur en citroenzuur geïsoleerd. Het duurde bijna driehonderd jaar al eer een sterk werkzame stof werd geïsoleerd uit een plantemateriaal dat al vele eeuwen als geneesmiddel gebruikt werd. Ik doel uiteraard op de isolatie van morfine uit opium door Sertürner (1783-1841) in 1806. Het was een historisch belangrijke gebeurtenis, ook al omdat morfine het eerste alkaloïde was dat geïsoleerd werd, en het zou het begin betekenen van een nog altijd voortdurende reeks van nieuw ontdekte alkaloiden; hun aantal is thans tot ongeveer 7000 gegroeid. Door de isolatie en zuivering van morfine door Sertürner werd het mogelijk opium-preparaten te bereiden die een meer constante werking vertoonden dan de preparaten met wisselend effect die voordien werden gebruikt.

Voor de niet-specialisten onder u: opium is het aan de lucht ingedroogde melksap dat door het verwonden van de nog onrijpe papavervruchten, de bollen van de *Papaver somniferum*, wordt gewonnen. Farmaceutisch goedgekeurde ruwe opium bevat ten minste 10,5% morfine. Opium bevat nog een aantal andere alkaloiden, waarvan codeïne dat in opium voorkomt in een concentratie van gemiddeld 1%, in zuivere toestand therapeutisch onder andere wordt gebruikt als hoestprikkel dempend middel. Behalve door isolatie uit opium wordt codeïne geproduceerd door methylering van de fenolische hydroxyl-groep van morfine. De chemische structuur van morfine werd pas meer dan honderd jaar na de isolatie, namelijk in de twintiger jaren van deze eeuw, opgehelderd. Het duurde daarna nog dertig jaar, voordat Gates er in slaagde morfine te synthetiseren. Het dient hier overigens gezegd dat morfine om economische redenen toch geproduceerd wordt door het te isoleren uit de plant.

Farmacognosie

Terugkerend naar het begin van de vorige eeuw, wil ik even ingaan op de (te) weinig bekende term farmacognosie, die in 1815 door Seydler werd voorgesteld. Het woord is samengesteld uit twee delen, farmacon dat geneesmiddel of vergift, en gnosis dat kennis betekent. Omdat er nu ook vele synthetische geneesmiddelen zijn, wordt farmacognosie thans gedefinieerd als de wetenschap van de geneeskrachtige en andere farmaceutisch belangrijke stoffen van *biologische* oorsprong, d.w.z. uit planten, dieren of micro-organismen. Deze stoffen zijn dus "bio-geen". Het woord farmacognosie is in vele delen van de wereld

nog steeds in gebruik, maar in de Duitse Bondsrepubliek werd in 1971 de term "Pharmazeutische Biologie" als, mijns inziens onnodige, vervanging ingevoerd.

Niet alleen in Duitsland maar ook in Frankrijk werden grote ontdekkingen gedaan. De apothekers Pelletier (1788-1842) en Caventou (1795-1877) isoleerden in de periode 1817-1820 een aantal alkaloiden, waaronder kinine en strychnine. Met kinine als voorbeeld zal ik nu een aantal aspecten van de kruidkunde de revu laten passeren. Toen kinine werd geïsoleerd was de bast van de kinaboom al bijna tweehonderd jaar in gebruik als middel bij moeraskoorts, zoals malaria ook werd genoemd. Over de ontdekking van het effect van de kinabast zijn een paar anecdotische verhalen te lezen. Of de gravin Ana de Chinchon werkelijk heeft geleefd, wordt soms in twijfel getrokken. In ieder geval is haar naam vereeuwigd doordat Linnaeus het genus waartoe de kinaboom behoort, Cinchona heeft genoemd. Feit is dat de Europeanen omstreeks 1630 het gebruik van de bast hebben ontdekt en dat de bast vervolgens een zegetocht is begonnen.

In het begin van de vorige eeuw was de behoefte aan kinabast en kinine zo groot - ook in Europa moest men immers malaria bestrijden - dat alle wilde bestanden van Cinchona in Zuid-Amerika praktisch werden leeggehaald. Toch ontstonden grote tekorten als gevolg waarvan het vervalsen van kinabast met bast van andere bomen aantrekkelijk werd en de prijs aanmerkelijk steeg. Zo kostte een kilogram kinine in 1860 meer dan f 1000,-! Vijf jaar eerder was de experimentele teelt van kina op Java gestart met planten en zaden van in Peru in het wild groeiende kinabomen. Het duurt echter gemiddeld acht jaar, voordat er geoogst kan worden en toen vond men een teleurstellend laag

kinine-gehalte, namelijk 0,2-1,5%. Gelukkig had men wel het voortbestaan van het geslacht Cinchona veilig gesteld.

Tien jaar later, in 1865, kocht de Nederlandse regering zaden van kinabomen uit Bolivia. Na een aantal jaren bleek dat bomen uit dit zaad een bast met 8% kinine leverden, waarna de prijs sterk daalde (tot ongeveer een vijfde). Het gehalte kon na enige jaren van verder selecteren zelfs worden opgevoerd tot 10%. Eind vorige eeuw was men er zodoende in Nederlands-Indië in geslaagd een goede produktie van kwalitatief goede kinabast te bereiken en te handhaven. Tot de Tweede Wereldoorlog schommelde het Nederlandse aandeel in de wereldproduktie van kina tussen de 85% en 97%.

Toch heeft kinine nog een andere belangrijke rol gespeeld. Zoals vele andere uit de natuur verkregen geneeskrachtige stoffen heeft ook kinine als voorbeeld gefungeerd. Dit geldt in nog sterkere mate voor het eerder genoemde morfine. Men heeft namelijk met de structuurformule van kinine als model stoffen gesynthetiseerd in de hoop en met de bedoeling stoffen te verkrijgen, waarmee meer succes bij de malariabestrijding kon worden bereikt. Vergelijkt men bijvoorbeeld de structuurformule van kinine met die van het veel gebruikte, synthetische chloroquine dan is het overduidelijk dat kinine model heeft gestaan. Chloroquine wordt nu al vijftig jaar toegepast als profylacticum en ter behandeling van malaria-aanvallen.

Is de betekenis van de teelt en veredeling van de kinaboorn daarmee ten einde gekomen? Het antwoord luidt: in het geheel niet, en wel om meer dan één reden. Ten eerste worden de kinaalkaloïden in grote hoeveelheden gebruikt om te worden toegevoegd aan dranken als tonic. In de tweede plaats heeft ook een ander alkaloïde uit de kinabast een belangrijke therapeu-

tische toepassing gevonden. Kinidine, de rechtsdraaiende isomeer van kinine, wordt sinds de vijftiger jaren bij de behandeling van hart-aritmieën gebruikt, al zou het in ons land niet meer het middel van de eerste keus zijn. De derde reden is in wezen een heel onaangename. Men heeft de laatste jaren in sommige gebieden moeten vaststellen dat de synthetische malariamiddelen als chloroquine geen of onvoldoende effect meer hebben, doordat malariaparasieten resistent zijn geworden. In die gevallen moet worden teruggegrepen naar kinine. Wellicht is er ook een andere oplossing voor dit resistentieprobleem in zicht, maar daaraan zal ik straks nog een paar woorden wijden. Immers, niet vergeten moet worden dat in Afrika jaarlijks een miljoen kinderen jonger dan veertien jaar overlijdt als gevolg van malaria, en dat tweederde van de wereldbevolking het risico loopt de ziekte te krijgen.

Een ander voorbeeld van een geneesmiddel bij de ontwikkeling waarvan een natuurstof model heeft gestaan wordt geleverd door dinatriumcromoglicaat. Het waardevolle geneesmiddel is nu al meer dan tien jaar in ons land verkrijgbaar, onder andere onder de merknaam Lomudal. Het is een profylacticum dat wordt toegepast omdat het na inhalatie het ontstaan van bronchospasmen, die ten gevolge van een allergische reactie optreden, kan afremmen. De vruchten van de schermbloemige *Ammi visnaga* werden reeds in het oude Egypte gebruikt bij krampen. In deze eeuw werd de werking van de plant herontdekt. Deze vruchten bevatten onder andere khelline en visnagine (chromo-derivaten). Khelline dat een spasmolytische activiteit bleek te bezitten, werd klinisch getest bij angina pectoris en asthma bronchiale. Vanwege het vóórkomen van bijwerkingen werden derivaten gesynthetiseerd met het doel stoffen met een

spasmolytisch effect maar zonder de ongewenste effecten te verkrijgen. Dit onderzoek leidde uiteindelijk tot de synthese van dinatriumcromoglicaat, zij het dat de werking van deze stof niet berust op een bronchospasmolytisch effect, maar op het remmen van het vrijkomen van onder meer histamine uit gesensibiliseerde mestcellen in het bronchusslijmvlies.

Fytotherapeutica

De hiervoor genoemde stoffen, morfine, codeïne, kinine en kinidine, worden thans in de therapie toegepast, nadat zij geïsoleerd zijn uit het plantemateriaal waarin zij voorkomen. Strikt genomen kan een therapie met dergelijke stoffen uit planten als fytotherapie worden aangeduid. Meestal hecht men echter een andere betekenis aan het woord fytotherapie. Zo definieert men fytotherapeutica ook wel als volgt: geneesmiddelen van plantaardige oorsprong met een *milde* werking en met werkzame stoffen in een complexe samenstelling, waarbij een direct of indirect in gevaar brengen van de gezondheid van mens of dier niet te verwachten is. Zulke fytotherapeutica kunnen in drie categorieën worden onderverdeeld:

- die met chemisch of fysisch te bepalen werkzame inhoudsstoffen,
- die waarbij de werkzame inhoudsstoffen biologisch te bepalen zijn, en
- die waarin geen standaardiseerbare werkzame inhoudsstoffen aanwezig zijn.

De indeling kan ook iets anders worden geformuleerd, namelijk als fytotherapeutica

- met chemisch geïdentificeerde inhoudsstoffen die fysisch

- of chemisch te analyseren en te standaardiseren zijn en waarbij de werkzaamheid op deze stoffen berust;
- met chemisch geïdentificeerde inhoudsstoffen die fysisch of chemisch te analyseren en te standaardiseren zijn, maar waarbij er (nog) geen bewijs geleverd is dat de werkzaamheid op *deze* stoffen berust;
 - waarvan de werkzame inhoudsstof niet bekend is, maar de werking wel meetbaar en biologisch te standaardiseren is; en ten slotte
 - waarvan de werking (nog) niet te meten of statistisch zeker te stellen is.

In een aantal opzichten zijn er aan fytotherapeutica meer problemen verbonden dan aan zuivere stoffen, hetzij synthetisch dan wel biogeen. De chemische, of liever gezegd, de farmaceutische analyse is veel moeilijker door de complexe samenstelling en daardoor is moeilijker vast te stellen of de samenstelling van het preparaat constant is. Ook de farmacologen worden veelal voor onoplosbare problemen gesteld, immers bij zuivere stoffen met een milde werking is het farmacologisch onderzoek in veel gevallen al moeilijk uit te voeren. Verder is ook de productie van dergelijke fytotherapeutica niet eenvoudig, met name vanwege de moeilijkheid gelijkwaardige, d.w.z. constante, preparaten te produceren. Mede omdat de wetgever in de Duitse Bondsrepubliek principieel geen onderscheid wil maken tussen fytotherapeutica en andere geneesmiddelen, wordt in ons buurland veel aandacht aan deze materie geschonken. Zo verscheen eind vorig jaar een interessant boek getiteld "Qualitätskontrolle von Phytopharmaka", waaraan verschillende auteurs met praktijkervaring bijdragen hebben geleverd.

Gelet op de moeilijke productie van fytotherapeutica en de

problemen bij de kwaliteitscontrole, ligt het voor de hand de vraag te stellen, of dergelijke fytotherapeutica, dus de mild werkende middelen met complexe samenstelling, dan nog aanvaardbaar, gewenst of misschien noodzakelijk zijn? Het antwoord op die vraag luidt: er kunnen zelfs verschillende redenen zijn die hun bestaan rechtvaardigen, een aantal ervan zal ik hier geven:

- de voor de werkzaamheid van de plant verantwoordelijke inhoudsstof is nog niet bekend (het kunnen natuurlijk ook meerdere inhoudsstoffen zijn);
- deze stof is wel bekend, maar het is heel moeilijk en daardoor kostbaar om de stof te isoleren;
- de werkzame verbinding ontleeft gemakkelijker in zuivere toestand dan in het complexe mengsel waarin hij voorkomt. Behalve deze meer of minder absolute redenen van technische aard kunnen er ook redenen zijn die verband houden met de werking, zoals bijvoorbeeld:
- de werkzaamheid berust op of is beter door een combinatie van inhoudsstoffen;
- de verhouding tussen werking en bijwerkingen (= ongewenste effecten) is gunstiger dan bij toepassing van de werkzame stof in zuivere vorm;
- de werkzame stof is in geïsoleerde, zuivere vorm onoplosbaar of wordt slechter geresorbeerd dan in combinatie met de zogenaamde ballaststoffen uit het complexe mengsel;
- de werkzame stof heeft in de natuurlijke combinatie een grotere therapeutische breedte, d.w.z. bij verhoging van de dosis wordt niet zo snel een dosis met toxische effecten bereikt.

Ik wil er intussen op wijzen dat dit gedeelte van mijn betoog

niet als een krachtig pleidooi voor deze fytotherapeutica mag worden opgevat. Afgezien daarvan kan worden vastgesteld dat er in het algemeen toch een kentering is gekomen in het denken ten aanzien van fytotherapeutica. Dacht men enige jaren geleden in vele farmaceutische kringen dat deze preparaten inmiddels hadden afgedaan, nu zijn er toch enige nieuwe ontwikkelingen zichtbaar geworden. In dit verband zij opgemerkt dat de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) een paar jaar geleden een Werkgroep Fytotherapeutica heeft ingesteld.

Enerzijds is er blijkbaar de wens van consumenten om dergelijke "natuurlijke" middelen te gebruiken in plaats van de "chemische" geneesmiddelen, hoewel er *principieel* geen onderscheid is. Immers ook de werking van fytotherapeutica berust op de daarin aanwezige chemische verbindingen. Bedoelde consument ziet natuurstoffen als morfine, codeïne, digoxine of digitoxine kennelijk als "chemische" geneesmiddelen en vergeet dat "natuurlijke" plantenextracten even goed zeer giftig kunnen zijn. Ongeacht eventuele onjuiste veronderstellingen van consumenten betreffende fytotherapeutica, hun gedrag leidt er toe dat er in West-Europa voor de jaren 1983-1987 een groei van 17% in de markt van vrije-verkoop middelen wordt geschat; in de Duitse Bondsrepubliek wordt het marktvolume van fytotherapeutica dat buiten de apotheken wordt verkocht op één miljard DM geraamd.

Anderzijds is ook de wetenschap in beweging gekomen. Met betrekking tot de toxiciteit van geneeskrachtige stoffen wordt onderscheid gemaakt tussen acute toxiciteit en chronische toxiciteit; zo weet men ook dat toxische effecten soms pas na langdurig gebruik of na lange tijd zichtbaar worden. Het is dan ook

niet ondenkbaar dat chemische verbindingen, al of niet uit planten, waarvan niet onmiddellijk een positief effect wordt vastgesteld een positief effect op termijn, of na langdurig gebruik, kunnen uitoefenen. Er zal echter gezocht moeten worden naar geschikte biologische methoden om geneeskrachtige stoffen of fytotherapeutica met milde werkingen of "chronische" effecten op te kunnen sporen. Met name met betrekking tot effecten van plantestoffen op het immuunsysteem van ons lichaam, zij het profylactisch of therapeutisch, is de interesse groeiende en zijn onderzoeken gaande, in ons land bijvoorbeeld bij de sectie Farmacognosie van de subfaculteit Farmacie te Utrecht. De processen die een rol spelen bij de immuno-modulatie zijn echter uitermate complex.

Toekomstige ontwikkelingen

Behalve dat er nieuwe biologische methoden zullen worden gebruikt of nog zullen worden ontwikkeld, is er een verder gaande verfijning te verwachten van de methoden voor isolatie, identificatie, structuuropheldering en kwantitatieve bepaling. Als voorbeeld mag dienen het beschikbaar komen van radio-immuno-assay methoden, door middel waarvan grote aantallen monsters - tot 1000 per dag - gemeten kunnen worden met een grote mate van gevoeligheid, namelijk in het nanogram tot picogram bereik; zo kan ook het gehalte aan hartglycosiden in een enkele plantecel worden bepaald. Overigens, er bestaat geen universeel toepasbare, ideale analyse-techniek. Veeleer zal een juiste keuze en een combinatie van methoden tot de gewenste resultaten moeten leiden.

Een ander doel waarop de aandacht zich zal moeten richten

is het verkrijgen van meer kennis en inzicht betreffende de regulatie en sturing van de secundaire stofwisseling van planten. Dit onderzoek is vooral ook belangrijk wanneer men geneeskrachtige stoffen of fijnchemicaliën via plantecelbiotechnologie wil produceren. Het onderhavige onderzoek zal een geweldige uitdaging betekenen, maar de resultaten zullen niet op korte termijn tot een commerciële produktie van een groot aantal van de gewenste secundaire metabolieten leiden.

Er is echter nog een onderwerp dat niet uit het oog mag worden verloren. Ik doel nu op het onderzoek dat gericht is op het verkrijgen van betere en nieuwe geneeskrachtige stoffen of bekende stoffen in een hogere opbrengst en waaraan een landbouwuniversiteit als die in Wageningen een uitstekende bijdrage zal kunnen leveren. Dit doel kan langs een aantal wegen worden bereikt. Ik zal op enkele mogelijkheden, vooral vanuit het oogpunt van de bij deze universiteit aanwezige expertise, nader ingaan. Betere en nieuwe geneeskrachtige stoffen of geneeskrachtige stoffen in een hogere opbrengst zouden verkregen kunnen worden door de mogelijkheden van teelt en veredeling van al bekende geneeskruiden te onderzoeken, maar ook doordat nieuwe geneeskruiden ontstaan na regeneratie van planten uit genetisch veranderde cellen. Andere mogelijkheden zijn dat van een al bekende plant ontdekt wordt dat er waardevolle secundaire metabolieten in voorkomen, of dat van een nu nog onbekende plantesoort ontdekt wordt dat er grote hoeveelheden al bekende geneeskrachtige stoffen in aanwezig zijn.

Waarschijnlijk is ten hoogste 5-10% van de ongeveer 260.000 bekende soorten hogere planten via chemische dan wel biologische methoden op het vóórkomen van biologisch actieve verbindingen onderzocht. Men kan dus gerust stellen dat er een onuit-

puttelijk reservoir van meer dan 230.000 niet-onderzochte species voorhanden is. Deze aanpak zou zeker interessante chemische structuren opleveren, waaronder eventuele geneeskrachtige stoffen. Er is echter een andere benadering mogelijk, die sneller tot resultaten leidt. Volgens een schatting van Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), preciese cijfers zijn namelijk niet beschikbaar, vertrouwt misschien wel 80% van de wereldbevolking in hoofdzaak op traditionele geneesmiddelen voor wat betreft de zogeheten eerste-lijnsgezondheidszorg. Het behoeft verder geen betoog dat deze traditionele middelen voor het belangrijkste deel planten of extracten uit planten zijn. Gezien deze omvang van het gebruik van traditionele geneesmiddelen vormen de zo gebruikte planten al een uitgebreid aantal soorten dat in eerste instantie verdient nader onderzocht te worden, waarbij de kans op succes veel groter is dan wanneer een fytochemische of biologische screening wordt verricht met planten die willekeurig zijn verzameld. Om deze bewering te staven, maak ik gaarne gebruik van cijfers die recentelijk door de bekende farmacognost Farnsworth en collega's zijn aangedragen.

Van 119 geneeskrachtige stoffen van plantaardige oorsprong werd nagegaan of er een verband bestond tussen het effect van deze stoffen en het traditionele gebruik van de planten waaruit zij werden geïsoleerd. Uit deze studie bleek dat 88 van de 119 stoffen (d.w.z. 74%) ontdekt waren als gevolg van het zoeken naar de inhoudsstoffen die verantwoordelijk moesten zijn voor het gebruik van de betreffende planten in de traditionele geneeskunde.

Ethnofarmacologie

De wetenschap die zich bezighoudt met het waarnemen, bestuderen en experimenteel onderzoeken van de biologische activiteit van biogene (plantaardige of dierlijke) stoffen gebruikt in de traditionele geneeskunde, hetzij in het verleden hetzij in de tegenwoordige tijd, wordt internationaal sinds enige jaren met de term "ethnofarmacology" aangeduid. Sinds 1979 is er ook een uitstekend tijdschrift, uitgegeven door Elsevier, dat deze term in de titel voert: "Journal of Ethnofarmacology". In een "Editorial" in 1983 wordt nog eens benadrukt dat de bedoelde wetenschap alleen via een interdisciplinaire aanpak tot resultaten zal kunnen leiden. Met andere woorden, botanici (met name taxonomen), farmacologen en chemici (met name farmacognosten en fytochemici) zullen op dit onderzoekerrein moeten samenwerken. Hoewel de interesse voor het ethnofarmacologisch evalueren van in de traditionele geneeskunde gebruikte natuurproducten wel groeit, wordt het belang van dit onderzoek mijns inziens toch nog onvoldoende ingezien.

Het National Cancer Institute (NCI) te Bethesda, Maryland (VS) heeft in de loop der jaren vele duizenden plante-extracten op cytotoxische eigenschappen onderzocht met het uiteindelijke doel stoffen te vinden, die bij de behandeling van allerlei vormen van kanker kunnen worden toegepast of als modelstof voor de synthese van dergelijke stoffen kunnen dienen. In de periode van 1955 tot 1981 werden maar liefst 114.000 plante-extracten, afkomstig van ongeveer 3400 species uit meer dan 1500 genera, gescreend. Bij 4,3% van de extracten werd een activiteit vastgesteld. Hoewel cijfers waarnaar gerefereerd wordt in het eerder genoemde "Editorial" zouden illustreren dat een veel

beter resultaat zou kunnen zijn behaald, wanneer het NCI zijn studies bijvoorbeeld zou hebben gebaseerd op gegevens uit de volksgeneeskunde, blijkt dit toch niet op te gaan voor de uiteindelijke resultaten van het NCI-programma.

Ter zijde zij opgemerkt dat de alkaloiden vinblastine en vincristine uit *Catharanthus roseus*, die zeer waardevolle cytostatica zijn bij de behandeling van een aantal vormen van kanker, weliswaar zijn gevonden in een ethnofarmacologische studie, maar dat deze studie niet was gericht op het vinden van cytostatica. Men trachtte namelijk in de betreffende studie stoffen te isoleren die een effect bij suikerziekte zouden hebben.

Hoewel het doel van ethnofarmacologische studies is, door isolatie van actieve inhoudsstoffen of door farmacologische experimenten het bewijs te leveren dat het gebruik van traditionele geneesmiddelen gerechtvaardigd en waardevol is, kan het bewijzen van het tegendeel, of sterker nog van de schadelijkheid, een evenzeer belangrijk resultaat betekenen. In het laatste geval zal men kunnen waarschuwen bepaalde bereidingen niet langer te gebruiken, zoals bijvoorbeeld geldt voor preparaten die aristolochiazuur of pyrrolizidine-alkaloiden bevatten, stoffen die van carcinogene respectievelijk mutagene dan wel hepatotoxische eigenschappen worden verdacht.

Wanneer over traditionele geneesmiddelen als bron voor eventuele nieuwe therapeutisch belangrijke stoffen wordt gesproken, mag China niet ontbreken. Over een stof die bij blijvend succes als een van de paradepaarden van het ethnofarmacologisch onderzoek zal gaan fungeren, verscheen vorig jaar in Science een overzichtsartikel geschreven door Klayman, die werkzaam is in het Walter Reed Army Institute of Research gevestigd te Washington DC (VS). De betreffende plant is

Artemisia annua en de stof "Qinghaosu", een sesquiterpeenlacton. Deze plant is in China vele eeuwen gebruikt bij koorts en malaria. In het begin van de zeventiger jaren werd de werkzame inhoudsstof geïsoleerd uit de bladeren. De verbinding bleek een nog onbekende structuur te bezitten, waaraan de namen "Qinghaosu", arteannuïne en artemisinine werden toegekend. Vanwege het eerder genoemde probleem van het voorkomen van resistentie van malariaparasiëten tegen synthetische malaria-middelen kan het ontdekken van een nieuwe, effectieve geneeskrachtige stof een zeer belangrijke ontwikkeling inluiden.

Onderzoekers van het juist genoemde instituut extraheerden dezelfde verbinding uit *Artemisia annua* planten die nabij Washington groeiden. Het gehalte in gedroogde bladeren en bloemen bedroeg 0,06%; in China varieerde het gehalte van 0,01% tot 0,5%. In 1983 lukte het de stof te synthetiseren uitgaande van isopulegol. Hoewel ook melding is gemaakt van een tweede synthese, betekenen deze methoden geen alternatief voor de isolatie van artemisinine uit de plant. De werkzaamheid van artemisinine *in-vitro* is vergelijkbaar met die van chloroquine, maar zijn acute toxiciteit wordt als geringer beschouwd.

In 1979 werd gepubliceerd dat meer dan 2000 patiënten met de stof waren behandeld, allen met succes. Bovendien werd een goed resultaat bereikt bij 143 gevallen van chloroquine-resistente malaria. Het werkingsmechanisme van artemisinine verschilt van dat van chloroquine; in een publikatie die dit voorjaar verscheen, wordt vermeld dat artemisinine en natriumartesunaat (het natriumzout van de barnsteenzure mono-ester van dihydroartemisinine) in ieder geval een remming van de cytochroom-oxidase-activiteit veroorzaken. Mede vanwege het mogelijke recidiveren van de malaria-aanvallen na behandeling met artemisi-

nine werden er derivaten gemaakt en getest. Daaruit bleek dat de aanwezige peroxide-groep essentieel is voor de werking, en dat het derivaat dihydroartemisinine (met een hydroxyl-groep op de plaats van de keto-groep) werkzamer is dan de uitgangsstof. Er werden ook ethers en esters van de dihydro-verbinding gemaakt; de methylether, die artemether werd genoemd, bleek niet alleen de meest werkzame van de ethers te zijn, maar ook sterker werkzaam dan artemisinine. De esters waren sterker werkzaam dan de ethers, terwijl natriumartesunaat de beste perspectieven bood. Volgens Klayman bestaan er plannen voor de teelt van *Artemisia annua* in de Verenigde Staten, en wel om te kunnen beschikken over voldoende hoeveelheden onderzoekmateriaal. Het lijkt mij interessant om te proberen of de plant in ons land wil gedijen, en zo ja, hoeveel artemisinine in de plant aanwezig zou zijn. Ik heb enigszins uitvoeriger bij dit voorbeeld stilgestaan om de vele aspecten van een dergelijk onderzoek aan te geven.

De publicatie in China in 1978 aangaande een nog onbekende biologische activiteit van een al langer bekende stof, namelijk gossypol, heeft de nodige aandacht gekregen, omdat deze verbinding als contraceptivum voor mannen zou kunnen dienen! De stof is een dimeer trihydroxy-sesquiterpeenaldehyde die in de katoenplant voorkomt en dan vooral in de zaden. Een overzichtsartikel over de betreffende literatuur verscheen vorig jaar in een boek dat als deel 1 van een nieuwe boekenreeks is uitgebracht onder de titel "Economic and Medicinal Plant Research" (elk jaar zal een volgend deel aan de reeks worden toegevoegd). Vooralsnog is duidelijk dat er met betrekking tot gossypol nog vele vragen beantwoord dienen te worden, zoals ten aanzien van de mogelijkheden, effectiviteit en veilig-

heid, en dat er goed gecontroleerde experimenten moeten worden verricht. Bij gebleken geschiktheid als contraceptivum zou deze ontdekking echter een revolutie kunnen betekenen in de mondiale gezondheidszorg.

Dames en heren,

Ik heb aan de hand van een beperkt aantal voorbeelden willen toelichten welke onderwerpen voor de farmacognosie ofwel kruidkunde van interesse zijn en ik heb een aantal mogelijkheden en mogelijke ontwikkelingen die voor dit vakgebied van belang zijn, aangegeven. Vervolgens komt de vraag aan de orde, in welk milieu de kruidkunde in Wageningen een plaats zal moeten vinden en of dit milieu geschikt is voor een gezonde ontwikkeling? Toen ik ruim een jaar geleden hier kwam, was mij maar zeer globaal bekend hoeveel en welke vakgroepen deze toen nog landbouwhogeschool geheten instelling herbergde, en nog minder wist ik dat er zoveel instituten in Wageningen zetelden. Ik heb inmiddels getracht een beeld te krijgen van de mogelijkheden om hier al bestaand en nog te starten onderzoek te combineren dan wel uit te breiden met aspecten die voor de kruidkunde interessant zijn. Mijn verkenning van het nieuwe milieu is zeker nog niet voltooid, maar toch wil ik graag een paar van mijn bevindingen bespreken.

Samenwerkingsmogelijkheden

Drie planten aan de teelt waarvan onderzoek is en wordt verricht bij de vakgroep Landbouwplantenteelt en graslandkunde zullen voldoende duidelijk maken dat een directe verbinding

ding met kruidkunde eenvoudig te leggen is. Deze planten zijn *Papaver somniferum*, *Papaver bracteatum* en *Oenothera biennis* (= teunisbloem). De laatste soort verdient wellicht enige toelichting. De belangstelling voor deze plant berust op het feit dat de samenstelling van de olie uit de zaden afwijkt van die van vele andere vette oliën, en wel door het gehalte aan gamma-linoleenzuur, dat aanwezig is naast een hoog gehalte linolzuur. Deze meervoudig onverzadigde vetzuren zijn essentiële voedingsbestanddelen, die bij de prostaglandine-synthese in ons lichaam betrokken zijn. Behalve dat de olie uit de teunisbloemzaden kan dienen om een eventuele extra behoefte aan deze vetzuren te dekken, zou het gamma-linoleenzuur bij een aantal symptomen tot een verbetering leiden. Afgezien van de eventuele therapeutische waarde van de olie kan worden vastgesteld, dat de teelt van teunisbloem de laatste jaren een sterke groei te zien gaf. Dit jaar is evenwel een sterke daling in de prijs van de teunisbloemolie en in de omvang van de teelt opgetreden. Met vorig jaar en dit jaar verzamelde zaden zal een student binnenkort, als een studie-onderdeel kruidkunde, onderzoeken of de oliesamenstelling varieert afhankelijk van variabelen als zaaiperiode, oogsttijd, rijpheid van het zaad en dergelijke.

Zowel voor de teelt van de teunisbloem en de beide papaver-soorten als voor de teelt van geneeskruiden in het algemeen gelden uiteraard bepaalde economische wetten. Dit aspect van de economie komt regelmatig ter sprake bij het overleg met verschillende vakgroepen en instituten. Het is echter niet zo eenvoudig cijfers over geproduceerde hoeveelheden en prijzen van geneeskruiden of hun inhoudsstoffen te verzamelen, mede omdat deze gegevens vaak bij firma's berusten en niet in algemeen toegankelijke literatuur te vinden zijn. Aan een in december

1985 verschenen studierapport van de Nationale Raad voor Landbouwkundig Onderzoek (NRLO) kan echter een aantal cijfers aangaande de economische betekenis van bedoelde planteproducten worden ontleend. De eerste tabel toont van een aantal farmaceutisch belangrijke plantestoffen hoeveel kilogrammen in 1982 in twaalf industrieel belangrijke landen via apotheken werden verkocht. Aanvullend dient gezegd dat de omzet van vincristine weliswaar gering is in kilogrammen, maar dat de prijs zeer hoog is, namelijk 3,5 miljoen US \$ per kg. Ook de prijs van digoxine is niet laag te noemen: f 20.000,- per kg.

In de tweede tabel worden planteproducten vermeld met een marktvolume van 50 ton of meer per jaar en een prijs van minimaal f 300,- per kg. Hoe moeilijk het blijktbaar is betrouwbare cijfers te vinden, wordt geïllustreerd door het feit dat in een vorig jaar verschenen artikel over de wereldproductie van etherische oliën in 1984 in een aantal gevallen totaal verschillende cijfers worden gegeven. De buchu-olie produktie wordt daar op 800 kg geschat, die van kardamom-olie op 4 ton en die van kamille-olie op 1 ton! Daarentegen is het marktvolume van kamillebloemen wel heel hoog: in 1984 werd alleen al in de Duitse Bondsrepubliek meer dan 3000 ton kamillebloemen ingevoerd met een waarde van 20 miljoen DM.

Over de economische betekenis van geneesmiddelen van plantaardige oorsprong in de Verenigde Staten zijn de volgende gegevens beschikbaar. In de jaren 1959-1980 bevatte een kwart van de daar in openbare apotheken op recept afgeleverde geneesmiddelen plante-extracten of geïsoleerde actieve bestanddelen uit hogere planten. In geen enkel jaar uit die periode schommelde dit aandeel met meer dan 1%, en in 1980 werd voor deze geneesmiddelen meer dan 8 miljard US \$ betaald.

Tabel I. Hoeveelheden van farmaceutische plantestoffen in 1982 via apotheken verkocht in 12 geïndustrialiseerde landen.

Produkt	kg	Produkt	kg
Kinidine	128.000	Reserpine	300
Codeïne	92.000	Hyoscyamine	150
Kinine	67.000	Colchicine	110
Sennoside A/B	13.000	Digitoxine	40
Scopolamine	5.900	Emetine	10
Morfine	4.000	Tubocurarine	1,7
Pilocarpine	3.700	Ubichinon	1,2
Ajmalicine	3.600	Vincristine	0,9
Digoxine	500	Thebaine	0,04
Atropine	400		

(Tabel ontleend aan NRLO studierapport 14g)

Tabel II. Voorbeelden van economisch interessante planteproducten. Voor de prijsberekening werd uitgegaan van de volgende wisselkoersen: 1 US \$ = f 3,00 en 1 £ = f 4,50.

Produkt	Marktvolume (ton/jaar)	Prijs (f/kg)
Opium	1.950	375
Buchu-olie	694	765
Gember	250	375
Codeïne	200	2.400
Morfine	200	2.200
Pyrethrines	140	900
Kinidine	128	330
Cassia-olie	89	700
Zwarte peper	80	675
Kinine	67	300
Kardamom-olie	59	1.485
Kamille-olie	onbekend, maar zeer hoog	1.500
Ui/knoflook aroma	onbekend, maar zeer hoog	1.050

(Tabel ontleend aan NRLO studierapport 14g)

Terugkerend naar het wetenschappelijk milieu in Wageningen, mag het zogeheten Prosea-project ook niet onvermeld blijven (Prosea staat als afkorting voor: Plant Resources of South-East Asia). De bedoeling van het Prosea-project is een overzicht samen te stellen van de bestaande kennis van de nuttige planten uit Zuid-Oost Azië. Daartoe zal de literatuur betreffende ongeveer 5000 planten moeten worden verzameld en beoordeeld. Het initiatief van de Landbouwwuniversiteit waaraan ook het Leidse Rijksherbarium steun heeft toegezegd, heeft ruim een maand geleden geleid tot het verschijnen van een "Proposal for a handbook". In dit discussiestuk worden, als voorbeeld voor de verdere opzet, zeventien willekeurig gekozen nuttige planten behandeld. Nu het eerste deel van de voorbereidende fase met het verschijnen van het "Proposal" met succes is afgesloten, spreek ik de wens uit dat dit ambitieuze project, dat een multidisciplinaire aanpak vereist, in zijn geheel tot een goed einde gebracht zal kunnen worden. Ik hoop in staat te zijn direct of indirect een bijdrage te kunnen leveren, omdat ook geneeskrachtige en etherische-olie producerende planten behandeld zullen worden. De twee redacteuren van het "Proposal", Westphal en Jansen, zijn leden van respectievelijk de vakgroepen Tropische plantenteelt en Plantentaxonomie. De desbetreffende vakgebieden en de kruidkunde kunnen elkaar op waardevolle wijze aanvullen.

De kennis van de Afrikaanse flora aanwezig bij de vakgroep Plantentaxonomie is reeds vele jaren een uitstekende hulp bij het onderzoek van de Leidse farmacognosten. Immers, voor farmacognostische studies is een correcte botanische identificatie van het te onderzoeken plantemateriaal een *conditio sine qua non*. Het fytochemisch onderzoek van planten die taxono-

misch verwant zijn met planten waarvan bekend is dat zij geneeskrachtige stoffen leveren, leidt sneller tot resultaten. *Digitalis purpurea* (= vingerhoedskruid) werd ongeveer tweehonderd jaar geleden als geneeskruid ontdekt. *Digitalis lanata* (= wollig vingerhoedskruid) is de leverancier van het hartglycoside digoxine. De waarde van deze plant die nooit in de traditionele geneeskunde toegepast werd, is ontdekt dankzij het al bekende gebruik van *Digitalis purpurea*. Terzijde zij opgemerkt dat de teelt en veredeling van *Digitalis lanata* in belangrijke mate in ons land plaatsvindt.

De vakgroep Organische chemie heeft door het benoemen van een Leidse farmacognost, met als taak isolatie en analyse van biologisch actieve verbindingen uit planten, het fytochemisch onderzoek willen stimuleren. De gemeenschappelijke interesse is overduidelijk, want zonder fytochemische analysemethoden is onderzoek in de kruidkunde niet uitvoerbaar. De bij deze vakgroep aanwezige mogelijkheden voor analyse van etherische oliën met behulp van een gaschromatograaf-massaspectrometer heeft al tot een natuurlijke samenwerking geleid. Ook de vakgroep Toxicologie heeft in zijn onderzoekprogramma raakvlakken met kruidkunde. Een onderzoek naar mutagene of antimutagene dan wel carcinogene of anti-carcinogene eigenschappen van keukenkruiden uit gematigde of tropische streken zou bijvoorbeeld een interessant samenwerkingsproject kunnen betekenen.

Ook de instituten bepalen het milieu waarin kruidkunde zijn plaats moet vinden. Met onderzoekers van twee instellingen, namelijk het Instituut voor Bewaring en Verwerking van Landbouwprodukten (IBVL) en de Stichting voor Plantenveredeling (SVP), vindt reeds zeer geregeld overleg plaats met betrekking

tot lopend en te starten onderzoek waarin kruidkunde participeert. Het toepassen van etherische oliën, of verbindingen uit deze oliën, om het spruiten van aardappelen tijdens de bewaarperiode te onderdrukken heeft in een kleine eerste proefopzet tot een zodanig resultaat geleid, dat met verder onderzoek, op grotere schaal, zojuist een aanvang is gemaakt. Verder zullen over enkele maanden twee studenten bij de SVP gaan deelnemen aan het onderzoek betreffende de veredeling van karwij. Het onderzoek bij de SVP waarbij steroid-alkaloiden een belangrijke rol spelen, biedt eveneens interessante perspectieven voor een farmacognost. Terwijl enerzijds voorkomen moet worden dat dergelijke verbindingen in de consumptie-aardappel gevormd worden, zou anderzijds de vorming van of het vóórkomen van hoge gehalten aan deze stoffen aanleiding kunnen geven tot het gaan gebruiken van deze stoffen als grondstoffen voor de produktie van steroidhormonen. Met deze rondgang langs vakgroepen en instituten verwacht ik u duidelijk gemaakt te hebben, dat er in Wageningen een, mijns inziens, zeer geschikt milieu is voor een gezonde ontwikkeling van kruidkunde.

Aan het einde van deze rede gekomen wil ik gaarne Hare Majesteit de Koningin mijn dank betuigen voor het besluit de Stichting Landbouwhogeschoolfonds bevoegd te verklaren tot het vestigen van deze leerstoel.

Voorts gaat mijn dank uit naar het algemeen bestuur van de Stichting Landbouwhogeschoolfonds voor de vestiging van deze leerstoel en voor mijn benoeming. Ik dank u voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik ben het College van Bestuur, het College van Decanen, en de leden van de Hogeschoolraad erkentelijk voor het hechten van hun goedkeuring aan het vestigen van deze leerstoel. Ook het College van Bestuur en het faculteitsbestuur ben ik dankbaar voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik wil tevens mijn dank uitspreken aan het College van Bestuur van de Rijksuniversiteit te Leiden, aan het bestuur van de faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen, en aan de voorzitter en het bestuur van de vakgroep Bio-Farmaceutische Wetenschappen van genoemde Rijksuniversiteit voor de mij verleende toestemming deze functie aan de Landbouwniversiteit te vervullen.

Dames en heren hoogleraren en leden van de wetenschappelijke staf,

Degenen van u die ik tot nu toe heb kunnen ontmoeten, hebben mij de stellige indruk gegeven gaarne bereid te zijn samen te werken, opdat de kruidkunde een positieve bijdrage aan het onderwijs en onderzoek van de Landbouwniversiteit zal kunnen leveren. Ik zal trachten, voor zo ver de beschikbare tijd het toelaat, dergelijke samenwerking vorm te geven en uit te bouwen.

Hooggeleerde Baerheim Svendsen,

Uw komst naar Leiden in 1965, toevalligerwijze het jaar waarin ik een aanvang met de studie farmacie maakte, betekende een geweldige stimulans voor het onderzoek in de farmacognosie. Uw enthousiasme voor het farmacognostisch onderzoek en voor het gebruiken en aanpassen van moderne scheidingsmethoden bij dit onderzoek hebben onze kleine Leidse vakgroep grote, internationale, bekendheid gegeven. Met uw initiatieven in het kader van het Landelijk Overleg Farmacognosie (LOF) en de ronde-tafelgesprekken over etherische-olie-onderzoek stond u aan de wieg van nu jaarlijks georganiseerde nationale en internationale symposia. Zo werd gisteren het alweer 17e "International Symposium on Essential Oils" afgesloten, en zal nog deze maand het 13e Symposium voor Farmacognosie en Natuurstofchemie plaatsvinden. Ik ben u zeer erkentelijk voor de wijze waarop u mijn leermeester en promotor bent geweest, het is een voorrecht samen met u te kunnen werken, en ik hoop nog veel van uw kennis en ervaring te kunnen leren.

Hooggeleerde Labadie, beste Rudi,

Toen ik in 1971 als student mijn eerste onderzoekervaring opdeed, was jij mijn inspirerende leermeester. Onder betrekkelijk primitieve omstandigheden leerde je mij anthraceenglycosiden en -aglyconen te isoleren, en daarbij te letten op de vorming van artefacten tijdens de isolatie en analyse. Derhalve was ik later toen ik tijdens mijn promotie-onderzoek betreffende etherische oliën weer met artefact-vorming te maken kreeg, een gewaarschuwd mens. Ik hoop ook bij mijn functie in Wageningen, waar nodig, op je vriendschappelijke steun te kunnen rekenen, en ik zal voorts graag met jou het vak dat ons boeit uitbouwen.

Hooggeleerde Van der Maesen, beste Jos,

In de eerste plaats wil ik mijn hartelijke dank uitspreken voor je bereidheid mij gastvrij onderdak te verlenen in het laboratorium. De wijze waarop niet alleen jij maar ook alle andere leden van de vakgroep Plantentaxonomie en de Hortussectie mij hebben ontvangen, heeft mij het gevoel gegeven echt welkom te zijn in jullie midden. Je sprak in je eigen inaugurele rede over voordeurdelers. Ik hoop een kamerbewoner te zijn, die door zijn komst maakt dat de hospes en zijn gezin er toch wijzer van worden, al is het dan niet financieel, bijvoorbeeld omdat er vanwege wederzijdse interesses een goede samenwerking ontstaat.

Dames en heren medewerkers van het IBVL en de SVP,

Ik waardeer het bijzonder dat u bereid was of zelfs wenste te zoeken naar mogelijkheden voor samenwerking. Na de eerste, verkennende, gesprekken is er nu al regelmatig overleg nodig over het onderzoek. Het verheugt mij ook zeer, dat enkele studenten binnenkort voor een studie-onderdeel bij u aan de slag kunnen en dat ik een van de medewerkers van de SVP mag begeleiden bij zijn onderzoek, dat naar mijn stellige overtuiging tot een promotie zal leiden. Ik hoop dat onze samenwerking zal tonen, hoe vruchtbaar een samenwerking tussen de instituten en de Landbouwniversiteit kan zijn.

Dames en heren studenten,

Uw tot nu toe getoonde belangstelling voor de kruidkunde stemt mij optimistisch. Ik hoop u duidelijk te kunnen maken dat het bij de teelt, bij de veredeling en bij de toepassing van ge-

neeskragtige planten en aroma-planten altijd gaat om de inhoudsstoffen, hoe mooi ook in een of andere plant verpakt. De teelt of veredeling kan gericht zijn op beter te oogsten planten, op een grotere hoeveelheid biomassa met hetzelfde gehalte van de gewenste stof of stoffen, op een gelijke hoeveelheid biomassa met een hoger gehalte van de gewenste stof dan wel een lager gehalte, of afwezigheid, van een ongewenste inhoudsstof. In elk geval zal op een gegeven moment het gehalte van bepaalde inhoudsstoffen vastgesteld moeten worden, en soms zullen analysemethoden moeten worden aangepast of zelfs ontwikkeld. Ik zal mijn best doen u een interessant studie-onderdeel aan te bieden en ik zal daarbij trachten mijn enthousiasme voor onderzoek op het gebied van geneeskragtige en aromatische planten op u over te brengen.

Ik dank u voor uw aandacht.

Literatuur

- Baerheim Svendsen, A., J.J.C. Scheffer. Natural products in therapy. Prospects, goals and means in modern research, Pharm. Weekbl. Sci. Ed. 4 (1982) 93-103.
- Becker, H. Das Oel der Nachtkerze *Oenothera biennis*, eine Quelle therapeutisch und diätetisch interessanter Fettsäuren, Z. Phytotherapie 4 (1983) 531-6.
- Czygan, F.-C. (Hrsg.). Biogene Arzneistoffe, Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig/Wiesbaden, 1984.
- Farnsworth, N.R., O. Akerele, A.S. Bingel, D.D. Soejarto, Z. Guo. Medicinal plants in therapy, Bull. World Health Organization 63 (1985) 965-81.
- Graf, E. Die Stellung der Phytotherapie in der modernen Medizin, Kassenarzt 21 (1981) 5036-48.
- Hänsel, R., H. Haas. Therapie mit Phytopharmaka, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo, 1984.
- Holmstedt, B., J.G. Bruhn. Ethnopharmacology - A challenge, J. Ethnopharmacol. 8 (1983) 251-6.
- Klayman, D.L. Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China, Science 228 (1985) 1049-55.
- Lawrence, B.M. A review of the world production of essential oils (1984), Perfum. Flavor. 10, nr. 5 (1985) 1-16.
- Smit, E.H.D. Verleden, heden en perspectieven van Cinchona spp., Pharm. Weekbl. 119 (1984) 159-62.
- Suffness, M., J. Douros. Current status of the NCI plant and animal product program, J. Nat. Prod. 45 (1982) 1-14.
- Veltkamp, E., H. Breteler, H.J. Huizing, M.A. Bertola. Plantebio-technologie in Nederland - Industriële toepassing van plantecellen: voorwaarden en mogelijkheden, Studierapport 14g,

Nationale Raad voor Landbouwkundig Onderzoek, 's Gravenhage, 1985.

- Wagner, H., A. Proksch. Immunostimulatory drugs of fungi and higher plants, in: Economic and medicinal plant research, Vol. 1, H. Wagner, H. Hikino, N.R. Farnsworth (eds.), Academic Press, London/Orlando, 1985, pp. 113-53.
- Waller, D.P., L.J.D. Zaneveld, N.R. Farnsworth. Gossypol: pharmacology and current status as a male contraceptive, in: Ibidem, pp. 87-112.
- Westphal, E., P.C.M. Jansen (eds.). Plant resources of South-East Asia. Proposal for a handbook, Pudoc, Wageningen, 1986.
- Zhao, Y., W.K. Hanton, K.-H. Lee. Antimalarial agents. 2. Artesunate, an inhibitor of cytochrome oxidase activity in *Plasmodium berghei*, J. Nat. Prod. 49 (1986) 139-42.
- Zwaving, J.H. Fytotherapie en fytotherapeutica, Pharm. Weekbl. 121 (1986) 390-8.