

Farmaka en Farmakologie: Verlede, Hede en Toekoms

deur

Prof. de K. Sommers



**PUBLIKASIES VAN DIE UNIVERSITEIT VAN PRETORIA
NUWE REEKS NR. 118—1976**

**TUK 615.1
SOMMERS**

Hierdie publikasie en die publikasies wat agter in hierdie publikasie vermeld word, is verkrygbaar by:

**VAN SCHAIK'S BOEKHANDEL (EDMS) BPK
BURNETTSTRAAT 1096
HATFIELD 0083**

Farmaka en Farmakologie: Verlede, Hede en Toekoms

deur

Prof. de K. Sommers

Intreerede gelewer op 30 September 1976 by die aanvaarding van die profesoraat in en die hoofskap van die Departement Farmakologie, Fakulteit Geneeskunde, Universiteit van Pretoria.



**PUBLIKASIES VAN DIE UNIVERSITEIT VAN PRETORIA
NUWE REEKS NR. 118—1976**

ISBN 0 86979 018 8

Prys: 80c



INLEIDING

Die mens se oorlewing op hierdie planeet hang van die eindelose stryd teen siektes af. Farmakologie is die wetenskaplike benadering tot hierdie stryd.

Toe Paracelsus, 'n tydgenoot van Columbus, Luther en Michelangelo, aan die begin van die Renaissance na vore getree het, was die doel van chemie die soektog na die "filosoof se steen" — 'n fiktiewe gelukbringer wat ewigdurende jeug sou bemiddel en nie-edele metale in goud sou omskep. Sy boodskap was: "Die doel van chemie is nie om goud te maak nie, maar om die basiese wetenskappe te bestudeer en hulle teen siekte te rig. Die doel van chemie is geneeskunde". Paracelsus se boodskap het chemie dus as 'n bondgenoot van geneeskunde ingespan.

VIER GESKIEDKUNDIGE GEBEURTENISSE

In 1630 is kinabas uit Peru ingevoer en by die behandeling van malaria aangewend. Twee eeue later, in 1819, isoleer Runge die alkaloid *kinien* uit hierdie bas. *Dit was die eerste spesifieke antimikrobiële middel.* In die daaropvolgende periode is kinien, soos aspirien vandag, as algemene koorswerende middel gebruik. In 1912 besoek 'n Nederlandse handelaar die bekende kardioloog Wenckebach vir die behandeling van sy atriale fibrillasie. Wenckebach het nie veel te bied gehad nie, en die teleurgestelde handelaar verklaar toe dat hy self sy polsritme kon normaliseer. Deur 1 gram kinien te neem, was sy polsritme binne 25 minute reëlmstig. Na ondersoek van kininderivate, stel Frey in 1918 kinidien, as antiaritmiese middel vry. Laasgenoemde word nog steeds vir dieselfde doel gebruik en kinien is 'n waardevolle alternatiewe middel by die behandeling van akute en serebrale malaria.

In 1785 publiseer William Withering: "An account of the Purple Foxglove and its Medicinal Use". Tien jaar tevore was dr. Withering vanaf Birmingham op reis om sy pasiënte by die Stafford Infirmary te besoek. Terwyl sy koetsperde halfpad omgeruil word, word hy versoek om 'n bejaarde edemateuse ("dropsical") vrou te ondersoek. Daar hy verwag het dat sy sou sterf, was hy baie verbaas toe hy 'n paar weke later van haar herstel te hore kom. Dit is toegeskryf aan die inname van 'n kruietee wat deur "Moeder" Hutton van Shropshire uit ongeveer 20 bestanddele saamgestel is. Withering, wat reeds 'n handboek oor plantkunde die lig laat sien het, laat die keuse op die pers vingerhoedkruit val en meen dat die aktiewe substans 'n uriendrywer was. Hy gebruik vingerhoedkruitekstrakte by die behandeling van die armes van Birmingham, aan wie hy gratis diens lewer. Die resultate was egter twyfelagtig en hy verloor belangstelling totdat hy verneem dat die hoof van 'n Oxfordkollege wonderbaarlik met vingerhoedkruit genees is. Daarna standaardiseer

hy die vingerhoedkruitblaarpreparate en waarsku hy teen die onoordeelkundige gebruik daarvan. Sy onverskilliger kollegas veroorsaak egter baie sterftes met die middel en gevolglik raak dit vir ongeveer 150 jaar in onbruik. Die terapeutiese nihilis sir Anthony Carlisle verklaar aan die begin van die Negentiende Eeu: "Calomel (kwikchloried wat as purgeermiddel gebruik is) is poison and digitalis kills people". Sy siening van die geneeskunde was: "An art founded on conjecture and improved by murder". Die lesse wat uit die verhaal van digitalis geleer kan word, is dat enige waardevolle geneesmiddel ook skadelik kan wees en dat 'n geneesheer slegs geneesmiddels waarmee hy vertrouwd is, behoort voor te skryf.

Een van die betekenisvolste gebeurtenisse in die geskiedenis van die mens was die sintese van ureum deur Wöhler in 1828. Deur die afdamping van 'n waterige oplossing van ammoniumsianaat berei hy ureum sonder bemiddeling van die nier en sonder die geheimsinnige "vital force". Die sintese van hierdie *organiese chemiese verbinding* lui 'n era van organiese chemie in en lê sodoende die grondslag van verandering in die aard van die beskawing. Die chemikus word nou 'n skepper en miljoene skeppings sien mettertyd die lig. Hierdie skeppings moes vir moontlike gebruik as geneesmiddels gesif word en die farmakoloog was die aangewese persoon om die gaping tussen die organiese chemici en die klinici te oorbrug. Die dissipline van Farmakologie is dus aan die einde van die Negentiende Eeu teen 'n agtergrond van geheimsinnigheid, bygeloof, boererate en kwaksalwery gebore. Binne die verloop van agt dekades het hierdie wetenskap elke aspek van die geneeskunde deurdring, vanaf vroeë diagnose tot behandeling en genesing.

Tot 1961 het die leek grootliks 'n romantiese belangstelling in die ontwikkeling en vrystelling van nuwe geneesmiddels getoon. Toe kom daar 'n keerpunt. In 1960/61 was daar in Wes-Duitsland 'n hoë voorkoms van fokomelie of robekstremiteite. Babatjies is gebore met normale of rudimentêre handjies en voetjies wat naby aan die romp ontspring het omdat die langbene van die ledemate misvorm was. Dr. Ralf Voss, 'n neuroloog van Düsseldorf, was die eerste persoon wat die verband tussen die gebruik van talidomid, 'n sedatief-hipnotikum, en die verhoogde voorkoms van geboorteafwykings opgemerk het. Hierdie tragiese gebeurtenis, wat die geboorte van ongeveer 5 000 misvormde babas veroorsaak het, het gelei tot 'n groter verantwoordelikhedsin by die beproewing en gebruik van geneesmiddels. In retrospek was die beheermaatreëls wat hierna toegepas is, moontlik te dempend. Die doene en late van die farmaseutiese bedryf word met onhanteerbare roetineprosedures oorbelaai, sodat daar min van die industrie se navorsingspotensiaal vir die oplos van basiese probleme en ander skeppende werk gebruik kan word. Hoe dit ook al sy, ons Parlement het, handelende op die verslag van die Snybankommissie (1962), in 1965 die Wet op die Beheer van Medisynes (Wet No. 101) goedgekeur sodat die vervaardiging en verspreiding van

geneesmiddels meer effektief beheer kon word.

Chemiese sintese is die basis van geneesmiddelontwerp en sonder dit is vooruitgang in moderne geneesmiddelnavoring ondenkbaar. Empiriese navorsing is egter steeds noodsaaklik om nuwe middels te ontwikkel, daar navorsing wat op beredenering en afleidings gebaseer is en van konvensionele siftingsmetodes gebruik maak, net middels lewer wat geringe verbeterings is op dié wat reeds bestaan. Deur altyd dieselfde metodes te gebruik, word middels met soortgelyke effekte oor en oor ontdek. Dit is die rede waarom daar so baie spasmolitika, sedatief-hipnotika, anticholinerge middels, antihistaminika en beta-adrenerge blokkeermiddels op die mark is. 'n "Nuwe" middel sien die lig indien 'n maatskappy se chemici 'n molekule betekenisvol genoeg kan wysig sodat patenteregte verkry kan word. Baie farmaseutiese maatskappye kompeteer met hulself deurdat hulle dieselfde produk onder ander handelsname deur hul dogtermaatskappye laat bemark. Tussen ander maatskappye bestaan daar 'n pseudokompetisie deurdat dieselfde produk d.m.v. bemarkingsooreenkomste onder verskillende handelsname bemark word. Hierdie stagnasie kan slegs voorkom word indien roetinetwerk verminder word en plek maak vir dinamiese en verbeeldingryke navorsing.

GENEESMIDDELS VAN DIE VERLEDE EN DIE HEDE

Analgetika

Thomas Sydenham skryf in 1680: "Among the remedies which it has pleased the Almighty God to give to man to relieve his sufferings, none is so universal and so efficacious as opium".

Eers in die jaar 1803 het die Duitse apteker Friedrich Sertürner die alkaloiëde morfien uit opium geïsoleer. Hy vernoem dit na Morfeus, die god van slaap. *Dit is die eerste alkaloiëde wat uit 'n plant versuiwer is* en dit word gou deur die bereiding van ander alkaloiëde soos kaffeïen, emetien, atropien en kinien gevolg.

Dover se poeier (opium en ipecacuanha) het ook 'n interessante geskiedenis. Dit was die breinkind van kaptein Thomas Dover, 'n gelisensieerde seerower, wat o.a. in 1709 Alexander Selkirk (Robinson Crusoe) van sy eilandbestaan bevry het. Dover tree af in die beroep van geneesheer en kombineer bogenoemde twee bestanddele sodat 'n oordosering opium van 'n emetiese dosering ipecacuanha vergesel sal word.

Heroïen (diasietilmorfien) word in 1874 by St. Mary's-hospitaal, Londen uit morfien berei en in 1898 word dit as teenmiddel vir morfienafhanklikheid aanbeveel. Dit duur jare voordat daar besef word dat hierdie middel se afhanklikheidspotensiaal selfs groter as dié van morfien is.

Petidien word in 1938 tydens 'n soektog na atropienagtige gladdespierverslappers deur Eisleb en Schauman ontdek. By muise is gevind dat petidien die Straub-verskynsel veroorsaak, d.w.s. dit laat die stert orent staan a.g.v. spasma van die anale sfinkter. Daar dit die kenmerk van morfienagtige middels is, is petidien toe vir 'n analgetiese uitwerking ondersoek.

Die middel nalorfien (N-allieinormorfien) is reeds in 1915 beskryf, maar word eers in 1941 klinies deur Hart as 'n teenmiddel vir die asemhalingsonderdrukking van morfien gebruik.

Vandag is daar veelvuldige sintetiese narkotiese analgetika. Hul sintese was relatief eenvoudig nadat daar tot die besef gekom is dat die feniel-N-metiel-piperidien-gedeelte van die molekule vir analgetiese aktiwiteit noodsaaklik is. Die enigste voordeel wat hierdie middels bo morfien het, is dat hulle sonder 'n betekenisvolle verlies aan uitwerking oraal ingeneem kan word. Twee belangrike struktuurverwante, nl. difenoksilaat, 'n anti-diaretikum, en dekstrometorfaan, 'n kragtige hoësonderdrukker, is ook ontwikkel.

Die farmakoloë wat morfien as 'n agonis (m.a.w. as 'n middel met volle intrinsieke aktiwiteit) beskryf het, was reg. 'n Middel kan selgs as agonis optree indien daar 'n natuurlik voorkomende reseptor daarvoor bestaan. Onlangs is 'n endogene opiaatagtige substans, enkefalien, chemies geïdentifiseer. Dit bestaan uit twee aparte kort peptiede, met-enkefalien en leu-enkefalien. Enkefalien se uitwerking word ook met nalorfien en naloksoon teengegaan.

Die *nie-narkotiese analgetika* van die *salisilaattipe* het ook hul oorsprong in die natuur. Die "doctrine of signatures" het die aanname gemaak dat waar daar 'n siekte voorkom, die goedgesinde Natuur ook in die nabyheid 'n geneesmiddel vir die behandeling daarvan beskikbaar stel. Beide wilgerbome en koorssiektes kom in vleierige gebiede voor en wilgerbas, wat salisien bevat, is gevolglik by die behandeling van koorssiektes gebruik. In die Agtiende Eeu is dit as 'n goedkoop plaasvervanger vir die ingevoerde kinabas gebruik. Tydens die tweede helfte van die Negentiende Eeu is natriumsalisilaat by die behandeling van akute rumatiëkoors gebruik en in 1898 berei Hoffmann en Eichengrün asetiëlsalisiëlsuur. Hierdie wysiging verskuil die fenoliese hidrosielgroep van salisiëlsuur en gevolglik word maagirritasie verminder. Na absorpsie word salisiëlsuur weer deur die plasma-esterases vrygestel. Aloksiprien, 'n kondensasieprodukt van aspirien en aluminiumhidroksied wat die aspirien eers in die alkaliese dunderm vrystel, is 'n onlangse wysiging om maagirritasie verder te verminder.

In 1940 is gevind dat salisiëlsuur op die metabolisme van die tuberkelbasil inwerk, daar dit laasgenoemde se suurstofverbruik en koolsuurgasproduksie

verhoog. Gevolglik is para-aminosalisielsuur in 1946 in die stryd teen tuberkulose ingespan. Dit belemmer, op kompeterende wyse, foliensuursintese deur die tuberkelbasil.

Fenasetien word sedert 1887 as analgetikum gebruik, maar eers in 1953 het die vermoede ontstaan dat dit moontlik nierskade kon veroorsaak. Tydens die griepepidemie van 1918 het die fabrieksgeneesheer in 'n klein Sweedse dorpie 'n fenasetienbevattende poeier voorgeskryf. Die oorlewendes het verklaar dat hulle meer fiks en vol energie voel indien hulle die poeier gebruik en het dit na herstel bly gebruik, daar dit volgens hulle hul werksprestasievermoë verbeter het. Baie gesinne kon nie die dag sonder die poeier begin nie. Poeiers was net so welkom as blomme en sjokolade wanneer siekes besoek is en aantreklike geskenkpakkies poeier is as verjaardaggeskenke aangebied. Geneeshere het dié gebruike as 'n grap beskou totdat daar in die vyftigerjare gevind is dat die sterftes aan nierversaking drie keer hoër by hierdie fenasetienverorberende gemeenskap as elders was. Die fabriekswerkers het die ondersoek na die aangeleentheid aktief teengestaan en selfs die vraelyste handelende oor poeierverbruik verbrand. Die gewoonte is eers in 1961 gebreek, toe fenasetien nie meer sonder 'n voorskrif in Swede bekom kon word nie. Hierdie is 'n voorbeeld van psigiese afhanklikheid en was eerder 'n sosiale as 'n farmakologiese verskynsel.

Fenielbutasoon is as oplosmiddel vir amidopirien, 'n kragtige antipiretiese analgetikum met sterk anti-inflammatoriese eienskappe, gebruik. In 1949 is dit gevind dat pasiënte met rumatoïede artritis beter op parenterale as op orale amidopirien reageer, hoewel die bloedvlakke met beide toedieningsroetes dieselfde was. Daar is toe eers vasgestel dat fenielbutasoon 'n kragtige anti-inflammatoriese middel is.

Goudsoute is in 1929 vir die eerste keer by die behandeling van rumatoïede artritis gebruik, omdat die wanindruk bestaan het dat dié artritis 'n manifestasie van tuberkulose was. Huidig word goudsoute weer met vrug by sommige van hierdie pasiënte gebruik.

Algemene Narkosemiddels

Tot amper die helfte van die Negentiende Eeu is chirurgie uitgevoer op pasiënte wat vooraf met alkohol, opium of hiossien benewel is of wat met harsingskudding of versmoring bewusteloos gemaak is.

Tussen 1840 en 1850 kom drie middels in gebruik, nl. stikstofsoboksied, eter en chloroform. Eersgenoemde twee is na 130 jaar nog die veiligste narkosemiddels in die hande van die ongeoevende. Dokters Long, Wells en Morton

word almal aangedui as van die eerste mense wat hierdie algemene narkosemiddels klinies gebruik het.

Op 15 November 1847 het sir James Simpson en sy twee assistente, op soek na 'n inasemingsnarkosemiddel, chloroform ingeasem en bewusteloos geraak. Simpson verklaar toe dat Adam se rib waarskynlik onder chloroformnarkose verwyder is, waarop die *Lancet* van 1848 hom betig dat hy van Jehova 'n gewone chirurg maak en hom daarop wys dat die diep slaap van Adam plaasgevind het voordat pyn op die wêreld losgelaat is. In 1853 word koningin Victoria van haar agtste kind verlos terwyl sy chloroform inasem en sy spreek haar waardering uit vir hierdie middel wat pyn kan verlig en voorkom.

Hierna was daar twee verdere deurbrake. In 1934 word natriumtiopentoon vir induksienarkose gebruik en tussen 1955 en 1960 word twee nie-ontploffbare gefluorineerde koolwaterstowwe, halotaan en metoksieflooraan, in gebruik geneem.

Die *neuromuskulêre blokkeermiddels* maak skeletspierslappigheid by baie ligte vlakke van narkose moontlik. In 1856 ontdek Claude Bernard die uitwerking van die Suid-Amerikaanse pylgif kurare op die spiereindplate. Reeds in 1812 besoek Charles Waterton Suid-Amerika om hierdie dodelike "wourali"-gif te ondersoek. Hy probeer teengiwwe by hoenders: hy hou die voël tot by sy kop in water, gooi suikerrietsap en rum in sy keel en vul sy bek met sout. Dit was geen wonder dat die voël nie die gif of teengif oorlewe het nie. Na sy terugkeer na Engeland dien hy die gif aan 'n donkie toe en toe dié na 10 minute "sterf", doen hy 'n insnyding in die windpyp en pomp die dier se longe twee uur lank met 'n blaasbalk op — "which saved the ass from final dissolution". Wouralia, soos die donkie herdoop is, sterf eers 25 jaar later.

Tubokurarien kon egter eers in 1942 deur Griffith en Johnson in die geneeskunde benut word, want eers op daardie tydstip het gerieflike roetinetegniese vir kunsmatige asemhaling in gebruik gekom.

Geneesmiddels vir *lokale verdoving* is vir die eerste keer deur Carl Koller in oogchirurgie benut. Hoewel die alkaloïed kokaiën reeds in 1860 geïsoleer is, is dit eers in 1884 deur Sigmund Freud en Koller van Wene herondersoek. Koller gebruik dit by oogchirurgie tydens 'n besoek van Freud aan sy verloofde, want vir laasgenoemde "was seks blykbaar meer belangrik as chirurgie".

In 1905 berei Einhorn *prokaiën*, terwyl *lignokaiën*, die derde belangrike prototipe, in 1937 uit die navorsing van Erdtmann en Löfgren gevolg het. Lignokaiën is die belangrikste enkele middel wat huidig in die koronêre eenheid gebruik word om ventrikulêre aritmieë te voorkom en te behandel.

Antimikrobiese Middels

Dit is waarskynlik op die gebied van mikrobebevegting dat farmakologie die grootste sukses behaal het.

Daar is reeds na die alkaloid kinien verwys. Die eerste selektiewe sintetiese antimikrobiese middel was arsfenamien, wat in 1910 deur Ehrlich ontwikkel is. Neoarsfenamien het spoedig gevolg en is tot 1945 by die behandeling van sifilis gebruik. (Paul Ehrlich was ook die skepper van die begrip chemoterapie.)

In 1932 berei Mietzsch en Klarer 'n gesulfoneerde kleurstof, sulfamidokrisoïedien (prontosil). In 1935 voer Gerhard Domagk prontosil aan muise en vind dat dit in die liggaam tot 'n aktiewe metabool, sulfonielamied, afgebreek word en dat laasgenoemde die muise teen streptokokkale infeksies beskerm. *Vir die eerste keer word piogene bakterieë gedood* en kon puerperale sepsis, pneumonie en meningitis suksesvol behandel word. Die sulfoonamiede was ook die *eerste antimetabolië* wat berei is. In 1938 word sulfapiridien (May en Baker 693) bemark.

Alexander Fleming merk in 1928 op dat die swam *Penicillium notatum* die groei van 'n stafilokokkultuur rem. Hy ekstraheer die aktiewe substans en noem dit penisillien. Dit volg egter eers uit die pogings van Florey en Chain in 1940 dat penisillien gekristalliseer en geproduseer word met die oog op kliniese gebruik. In 1941 word die eerste kliniese proef met penisillien uitgevoer en in 1957 word die 6-APA-kern van penisillien deur gisting vervaardig. Verskillende sykettings kon daaraan geskakel word vir die sintese van die verskillende semisintetiese penisilliene. In 1960 word die penisillinase-weerstandige penisilliene vervaardig. Hierdie middels is 12 000 keer meer weerstandig teen die bakteriële ensiem penisillinase as penisillien G.

Na Florey en Chain se deurbraak vorder die soektog na ander antibiotika flink. In 1943 is 'n basitrasienvormende basil uit die saamgestelde fraktuur van die sewejarige Margaret Tracey geïsoleer.

In 1944 word streptomisien verkry vanaf *Streptomyces griseus*, wat Waksman uit 'n swaar bemeste veld en uit die keel van 'n hoender gekweek het.

Chlooramfenikol word in 1947 verkry uit 'n streptomyses wat in 'n komposhoop in Illinois, VSA gevind is, maar dis eers in 1954 dat die eerste sterfte a.g.v. beenmurgonderdrukking deur dié middel by 'n vierjarige kind gerapporteer is.

Tetrasikliene (1948), eritromisien (1952) en Novobiosien (1957) volg.

Nystatin word in 1943 deur die New York State Department of Health ontdek.

Amfoterisien B, die keusemiddel teen sistemiese swaminfeksies, word in 1958 bemark. Die dermatofietdoder griseofulvien is reeds in 1939 vervaardig, maar omdat dit in groot doserings toksies by proefdiere geblyk het, word dit eers in 1958 by mense gebruik.

Die kefalosporiene, wat algemeen as van die nuutste antibiotika beskou word, is reeds in 1945 geïsoleer.

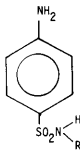
Sulfoonamiedderivate

By die gebruik van die sulfoonamiede het sommige van hulle besondere nuwe-effekte getoon. Nuwe middels wat nie meer antimikrobies was nie, is gevolglik ontwikkel sodat die besondere nuwe-effekte klinies aangewend kon word. Met ander woorde, sodra die gewenste farmakodinamiese effek verkry is, wysig die farmakoloog die molekule sodat die oorspronklike effekte uitgeskakel word. Deur hidrofiele of lipofiele groepe aan te heg, word ook die gewenste farmakokinetiese eienskappe verkry. Op hierdie wyse is die volgende sulfoonamiedderivate geskep: die sulfonielureums, die diuretika, die antihipertensiewe middels en die urikosuriese middels (fig. 1).

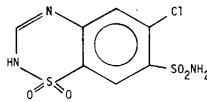
Fig. 1

DIE SULFOONAMIEDDERIVATE

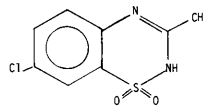
SULFOONAMIED - NIE - EFFEKTE DEUR MOLEKULERE WYSIGING TOT HOOF-EFFEKTE VERANDER. M.A.W. DIE GEWENSTE FARMAKODINAMIE IS VERKRY. DEUR DIE AANHEGTING VAN HIDROFIELE OF LIPOFIELE GROEPE, WORD DIE GEWENSTE FARMAKOKINETIESE EIENSKAPPE VERKRY.



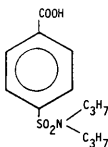
SULFOONAMIEDSTRUKTUUR



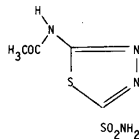
CHLORTHALIASIED DIURETIKUM



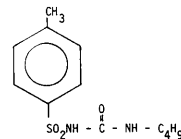
DIASOKSIED ANTIHIPERTENSIEF



PROBENESIED (URIKOSURIES)



ASETASOOLAMIED KAI



TOLBUTAMIED SULFONTELUREUM

Tydens terapeutiese proewe met die sulfoonamiede by die behandeling van tifoëdkoors in 1942, en by urienweginfeksies in 1954, is daar gevind dat die pasiënte se bloedsuiker drasties verlaag is. In 1955/56 wend Achelis en Hardebeck karbutamied aan om die bloedsuiker van suikersiektelyers te verlaag. Dit het egter nog 'n antibakteriële uitwerking gehad, maar deur die para-

aminogroep deur 'n metielgroep te vervang, word tolbutamied, 'n suiwer hipoglukemiese middel, berei. Al die nuwere sulfonielureums beskik oor laasgenoemde se farmakodinamika en verskil net ten opsigte van hul kinetika.

In 1944 beskryf Loubathières die hipotensiewe uitwerking van sekere sulfoonamide. Ander veroorsaak 'n metaboliese asidose en in 1951 bewys Berliner dat asetoolamied weens remming van koolsuuranhidrase by die nier as diuretikum optree. Molekulêre wysigings van asetoolamied lei tot die ontdekking van die bensotiadiasiene wat, hoewel hulle nog oor eersgenoemde se sulfamielgroep ($-SO_2NH_2$) beskik, as saluretika optree. Novello gebruik chloortiasied in 1957 klinies. Tot op daardie tydstip was nog net die kwikdiuretika beskikbaar. (Laasgenoemde is in 1920 deur Sarl en Heilig ontdek toe hulle die organiese kwikverbinding merbafen as antisifilitiese middel beproef het. Dit genees nie sifilis nie, maar veroorsaak 'n diurese. Mersaliel, wat nog van tyd tot tyd gebruik word, is kort daarna ontwikkel.)

Wysiging van die bensotiadiasiene lei tot die sintese van diasoksied, wat in werklikheid antidiureties is maar die bloeddruk drasties laat daal en die bloedsuiker verhoog. Dit word by die hantering van hipertensiewe krisisse of hipoglukemie gebruik.

Probenesied is 'n sulfoonamiedderivaat wat deur blokkering van die herabsorpsiedraers in die proksimale nierbuis die uitskeiding van uriensuur bevorder. Chroniese jig kan ook behandel word deur die vorming van uriensuur met 'n xantienoksidaseremmer teen te gaan. Allopurinol, wat hierdie ensiem rem, is aanvanklik by die behandeling van leukemie gebruik om die afbraak van die antimetaboliet 6-merkaptopurien teen te gaan. So is sy uitwerking op uriensuursintese ontdek. In 1963 gebruik Rundles dit by die behandeling van jig.

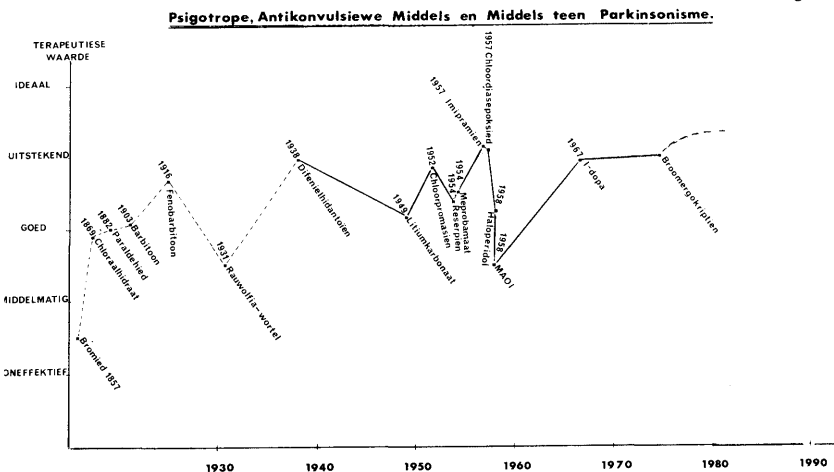
Middels wat op die Sentrale Senuweestelsel Inwerk (fig. 2)

Toe chloraalhidraat, die eerste sintetiese hipnotikum, in 1869 deur Liebreich berei is, is dit as 'n alternatief vir opium of alkohol verwelkom.

In 1882 volg paraldehyd en in 1903 barbitoon. Ureumderivate is ondersoek daar dit bekend was dat uretaan oor hipnotiese eienskappe beskik. Von Bayer het barbituursuur (malonielureum) reeds in 1864 berei en Fischer en Von Mering gebruik barbitoon in 1903 terapeuties. Hörlein ontdek in 1916 die waarde van fenobarbitoon by die behandeling van epilepsie. (Bromied was tot op daardie tydstip die enigste bekende antikonvulsiewe middel.) In 1938 kom die volgende anti-epileptiese middel in gebruik, toe Merrit en Putnam difenilhidantoien klinies aanwend.

Sen en Bose ontdek in 1931 die hipotensiewe en berustende uitwerking van gepoeierde Rauwolfiawortel. Reeds in 1883 sintetiseer Beruthsen fenotiasien en laasgenoemde word vanaf 1938 as antihelmintikum in die veeartsenykunde gebruik. Halpern en Ducrot berei in 1946 die eerste klinies bruikbare fenotiasien-derivaat, nl. prometiasien — 'n kragtige sederende antihistaminikum. In 1950 vervaardig Charpentier chloorpromasien en in 1952 beskryf Delay dit as 'n berustingsmiddel. Sedertdien is tientalle fenotiasien-derivate gemaak en hulle word o.a. by die behandeling van skisofrenie en as antiëmetika benut. In 1952 gebruik Wilkins reserpien by die behandeling van hipertensie. Later word dit minder effektief as chloorpromasien by die behandeling van die psigosos bevind.

Fig. 2



In die 1940's is litiumkarbonaat as 'n soutsuistitoot by pasiënte met hartversaking gebruik en in 1949 word dit deur Cade by die behandeling van die maniese fase van manies-depressiewe psigose aangewend.

Iproniasied, 'n verwant van isoniasied, word in 1951 as middel teen tuberkulose beproef en daar word opgemerk dat dit die sentrale senustelsel stimuleer. Aanvanklik was die psigiaters nie deur hierdie remmer van mono-amienoksidase beïndruk nie, maar in 1958 word daar gerapporteer dat dit 'n gunstige uitwerking by sommige pasiënte met depressie het.

In 1957 ontdek Kuhn die antidepressiewe uitwerking van imipramien. Dië trisikliese antidepressiewe middel is struktureel aan die fenotiasiene verwant en is tydens 'n soektog na nuwe berustingsmiddels ontdek.

Hornykiewicz het in 1960–1962 bewys dat parkinsonisme die gevolg van 'n

tekort aan dopamien is en hy beskryf ook die werking van 1-dopa. In 1967 gebruik Cotzias 1-dopa by die behandeling van parkinsonisme.

In 1956 gebruik Kanz talidomid as 'n sedatief-hipnotikum en die tragedie wat hierop gevolg het, is welbekend.

Middels wat op die outonome sensus inwerk

In 1900 isoleer Abel, die eerste professor in Farmakologie in die Verenigde State, die eerste hormoon, nl. adrenalin uit die byniermedulla. In 1905 isoleer Hunt, terwyl hy in professor Abel se laboratoria werksaam was, asetielcholien uit die bynierskors.

Efedrien was reeds vir 5 000 jaar in China in gebruik voordat dit in 1924 deur Chem aan Westerse geneeskunde bekendgestel is. In 1927 is hierdie alkaloid gesintetiseer en kort daarna is amfetamien, fenielefrien, en ander simpatomimetiese amiene vervaardig en in gebruik geneem.

Isoproterenol, wat eerste deur Konzett in 1940 bestudeer is, is die uitgangsubstans vir die bereiding van al die moderne selektiewe brongodilatore en die beta-adrenerge blokkeermiddels. Hoewel Ahlquist reeds in 1948 sy hipotese van alfa- en beta-adrenerge reseptore daargestel het, is die eerste klinies-aanvaarbare beta-blokkeermiddel eers in 1964 bemark. Dibenamien, die eerste bruikbare alfa-adrenerge blokkeermiddel, is in 1947 deur Nickerson en Goodman ontdek.

Fisostigmin, 'n alkaloid van die Kalabarboontjie, is in 1864 deur Jobst en Hesse geïsoleer en in 1877 deur Laqueur by die behandeling van gloukoom gebruik. In 1931 is die sintetiese karbamiensuurester neostigmin vir sy stimulatoriese uitwerking op die dermkanaal bemark. In 1934 het dr. Mary Walker, 'n lyster aan myasthenia gravis, gespekuleer dat haar siekte moontlik aan 'n kuraaragtige substans toeskryfbaar kon wees en gevolglik beproef sy hierdie omkeerbare cholinesteraseremmer self. Neostigmin het die abnormale vermoëbaarheid van haar skeletspiere onmiddellik opgehef. Na verwant aan hierdie middels is die organofosfaatplaagdoders soos malation en paration, wat onomkeerbare cholinesteraseremmers is. Die eerste hiervan, tetraetielpirofosfaat (TEPP), is reeds in 1854 deur Clermont berei, maar eers in 1952 het Schrader die middels vir hul insekdodende eienskappe ondersoek. Gedurende die Tweede Wêreldoorlog het beide die Duitsers en die Geallieerdes van hierdie middels vir moontlike chemiese oorlogvoering vervaardig, maar gelukkig is dit nooit gebruik nie.

Die belladonna-alkaloïede atropien en hiosien blokkeer die uitwerking van

asetielcholien by muskariene reseptore en is deur dames gebruik om hul kykers te vergroot — vandaar die naam “mooi meisie”-alkaloïede. Die belladonnaplante is dikwels in die Middeleeue gebruik om teenstanders te vergiftig en atropien ontleen sy naam at Atropos, die oudste van die Drie Noodlotbestemmings, wat na bewering die draad van die lewe knip. In 1867 het Bezold en Bloebaum gevind dat atropien die harteffekte van vagusstimulasie blokkeer en dit is een van die redes waarom die middel steeds as roetinepremedikasie voor operasies voorgeskryf word.

Die uitwerking van asetielcholien word by die nikotiene reseptore met die skeletspierslappers en ganglionblokkeerders teengegaan. Die ontdekking van skeletspierslappers soos tubokurarien is reeds vermeld. In die laat veertigerjare van hierdie eeu is die biskwaternêre ammoniumsoute vervaardig en daar is deur mense soos Barlow en Paton gevind dat, afhangende van die aantal metileengroepe tussen die twee gelaaië stikstowwe, die soute òf as ganglionblokkeerders òf as depolariserende skeletspierslappers optree. Heksametonium en pentolinium (ganglionblokkeerders) is toe as antihypertensiewe middels gebruik. Suksinieldicholien is reeds in 1906 deur Hunt en Taveau by dierekseperimente gebruik, maar omdat hulle van gekurariseerde diere gebruik gemaak het, is die skeletspierslappende eienskap van die middel oorgesien en is dit eers in 1949 ontdek. Die ironie van die saak is dat al hierdie biskwaternêre verbindings vervaardig is omdat daar gemeen is dat d-tubokurarien hierdie struktuur het. In 1970 het Everett egter bewys dat een van sy stikstowwe ’n tersiêre amien is.

Antistolmiddels

In 1916 herwin McLean, ’n mediese student, heparien uit die lewer en beskryf dit as ’n lewerfaktor wat die stollingstyd verleng. Eers in 1936 was die ekstraksieprosesse en versuiwering gevorderd genoeg sodat heparien aan die mens toegedien kon word.

In die twintigerjare het ’n geheimsinnige bloedingsiekte onder die beeste in Noord-Amerika uitgebreek. Na geringe chirurgie soos onthoringing en kastrasie het beeste wat gemufte soet lusern gevreet het, doodgebloei. Eers 10 jaar later, in 1934, is dikumarol as die toksiese agens geïdentifiseer. In 1941 begin die eerste kliniese proewe by die mens, met dikumarol as antistolmiddel.

SAMEVATTING VAN DIE VERLEDE EN HEDE VAN FARMAKA

Die klasse geneesmiddels wat huidig bemark word, spruit grootliks uit geneesmiddels wat toevallig ontdek is. Gedurende die 1920’s en 1930’s is vele chemiese

verbindings en natuurprodukte gesif. Die periode van 1935 tot 1965 kan voorwaar as die drie goue dekades van geneesmiddelontwikkeling beskou word, want met sistematiese chemiese wysiging van bekende middels en alkaloiëde is optimale bio-aktiewe verbindings op rasionele wyse ontwikkel.

DIE TOEKOMS

Waardevolle toekomstige ontdekkings kan slegs moontlik wees indien voldoende nuwe verbindings die vlak van kliniese waarneming bereik. Nuwe klasse geneesmiddels word selde deur substitusie-effekondersoeke daargestel. Nadat William Osler die bestaan van malariaparasiete in die bloed ontken het, word hulle in 1886 aan hom getoon, waarna hy verklaar dat hy: "had been taught the folly of scepticism based on theoretical considerations". Die moderne farmakoloog sal ook hierdie tipe skeptisisme t.o.v. volksmedisynes moet laat vaar sodat nuwe klasse geneesmiddels gebore kan word.

TOEKOMSVOORSPELLINGS

Meer selektiewe geneesmiddels sal die lig sien. Bio-aktiewe middels kan struktureel op so 'n wyse verander word dat hul affiniteit vir gewenste reseptore vermeerder en vir ongewenste reseptore verminder. Die moontlikheid bestaan byvoorbeeld dat beta-1-stimulante wat net positief-inotropies by die hart is, bereik kan word. Nuwe geneesmiddels sal egter definitief beter as die bestaandes moet wees om deur farmakoloë aanvaar te word.

Nuwe verbindings met onbekende farmakologiese potensiaal sal ondersoek moet word. Die bestaande siftingsmetodes is onekonomies en die waarskynlikheid dat 'n nuwe geneesmiddel met besondere farmakologiese eienskappe op hierdie wyse ontdek sal word, word vinnig kleiner.

Immunofarmakologie sal beslis nuwe geneesmiddels oplewer. Meer aktiewe en meer spesifieke immuunonderdrukkende middels sal ontdek word en dit sal die prognose van outo-immune toestande soos rumatoïede artritis verbeter. Huidig word die wurmteemiddel levamisool by die behandeling van o.a. sistemiese lupus eritematose ondersoek. Dit bevorder die chemotakse van die monosiete, sodat antigene waarteen die B-selle onbeheerd immunoglobuliene produseer, gefagositeer word. Middels soos levamisool kan moontlik die onderdrukte chemotakse by pasiënte met griep ophef en hulle gevolglik meer weerstandig teen sekondêre bakteriële aantasting maak. Onderdrukte chemotakse word van gebrekkige sellulêre immuniteit teen infeksies en neoplasmas vergesel en gevolglik kan middels soos levamisool ook hier van waarde wees. Middels wat immuunverdraagsaamheid vir vreemde weefsels

bevorder, sal waarskynlik berei word en sal gevolglik die oorplanting van organe meer suksesvol maak.

Biochemiese farmakologie het reeds bydraes tot onkoterapie (antimetaboliete soos foliensuur en die purienanaloeë), tot die behandeling van jigg (xantienoksidaseremmers) en tot antimikrobiële terapie (foliensuurantagoniste) gelewer. Verdere insig in die beheerprosesse van ensiemsintese en ensiemfunksie kan die weg vir toepaslike nuwe remmers aandui. Dit is belangrik om die tempo-beperkende ensieme van verskillende selle en organismes te identifiseer, want hulle reguleer selffunksie. Indien selffunksie op 'n verdere stap in die biochemiese pad gerem word, het aktiewe metaboliete dikwels reeds gevorm.

Geneesmiddelnavoring sal baat vind by vooruitgang op die gebied van *eksperimentele patologie*. Dit sal nie alleen proefdiermodelle van menslike siektes daarstel nie, maar ook die ondersoek na die patogenese van siektes toelaat.

Die studie van farmakokinetika by mens en dier word toenemend belangriker. Huidig kan biotransformasiedata by proefdiere nog nie op die mens toegepas word nie. Die teratogene uitwerking van geneesmiddels kan byvoorbeeld nie by die knaagdier ondersoek word nie, want die plasenta van primate is hemo-choriaal en dié van knaagdiere hemo-endoteliaal. Die volgende is 'n nuwe benadering en dit kan verder uitgebou word: Nadat daar met toksisiteitstudies by proefdiere bewys is dat 'n middel redelik veilig is, word 'n baie klein dosering aan 'n menslike vrywilliger gegee. Die chromatografiese patrone van geneesmiddelmetaboliete by die mens en verskeie proefdiere word dan vergelyk. Die proefdier met die naaste biotransformasieprofiel aan die mens word dan as die beste beskikbare model beskou. Die moontlikheid dat waardevolle geneesmiddels huidig vanweë onkunde omtrent hul farmakokinetika verwerp sal word, is gelukkig klein.

TOEKOMSTIGE GENEESMIDDELS

Toekomstige geneesmiddels sal meer spesifiek en selektief wees en sal gevolglik 'n meer beperkte gebruik hê as dié wat huidig beskikbaar is. Daar sal gepoog word om oorsaaklik te behandel, liever as simptome, maar dit het as voorwaarde 'n beter kennis van die patogenese van siektes.

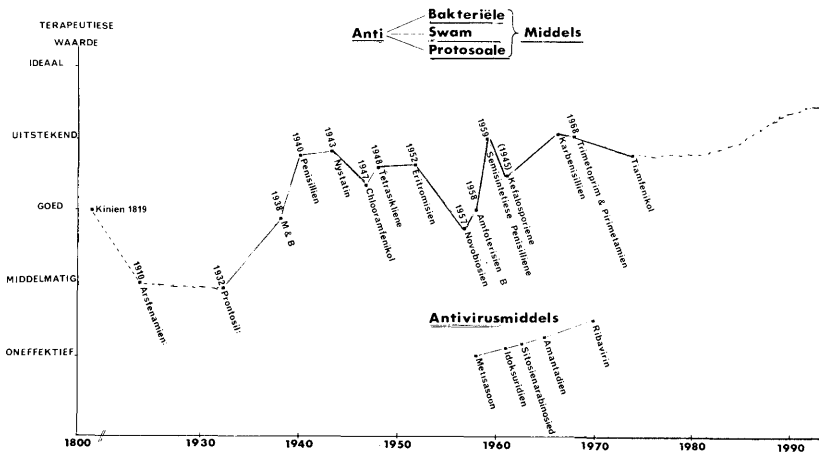
Dit is onwaarskynlik dat die studie van struktuuraktiwiteitsverwantskappe so ver kan vorder dat geneesmiddels se farmakokinetika en -dinamika voorspelbaar kan word.

Antimikrobiese Middels (fig. 3)

Nuwe variante van die bestaande middels sal groter weerstand teen bakteriële ensieme toon en met molekulêre wysigings sal die farmakokinetiese eienskappe soos absorpsie verbeter word.

Virusse is en bly problematiese organismes daar hulle van gasheermeganismes gebruik maak om te vermenigvuldig. Gevolglik is 'n selektiewe chemiese aanval op 'n virus besonder moeilik. Die ontwikkeling van spesifieke vaksiene en die gebruik van middels wat die produksie van interferon bevorder, is moontlikhede. By virusinfeksies sal voorkomende behandeling waarskynlik meer suksesvol as terapeutiese behandeling bly.

Fig. 3



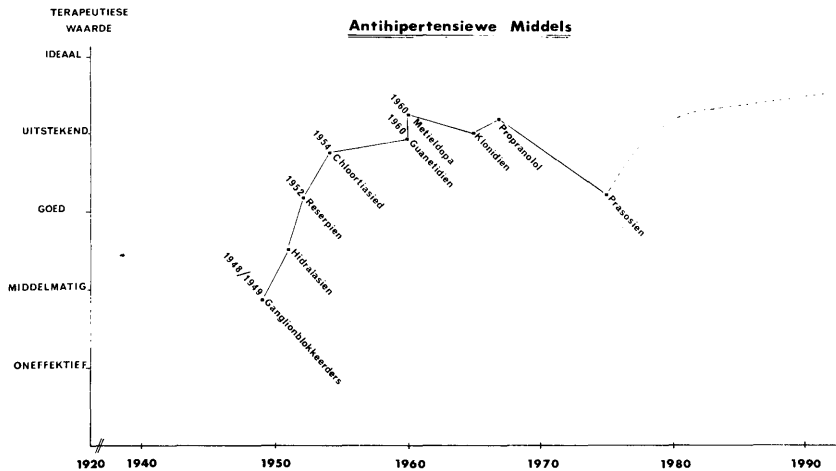
Onkostatika

Daar tumore waarskynlik vinnig vergroot omdat die afsterwe van selle vertraag word en nie omdat hulle selle soveel vinniger as dié van normale weefsel verdeel nie, is geneesmiddels wat op snelverdelende selle ingestel is van minder waarde as wat voorheen gedink is. Gevolglik sal nuwe sitostatika waarskynlik nie meer selektief as die bestaandes op maligne selle inwerk nie. Die hoop bly dus gevestig op middelkombinasies wat sinergisties op tumorselle inwerk. Vordering op die gebied van tumorimmunologie kan moontlik waardevol wees en indien die metabolisme van tumorselle verder opgeklar word, kan nuwe antimetaboliete moontlik ontwikkel word.

Kardiovaskulêre Geneesmiddels (fig. 4).

Die ontwikkeling van nuwe *antihipertensiewe middels* sal slegs sinvol wees indien die patogenese van hipertensie opgeklaar word. Dan kan oorsaaklike behandeling toegepas word. Huidig word hipertensie teengegaan met middels wat òf die invloed van die simpatiese senustelsel op die arteriolêre gladdespier uitkakel òf hierdie gladdespier direk verslap. Beide benaderings lei tot onaangename newe-effekte.

Fig. 4



Geneesmiddels wat *isgemiese hartsiekte* kan voorkom of genees, bestaan nog nie want die waarde van die koronêre vasodilatore word bevraagteken en die beskikbare antilipemiese middels laat baie te wense oor. Die ontdekking van 'n anti-aritmiese middel wat per mond ingeneem kan word om teen ventrikulêre fibrillasie te beskerm, sal reeds 'n groot deurbraak wees.

Dit is onwaarskynlik dat *kardiotoniese middels* met die effektiwiteit van digoksien, maar met 'n groter terapeutiese indeks, ontdek sal word.

Dit is ook twyfelagtig of beter *fibrinolitiese* en *antistolmiddels* binnekort gevind sal word.

Psigotrope Middels

Indien die patogenese van psigiese afwykings opgeklaar word, sal meer spesifieke geneesmiddels berei kan word. Die biogeniese basis van psigiese

afwykings moet dus eers deurvors word. Vasodilatore is van min waarde by die behandeling van seniliteit en gevolglik word die hoop gevestig op middels wat die breinmetabolisme kan beïnvloed. Ongelukkig is daar nie 'n geskikte proefdiermodel vir serebrale aterosklerose nie.

Antivrugbaarheidsmiddels

Die eerste vordering wat verwag kan word, is 'n eenmaal-'n-maand pil vir vroue. Die ontwikkeling van 'n pil wat vir die man aanvaarbaar sal wees, is onwaarskynlik in die nabye toekoms.

DIE TOEKOMS VAN DIE VAKGEBIED FARMAKOLOGIE

Die koms van effektiewe antimikrobiese middels het die aangesig van die geneeskunde verander. Van die voorskrifte wat geneeshere huidig uitskrif, is 92 persent vir middels wat eers in die afgelope dertig jaar beskikbaar geword het. Die beproewing van geneesmiddels het eers wetenskaplik geword nadat Hill en Daniels in 1952 die riglyne vir die beplanning van gekontroleerde kliniese proewe bepaal het. In 1953 skeep Dost die begrip "farmakokinetika" en in 1964 stel Ariëns sy kwantitatiewe reseptorteorie.

Aanvanklik is die nuwe-effekte van geneesmiddels geringgeskat omdat hierdie middels die prognose van siektes so dramaties verbeter het. In 1961 het die talidomidramp egter die besef ingeskerp dat die skadelike uitwerking van geneesmiddels soms hul voordele kan oortref. Die verbeterde analitiese metodes van die afgelope tien jaar het die farmakokinetika van geneesmiddels begin opklaar en daar het 'n steeds groter wordende gaping tussen die klinikus en die farmaseutiese industrie ontstaan.

Farmakologie is huidig alles behalwe 'n stiefkind van die geneeskunde. Die Departement Farmakologie se grootste opdrag is om geneesmiddeltherapie in die regte perspektief te plaas. Die farmakologiese basis van geneesmiddeltherapie behoort verkondig te word sodat geneeshere die beginsels vir die korrekte gebruik van hierdie middels by die moderne geneeskunde kan verstaan.

'n Verdere opdrag is om behulpsaam te wees by die ontwerp van kliniese proewe en om die betrokke klinici met raad by te staan. Die rol van die Departement Farmakologie is waarskynlik nie om laaftaseproewe uit te voer nie, maar om by aanvangstudies van nuwe geneesmiddels betrokke te raak, met ander woorde om die geneesmiddel se kinetika by gesonde vrywilligers na te gaan. Die mens is nie 'n knaagdier nie en gevolglik behoort die navorsing van 'n moderne departement mensgerig te wees. Die bepaling van

geneesmiddels in biologiese vloeistowwe is 'n uitstekende hulpmiddel by geneesmiddel terapie. Roetinebepalings hoort waarskynlik by die gevestigde dissipline van Chemiese Patologie, daar die bestaan van twee dienslewerende analitiese laboratoria in dieselfde Fakulteit om finansiële redes nie geregverdig kan word nie.

Die verpligtinge van die Departement Farmakologie is dus die onderrig, opvoeding en ondersteuning van al die dissiplines wat van geneesmiddels gebruik maak en die diepte-ondersoek van terapeutiese probleme.

SLOTGEDAGTES

Die beskawing, soos ons dit vandag ken, sou nie sonder die snelle vordering op die gebied van farmakoterapie tot stand kon kom nie.

Daar het egter ook nuwe probleme hieruit voortgevloei. Twee behoort vermeld te word. Ten eerste het die algemene gebruik van antibiotika tot die ontstaan van weerstandige mikrobies aanleiding gegee en het voorheen normale flora hoogs patogeen geword. Tweedens het die onoordeelkundige behoud van 'n lewe, waar die terugkeer na 'n nuttige lewensbestaan onmoontlik is, verreikende sosiale gevolge. Geneesmiddels behoort dus soms weerhou te word sodat die pasiënt met 'n swak lewensprognose met waardigheid kan heengaan.

SYNOPSIS

Currently marketed drugs are largely the products of accidental discoveries. During the period 1935—1965, systematic chemical modifications of known drugs and alkaloids lead to the synthesis of optimally bio-active derivatives. This period constituted the three golden decades of drug development. Presently it appears as if all available drug molecules have been fully exploited. The discovery of completely new compounds has become a necessity if major therapeutic advances are to be made. Empirical research including, re-examination of folk remedies, has become essential.

The pathogenesis of certain conditions, e.g. hypertension, must be clarified before proper causal drug treatment can be instituted.

Improved analytical methods applied during the last decade has tremendously advanced our insight into the pharmacokinetics of drugs. This has created an increasing gap between the clinician and the pharmaceutical industry. It is up to the pharmacologist to bridge this chasm. He has to teach the pharmacological basis of drug therapy so that the clinician can gain a better understanding of the principles governing the correct use of drugs in modern medicine.

PUBLIKASIES IN DIE REEKS VAN DIE UNIVERSITEIT

1. "Gids by die voorbereiding van wetenskaplike geskrifte" — Dr. P.C. Coetzee.
2. "Die Aard en Wese van Sielkundige Pedagogiek" — Prof. B.F. Nel.
3. "Die Toenemende belangrikheid van Afrika" — Adv. E.H. Louw.
4. "Op die Drumpel van die Atoomeeu" — Prof. J.H. v.d. Merwe.
5. "Livestock Philosophy" — Prof. J.C. Bonsma.
6. "The Interaction Between Environment and Heredity" — Prof. J.C. Bonsma.
7. "Verrigtinge van die eerste kongres van die Suid-Afrikaanse Genetiese Vereniging — Julie 1958".
8. "Aspekte van die Prysbeheersingspolitiek in Suid-Afrika na 1948" — Prof. H.J.J. Reynders.
9. "Suiwelbereiding as Studieveld" — Prof. S.H. Lombard.
10. "Die toepassing van fisiologie by die bestryding van Insekte" — Prof. J.J. Mathee.
11. "The Problem of Methaemoglobinaemia in man with special reference to poisoning with nitrates and nitrites in infants and children" — Prof. D.G. Steyn.
12. "The Trace Elements of the Rocks of the Bushveld Igneous Complex. Part 1" — Dr. C.J. Liebenberg.
13. "The Trace Elements of the Rocks of the Bushveld Igneous Complex. Part II. The Different Rock Types" — Dr. C.J. Liebenberg.
14. "Protective action of Fluorine on Teeth" — Prof. D.G. Steyn.
15. "A Comparison between the Petrography of South African and some other Palaeozoic Coals" — Dr. C.P. Snyman.
16. "Kleinveekunde as vakrigting aan die Universiteit van Pretoria" — Prof. D.M. Joubert.
17. "Die Bestryding van Plantsiektes" — Prof. P.M. le Roux.
18. "Kernenergie in Suid-Afrika" — Prof. A.J.A. Roux.
19. "Die soek na Kriteria" — Prof. A.P. Grové.
20. "Die Bantoetaalkunde as beskrywende Taalwetenskap" — Prof. E.B. van Wyk.
21. "Die Statistiese prosedure: teorie en praktyk" — Prof. D.J. Stoker.
22. "Die ontstaan, ontwikkeling en wese van Kaak-, Gesigs- en Mondchirurgie" — Prof. P.C. Snijman.
23. "Freedom — What for" — K.A. Schrecker.
24. "Once more — Fluoridation" — Prof. D.G. Steyn.
25. "Die Ken- en Werkwêreld van die Biblioteekkunde" — Prof. P.C. Coetzee.
26. "Instrumente en Kriteria van die Ekonomiese Politiek n.a.v. Enkele Ondervindinge van die Europese Ekonomiese Gemeenskap" — Prof. J.A. Lombard.
27. "The Trace Elements of the Rocks of the Alkali Complex at Spitskop, Sekukuniland, Eastern Transvaal" — Dr. C.J. Liebenberg.
28. "Die Inligtingsprobleem" — Prof. C.M. Kruger.
29. "Second Memorandum on the Artificial Fluoridation of Drinking Water Supplies" — Prof. D.G. Steyn.
30. "Konstituering in Teoretiese-Didaktiese Perspektief" — Prof. F. van der Stoep.
31. "Die Akteur en sy Rol in sy Gemeenskap" — Prof. Anna S. Pohl.
32. "The Urbanization of the Bantu Homelands of the Transvaal" — Dr. D. Page.
33. "Die Ontwikkeling van Publieke Administrasie as Studievak en as Profesie" — Prof. J.J.N. Cloete.
34. "Duitse Letterkunde as Studievak aan die Universiteit" — Prof. J.A.E. Leue.
35. "Analitiese Chemie" — Prof. C.J. Liebenberg.
36. "Die Aktualiteitsbeginsel in die Geologiese navorsing" — Prof. D.J.L. Visser.
37. "Moses by die Brandende Braambos" — Prof. A.H. van Zyl.
38. "A Qualitative Study of the Nodulating Ability of Legume Species: List 1" — Prof. N. Grobbelaar, M.C. van Beyma en C.M. Todd.
39. "Die Messias in die saligsprekinge" — Prof. S.P.J.J van Rensburg.
40. Samevattings van Proefskrifte en Verhandeling 1963/1964.
41. "Universiteit en Musiek" — Prof. J.P. Malan.

42. "Die Studie van die Letterkunde in die Bantoetale" — Prof. P.S. Groenewald.
43. Samevatting van Proefskrifte en Verhandeling 1964/1965.
44. "Die Drama as Siening en Weergawe van die Lewe" — Prof. G. Cronjé.
45. "Die Verboude Grond in Suid-Afrika" — Prof. D.G. Haylett.
46. "'n Suid-Afrikaanse Verplegingscredo" — Prof. Charlotte Searle.
47. Samevatting van Proefskrifte en Verhandeling 1965/1966.
48. "Op Soek na Pedagogiese Kriteria" — Prof. W.A. Landman.
49. "Die Romeins-Hollandse Reg in Oënskou" — Prof. D.F. Mostert.
50. Samevatting van Proefskrifte en Verhandeling 1966/1967.
51. "Inorganic Fluoride as the cause, and in the prevention and treatment, of disease" — Prof. Douw G. Steyn.
52. "Honey as a food and in the prevention and treatment of disease" — Prof. D.G. Steyn.
53. "A check list of the vascular plants of the Kruger National Park" — Prof. H.P. van der Schijff.
54. "Aspects of Personnel Management" — Prof. F.W. Marx.
55. Samevatting van Proefskrifte en Verhandeling 1967/1968.
56. "Sport in Perspektief" — Prof. J.L. Botha.
57. "Die Huidige Stand van die Gereformeerde Teologie in Nederland en ons Verantwoordelikheid" — Prof. J.A. Heyns.
58. "Onkruid en hul beheer met klem op chemiese beheer in Suid-Afrika" — Prof. P.C. Nel.
59. "Die Verhoudingstrukture van die Pedagogiese Situatie in Psigopedagogiese Perspektief" — Prof. M.C.H. Sonnekus.
60. "Kristalhelder Water" — Prof. F.A. van Duuren.
61. "Arnold Theiler (1867—1936) — His Life and Times" — Dr. Gertrud Theiler.
62. "Dr. Hans Merensky — Mens en Voorbeeld" — Prof. P.R. Skawran.
63. "Geskiedenis as Universiteitsvak in Verhouding tot ander Vakgebiede" — Prof. F.J. du Toit Spies.
64. "Die Magistergraadstudie in Geneeskundige Praktyk (M. Prax. Med.) van die Universiteit van Pretoria" — Prof. H.P. Botha.
65. Samevatting van Proefskrifte/Verhandeling 1968/1969.
66. "Kunskritiek" — Prof. F.G.E. Nilant.
67. "Anatomie — 'n Ontleding" — Prof. D.P. Knobel.
68. "Die Probleem van Vergelyking en Evaluering in die Pedagogiek" — Prof. F.J. Potgieter.
69. "Die Eenheid van die Wetenskappe" — Prof. P.S. Dreyer.
70. "Aspekte van die Sportfisiologie en die Sportwetenskap" — Dr. G.W. v.d. Merwe.
71. "Die rol van die Fisiologiese Wetenskappe as deel van die Veterinêre Leerplan" — Prof. W.L. Jenkins.
72. "Die rol en toekoms van Weidingkunde in Suid-Afrikaanse Ekosisteme" — Prof. J.O. Grunow.
73. "Some Problems of Space and Time" — Mnr. K.A. Schrecker.
74. "Die Boek Prediker — 'n Smartkreet om die Gevalle Mens" — Prof. J.P. Oberholzer.
75. Titels van Proefskrifte en Verhandeling ingedien gedurende 1969/1970; 1970/1971 en 1971/1972.
76. "Die Akademiese Jeug is vir die Sielkunde meer as net 'n Akademiese Onderwerp" — Prof. D.J. Swiegers.
77. "'n Homiletiese Herwaarderung van die Prediking vanuit die Gesigshoek van die Koninkryk" — Prof. J.J. de Klerk.
78. "Analise en Klassifikasie in die Vakdidaktiek" — Prof. C.J. van Dyk.
79. "Bantoereg: 'n Vakwetenskaplike Terreinverkenning" — Prof. J.M.T. Labuschagne.
80. Dosentekursus 1973 — Referate gelewer tydens die Dosentekursus 30 Jan.—9 Feb. 1973.
81. "Volkekunde en Ontwikkeling" — Prof. R.D. Coertze.
82. "Opleiding in Personeelbestuur in Suid-Afrika" — Prof. F.W. Marx.
83. "Bakensyfers vir Dierproduksie" — Prof. D.R. Osterhoff.
84. "Die Ontwikkeling van die Geregtelike Geneeskunde" — Prof. J. Studer.

85. "Die Liggaamlike Opvoedkunde: Geesteswetenskap?" — Prof. J.L. Botha.
86. Dosentekursus: 1974 — Referate gelewer tydens die Dosentekursus 4—7 Febr. 1974
87. "Die opleiding van die mediese student in Huisartskunde aan die Universiteit van Pretoria" — Prof. H.P. Botha.
88. "Opleiding in bedryfsekonomie in die huidige tydvak" — Prof. F.W. Marx.
89. "Swart arbeidsregtelike verhoudings, quo vadis?" — Prof. S.R. van Jaarsveld.
90. "The Clinical Psychologist: Training in South Africa. A report on a three-day invitation conference: 11—13 April 1973.
91. "Studie van die Letterkunde in die Taalonderrig" — Prof. L. Peeters.
92. "Gedagtes rondom 'n Kontemporêre Kerkgeskiedenis — met besondere verwysing na die Nederduits Gereformeerde Kerk — Prof. P.B. van der Watt.
93. "Die funksionele anatomie van die herkouermaag — vorm is gekristalliseerde funksie" — Prof. J.M.W. le Roux.
94. Dosentekursus 1975 — Referate gelewer tydens die Dosentekursus 27 Januarie—6 Februarie 1975.
95. "'n Nuwe benadering tot die bepaling van die koopsom in die geval van 'n oorname" — Prof. G. van N. Viljoen.
96. "Enkele aspekte in verband met die opleiding van veekundiges" — Prof. G.N. Louw.
97. "Die Soogdiernavorsingsinstituut 1966—1975".
98. "Prostetika: 'n doelgerigte benadering" — Prof. P.J. Potgieter.
99. "Inligtingsbestuur" — Prof. C.W.I. Pistorius.
100. "Is die bewaring van ons erfenis ekonomies te regverdig?" — Dr. Anton Rupert.
101. "Kaak- Gesigs- en Mondchirurgie — Verlede, Hede en Toekoms" — Prof. J.G. Duvenage.
102. "Keel-, Neus- en Oorheekunde — Hede en Toekoms" — Prof. H. Hamersma.
103. Dosentesimposia 1975.
104. "Die Taak van die Verpleegonderwys" — Prof. W.J. Kotzé.
105. "Quo Vadis, Waterboukunde?" — Prof. J.P. Kriel.
106. "Geregtelike Geneeskunde: Die Multidissiplinêre Benadering" — Prof. J.D. Loubser.
107. "Huishoudkunde — Waarheen?" — Prof. E. Boshoff.
108. Dosentekursus 1976 — Referate gelewer tydens die Dosentekursus 29 Januarie — 4 Februarie 1976.
109. Tweede HF Verwoerd — Gedenklesing gehou deur die Eerste Minister Sy Edele B.J. Vorster.
110. Titels van proefskrifte en verhandelings ingedien gedurende 1972/73, 1973/74 en 1974/75 en wetenskaplike publikasies van personele vir die twaalf maande eindigende op 15 November 1975.
111. "Ortodonsie — 'n Oorsig en waardebeplanning" — Prof. S.T. Zietsman.
112. Rede gelewer by die ingebruikneming van die nuwe kompleks vir die Tuberkulosenavorsingseenheid van die MNR — Prof. H.W. Snyman.
113. "Die gebruik van Proefdiere in Biomediese Navorsing, met spesiale verwysing na Eksperimentele Chirurgie" — Prof. D.G. Steyn.
114. "Die Toekoms van die Mynboubedryf in Suid-Afrika" — Prof. F.Q.P. Leiding.
115. "Van Krag tot Krag" — Dr. Anton Rupert.
116. "Carnot, Adieu! — Prof. J.P. Botha.
117. "'n Departement van Hematologie — Mode of Noodsaak" — Prof. K. Stevens.

ISBN 0 86979 018 8

V&R Pta.