

HEMODINAMIESE VERANDERINGE AS GEVOLG VAN
EKSPERIMENTELE HARTVERSAKING BY SKAPE SOOS
WAARGENEEM MET ^{99m} TECHNETIUM

deur

JOHANNES MARTHINUS VAN ROOYEN
Honns. B.Sc. (Bedryfsfisiologie)

Verhandeling voorgelê ter gedeeltelike
nakoming van die vereistes vir die graad
Magister Scientiae in Fisiologie

aan die

POTCHEFSTROOMSE UNIVERSITEIT VIR
CHRISTELIKE HOËR ONDERWYS

Leier: Prof. J.J. van der Walt
Hulpleier: Prof. P.J. Pretorius

Potchefstroom
Januarie 1978

INHOUDSOPGAW

HOOFSTUK I

	INLEIDING	1
1.1	Doel en motivering	1
1.2	Algemene beskouings oor hartversaking ...	2
1.2.1	Hipertrofie	5
1.3	Linker ventrikulêre versaking	8

HOOFSTUK II

	EKSPERIMENTELE HARTVERSAGING	
2.1	Gousiekte	11
2.1.1	Arritmië	11
2.1.2	Hartgeluide	12
2.2	Drukoorbelading..	13
2.2.1	Drastiese kroniese oorbelading	13
2.2.2	Geleidelike aortavernouing	15
2.3	Volume-oorbelading	15
2.3.1	Hemodinamiese veranderinge	16
2.4	Isgemiese hartversaking met koronêre af= binding	18
2.4.1	Hemodinamiese veranderinge	21

HOOFSTUK III

EKSPERIMENTELE METODES

3.1	Statistiese verwerkings	28
-----	--------------------------------	----

HOOFSTUK IV

RESULTATE EN BESPREKING DAARVAN

4.1	PVI as versakingsindeks tydens hartversaking by gousiekteskape	30
4.2	Veranderinge in Ejeksiefraksie tydens gousiekte	41
4.3	Die verband tussen veranderinge in SV en PVI	48
4.4	Gousiekte vergelyk met koronêre afbinding .	48
4.5	Volume-oorbelading by kontrole skape	51
4.6	Drukoorbelading by kontrole skape.. ...	54
4.7	PVI as kriterium om die invloed van sekere middels met inotropewerking op gousiekte na te gaan	56

HOOFSTUK V

OPSOMMING/SUMMARY.. ...	63/65
BEDANKINGS	67
BIBLIOGRAFIE	68

HOOFSTUK I

1. INLEIDING

1.1 Doel en motivering

Daar word al hoe meer van isotope gebruik gemaak in mediese navorsing asook in die basiese biologiese wetenskappe. In hierdie ondersoek is radio-aktiewe ^{99m}Tc Technetium gebruik as isotoop en skape as proefdiere. Die doel van hierdie projek is om hartversaking by gousiekteskape te bestudeer deur gebruik te maak van bogenoemde isotoop om die bloedvloeï waar te neem. Deur gousiekte as hartversakingsmodel te vergelyk met ander eksperimentele modelle van hartversaking by skape, soos volume- en druk-oorbelading asook koronêre afbinding, kan gepoog word om te ekstrapoleer na die mens. By die mens kom volume-oorbelading byvoorbeeld voor by septumdefekte, druk-oorbelading by aortastenose en isgemiese hartsiekte by aterosklerose. Gousiekte as hartversakingsmodel kan nie direk op die mens toegepas word nie, omdat dit slegs by herkouers (*Ruminantia*) voorkom. Deur vas te stel hoe en op watter stadium kompenserings en dekompenseringsmeganismes in werking tree by die verskillende modelle, kan meer geleer word in verband met beheermeganismes, tydens hartversaking. Alhoewel daar in die literatuur veel verwysings gevind word na die modelle wat aanvullend tot gousiekte bestudeer is, is daardie navorsing oor die algemeen 'n toepassing op 'n spesifieke model met een soort of verskillende soorte proefdiere. In teenstelling hiermee is hierdie 'n projek waar die verskillende modelle op dieselfde proefdier, naamlik skape uitgetoets word. Hierdie benadering behoort te lei tot beter

vergelykbare resultate sodat die betrokke meganismes beter bestudeer kan word. 'n Nuwe produk van hierdie navorsing is die ontwikkeling en moontlike toepassing van die technetium isotoopmetode om hartversaking te diagnoseer.

1.2 Algemene beskouings oor hartversaking

Hartversaking kan gedefinieer word as 'n toestand waarin die hart nie daarin kan slaag om die sirkulasie vir die behoeftes van die liggaam in stand te hou nie, ten spyte van 'n voldoende of bevredigende veneuse vullingsdruk. Hierdie toestand sluit ekstrakardiale sirkulatoriese ineenstorting as gevolg van bloeding, vasovagale floute of skok uit. Oor die meganismes asook die definisie van hartversaking is vir meer as 'n eeu gedebatteer, maar nog is dit 'n bron van geskil.

Die teendrukteorie van James Hope (1832) inkorporeer die idee van onafhanklike ventrikulêre versaking. Wanneer 'n ventrikel nie daarin kan slaag om sy inhoud voldoende uit te pomp nie, akkumuleer bloed agter die betrokke ventrikel.⁽³⁸⁾ Die gevolg is 'n styging in druk in die atrium en veneuse sisteem wat prokimaal is ten opsigte van die versaakte hartkamer. Vir meer as 'n eeu is hierdie teendrukteorie aanvaar, maar moes tydelik plek maak vir die voorwaartse versakingshipotese van Mackenzie (1913). Hy het geglo dat kongestie die gevolg is van oneffektiewe voortdrywing waar die dryfkrag kom vanuit die veneuse sisteem waar die hart as geheel versaak.⁽³⁸⁾ Die huidige opvatting oor versaking inkorporeer weer die beginsels van Hope se hipotese van onafhanklike ventrikulêre versaking en toon dat die hart nie daarin kan slaag om die kardiaal omset in stand te hou vir voldoende perfusie van die weefsels en perifere organe nie. Dit staan bekend as voorwaartse ver-

saking. Die afname in kardiaale omset mag eerder relatief wees as absoluut, byvoorbeeld by tirotoksikose en tiamien-tekort mag die kardiaale omset in absolute terme verhoog wees. Hier is die kardiaale omset onvoldoende relatief ten opsigte van die behoeftes van die weefsels, en hartversaking is ook teenwoordig. Dit word genoem *hoë omset versaking*.⁽¹²⁾

Sekere abnormaliteite kan ook toegeskryf word aan die afname in effektiwiteit van die linker ventrikel of die regter ventrikel as pompe. Hulle slaag nie daarin om al die bloed uit te pomp wat na hulle terugkeer deur middel van die venas nie. Die gevolg hiervan is 'n konstante verhoging van die veneuse druk asook kongestie van die longe en die viseraal. Dit word genoem *terugwaartse versaking*.⁽¹²⁾

Kardiomiopatië is dikwels die oorsaak van hartversaking. Kardiomiopatië kan gedefinieer word as 'n *hartspier abnormaliteit van onbekende oorsaak of verbintenis*.⁽²²⁾ Die definisie dui daarop dat die woord *kardiomiopatië* sal verdwyn sodra die oorsprong van die *primêre* kardiomiopatië bekend is. Dit sal dan beskryf word na gelang van die oorsaak of verbintenis, byvoorbeeld kardiaale hemochromatose of alkoholiese hartsiekte. As gevolg van die afwesigheid van etiologiese informasie, klassifiseer ons kardiomiopatië na gelang van die aard van die hemodinamiese fout.

Met die bekendstelling van kardiaale kateterisasie deur Courand en Ranges (1941) in die V.S.A. en deur M.C. Michael en Sharpey Schafer (1944) in Groot Brittanje, het daar 'n nuwe hulpmiddel vir die bestudering van die sirkulasie van die mens tot stand gekom. Baie moderne hipoteses wat die meganismes van hartversaking insluit, is baie beïnvloed deur die baan-

brekerswerk van hierdie navorsers.⁽³⁸⁾

Vooruitgang die afgelope 20 jaar het gelei tot 'n breër insig in hartversaking. Die sirkulasie sisteem is 'n geslote en komplekse baan met funksies wat gereguleer word deur baie terugkoppelingsmeganismes wat werkzaam is op verskeie vlakke. Die eenvoudigste model is 'n geslote en vertakte sirkulatoriese model, wat bestaan uit 'n sentrale hart as energie-generator, 'n bloedvatsisteem en sirkulerende bloedkomponente. Hierdie sirkulerende bloedkomponente perfuseer eindorgane. Al drie hierdie komponente het funksies wat gereguleer word deur neurale en hormonale meganismes. Die neurale en hormonale meganismes word op hulle beurt weer gereguleer deur stimuli wat verband hou met die korrektheid waarmee die sirkulasie die perifere weefsel van hulle behoeftes voorsien. Die mees omvattende oorsig van sirkulatoriese funksie is in lyn met die moderne definisie van hartversaking, naamlik *Hartversaking is die ontoereikendheid van die miokardiale werkverrigting, ten spyte van die verhoogde aktiwiteit van die sirkulatoriese beheermeganismes, relatief tot die perfusie wat benodig word deur die perifere weefsel se metabolisme.*⁽⁸⁾

Hierdie breër oorsig beklemtoon ook die tweerigting verwantskap tussen die hart en sirkulasie aan die een kant en die perifere organe aan die ander kant.⁽⁸⁾ Tydens bestudering van hartversaking, moet die hart eerder bestudeer word in assosiasie met die sirkulatoriese sisteem. Met ander woorde die hart moet gesien word as 'n geheel, werkende in sy natuurlike milieu.

In vitro bestudering van afsonderlike komponente byvoorbeeld geïsoleerde spierpreparate of geëkstraheerde spierkomponente

kan nie alleen voldoende informasie verskaf of getuienis lewer van veranderinge in kontraktiliteit nie.

1.2.1 Hipertrofie

Hipertrofie word gewoonlik geassosieer met 'n toename in massa van dele of van die hart as geheel. Kardiale hipertrofie bestaan uit hipertrofie van die miosiete en 'n hiperplasia van die bindweefsel selle.⁽⁴⁰⁾ Volgens selbioloë is hipertrofie: *Enige groei wat gepaard gaan met vergroting van bestaande selle.*⁽⁴⁰⁾ Hipertrofie kan beskou word as 'n negatiewe terugkoppelingsmeganisme wat poog om as gevolg van 'n volgehoue toename in energie verbruik van die hartspier, die energie-verbruik per slag van 'n massa eenheid van die spier terug te bring na normaal.⁽³⁾ Die funksionele waarde van hierdie veranderinge is om vroeë ventrikulêre versaking te voorkom tydens kroniese kondisies. Die primêre hipertrofiese hart mag dilateer en die primêre verswakte gedilateerde hart sal hipertrofeer en toeneem in spiermassa.⁽⁶⁾

Daar is gevind dat 'n werkoorbelaeding soos druk- en volume-oorbelaeding RNA en proteïensintese, stimuleer. Die vraag ontstaan nou of ander toestande soos primêre kardiomiopatië ook deur dieselfde meganisme werksaam is as by werkoorbelaeding om hipertrofie te inisieer.

Oor die meganismes en die regulering daarvan is nog min bekend, maar daar is wel 'n paar hipoteses bekend om die oorsaak van hipertrofie te probeer verklaar. Hipertrofie word moontlik geïnisieer deur volgehoue toename in die gemiddelde kontraktiese *stress* of spanning, en deur 'n volgehoue toename in slagenergie verbruik, per massa eenheid van hartspier.⁽³⁾

Ander faktore wat primêr betrokke kan wees is 'n afname in ATP en kreatienfosfaat met 'n toename in laktaat konsentrasie⁽²⁰⁾ en 'n afname in intrasellulêre pO_2 .⁽³⁾ Hierdie faktore kan lei tot die aktivering van die sintese van nukleïensure en proteïene⁽²⁰⁾ en ATP uitputting mag mitochondreale biosintese stimuleer om te kompenseer vir die verhoogde ATP verbruik.⁽²⁵⁾ As kardiaale hipertrofie 'n sekere vlak bereik het, neig die aerobiese energie verbruik per massa eenheid van die spier na normaal en verdere groei word stopgesit.⁽³⁾ Sekere humorale en hormonale faktore mag ook 'n rol speel by die inisiëring van hipertrofie.⁽¹³⁾

Na geboorte vind selvergroting plaas en dit staan bekend as groei hipertrofie. As kardiaale vergroting gepaard gaan met siektetoestande kan dit patologiese hipertrofie genoem word. As die hart vergroot as gevolg van verhoogde fisiologiese aktiwiteit, staan dit bekend as fisiologiese hipertrofie.⁽⁴⁰⁾ Hierdie fisiologiese hipertrofie word waargeneem by atlete. Dit verteenwoordig 'n betekenisvolle meganisme vir adaptasie by die atleet.⁽²⁶⁾ Patologiese hipertrofie kan weer verder verdeel word in kongestiewe kardiomiopatië, beperkende of vernietigende kardiomiopatië en hipertrofiese obstruktiwe kardiomiopatië.⁽²²⁾

Kongestiewe kardiomiopatië gaan altyd gepaard met 'n miokardiale wanfunksie met 'n afname in sistoliese kontraksie. Die biochemiese basis vir die funksionele versaking is onbekend. Met behulp van beluistering en fonokardiografie kan 'n sinus tagykardie en 'n galopritme waargeneem word asook sistoliese geruise. Die tweede hartgeluid is gesplete.⁽²²⁾

By kongestiewe kardiomiopatië vind daar 'n dilatasie van die

ventrikels plaas. Hipertrofie is sekondêr en kompenseer vir die dilatasie van die ventrikel.⁽²²⁾

By beperkende of vernietigende kardiomiopatië blyk dit dat die hemodinamiese fout diastolies van aard is en dat die kontrakti= liteit normaal is met normale ventrikulêre afmetings soos waar= geneem met cineangiografie. Diastoliese vulling word vinnig voltooi en dit gee oorsprong aan 'n vroeë 3^e hartgeluid. En= dokardiale strukturele veranderinge is gewoonlik teenwoordig wat veroorsaak dat die binnekant van die ventrikel misvorm word. Die gevolg is 'n afname in die volume van die linker ven= trikel.⁽²²⁾

Die miokardiale hipertrofie wat hipertrofiese kardiomiopatië karakteriseer is eerder primêr as sekondêr tot 'n toename in werkoorbelaeding en kan verder geklassifiseer word as obstruk= tief of nie-obstrukties. Daar vind diastoliese versaking plaas van die linkerventrikel wat toegeskryf kan word aan die abnormale vullingseienskappe van die linkerventrikel. Die hol= te of ruimte van die ventrikel is hier van normale grootte, maar tydens sistolie kan dit abnormaal wees. Linker ventriku= lêre uitvloei obstruksie is kenmerkend by die gevalle waar die hipertrofie asimmetries is. Die nie-obstruktiese vorm is ge= woonlik meer hewig en veroorsaak vinnige dood. 'n 4^e Hart= geluid met 'n baie lae frekwensie is waarneembaar met fonokar= diografie, maar nie met beluistering nie by hipertrofiese ob= struktiewe kardiomiopatië. 'n Sistoliese geruis volg altyd na die eerste hartgeluid. 'n Apikale 3^e hartgeluid word soms gehoor maar is nie hoorbaar by hipertrofiese kardiomiopatië sonder obstruksie nie.⁽²²⁾

Dispnoea is die mees kenmerkendste simptoem by hipertrofiese

kardiomiopatië sonder obstruksie. Geruise is afwesig. Die polsgolf het 'n normale vorm, maar met 'n klein volume. Die veneuse druk in die vena jugularis mag normaal wees en die tweede hartgeluid is gesplete.⁽²²⁾

1.3 Linker ventrikulêre versaking

Aangesien een van die bevindings van die resultate wat aangebied word is, dat gousiekte aanleiding gee tot tipiese linker ventrikulêre versaking, word daar in meer besonderhede aandag geskenk aan fisiologiese veranderinge tydens linker ventrikulêre versaking.

Linker ventrikulêre versaking is die gevolg van enige siekte wat inmeng met die gesondheidstoestand van die ventrikel. Hierdie siektes sluit in sistemiese hipertensie, aortaklep siektes, miokardiale infarksie, en ook verskeie soorte kardiomiopatië.⁽³⁸⁾

As die linkerventrikel nie daarin kan slaag om sy inhoud voldoende uit te pomp nie, neem die kardiaale omset af, die residuele volume vermeerder, die diastoliese druk verhoog en die pulmonale veneusedruk styg. As die regterventrikel normaal funksioneer en as hy aanhou om sy normale slagvolume te pomp, sal die totale bloedvolume binne 'n paar minute herversprei word.⁽³⁸⁾ Meer bloed word opgegaar in die longe as tevore en minder in die perifere sirkulasie. Tydens die aanvang van linker ventrikulêre versaking kan die kardiaale omset behoue bly of in stand gehou word, ten spyte van 'n vergroete linker ventrikel, 'n verhoogde pulmonale veneuse druk en 'n verhoogde hoeveelheid bloed in die longe. Simptome word toegeskryf aan pulmonale veneuse kongestie. As die linkerven-

trikel tydens die kompensatoriese stadium oorbelaai word, sal enige verdere styging van die pulmonale veneuse druk resulteer in 'n afname van die linker ventrikulêre omset en 'n bese-
kringloop sal ontstaan.⁽³⁸⁾

Daar is 'n paar kompensatoriese meganismes wat geaktiveer word sodat rampspoed voorkom kan word. As gevolg van die hoë pulmonale veneuse druk word die pulmonale arterie druk ook passief verhoog en sodoende word die regterventrikel nou belaaï. Tweedens kan die Bernheim effek tevoorskyn tree.

Die interventrikulêre septum mag uitbult na die linkerventrikel se kant en sodoende word die diastoliese kapasiteit van die ventrikel gereduseer. Verder kan moontlik strekreseptore in die linkeratrium die Henry- Gauer refleks eksiteer. Hierdeur word antidiuretiese hormoon geïnhibeer en die bloedvolume neem af deur middel van diuresis. Tot dusver is daar nog nie genoeg informasie bekend dat hierdie meganisme suksesvol werk tydens akute linker ventrikulêre versaking nie. Nog 'n meganisme wat in werking kan tree is die eksitering van die sino-aortiese baroreseptore. Die verlaagde bloeddruk en die polsdruk eksiteer hierdie baroreseptore waardeur adrenergiese werking verhoog word. Die gevolg is dat linker ventrikulêre funksie verbeter.⁽³⁸⁾ As hierdie meganismes misluk om normale linker ventrikulêre funksie te hervat, styg die veneusedruk gewoonlik.⁽³⁸⁾ Die verlaagde arteriële polsdruk mag aanleiding gee tot die verhoogde sekresie van aldosteroon en so kan die totale bloedvolume verhoog, asook die veneusedruk.⁽³⁸⁾ Verlaagde renale filtrasie en plasma-vloei mag ook sout en water retensie aanmoedig en verhoog op hierdie wyse die bloedvolume en veneusedruk verder. Die verhoogde adrenergiese werking veroorsaak ook 'n vasokonstriksie

wat die veneusedruk laat styg.⁽³⁸⁾ Ander fisiologiese veranderinge as gevolg van akute of subakute linker ventrikulêre versaking sluit in sinus tagykardie, 'n verhoging van die gemiddelde bloeddruk, wat toegeskryf kan word aan renale isgemia, en alveolêre of interstisiële edeem van die longe. Die edeem van die longe is die gevolg daarvan dat die pulmonale kapillêre druk die osmotiese druk van die plasma oorskry.⁽³⁸⁾ Verder kan 'n hiperpnoea en 'n dispnoea ontwikkel. Hierdie verhoogde respirasietempo kan moontlik ook teweeggebring word deur kompensatoriese reguleringsmeganismes. Die dispnoea wat ontwikkel voor dood word gekarakteriseer deur 'n vinnige asemhaling en 'n geforseerde ekspirasie wat gewoonlik gepaard gaan met 'n gekreun. Die dispnoea word dan ook toegeskryf aan edeem van die longe.⁽²³⁾

HOOFSTUK II

2. EKSPERIMENTELE HARTVERSAKING

2.1 Gousiekte

Gousiekte is 'n kongestiewe kardiomiopatië by herkouters wat gekarakteriseer word deur 'n latente periode van 2-6 weke waarna 'n vinnige dood volg.⁽¹⁹⁾ Die volgende simptome kan klinies deur middel van beluistering waargeneem word:

2.1.1 Arritmie

In 56% van gevalle wat bestudeer is deur Pretorius et al., kon arritmie gehoor word deur middel van beluistering. Dit verskyn by 'n gemiddeld van 11 (1-28) dae voor dood en party-maal tot 56 dae. Die volgende tipes kan onderskei word:

Oploop van tagykardie word gekarakteriseer deur vinnige verhoging in die hartfrekwensie. Tot twee keer die normale tempo kan vir 'n paar sekondes volgehou word, wat dan weer gevolg word deur 'n verlaging in frekwensie terug na normaal.⁽²³⁾

Die oorgeslane slagritme word gekarakteriseer deur kombinasies van 2, 3, 4 ensovoorts normale slae, wat gevolg word deur 'n kort pouse asof 'n slag oorgeslaan word.⁽²³⁾

Normale hartslae word skielik onderbreek deur ongereguleerde ritme, waartydens dit onmoontlik is om die verskillende hartge-luide te identifiseer.⁽²³⁾ By al die bogenoemde simptome is daar 'n groot variasie in die tempo en die tyd waarin die simptome begin verskyn.

Volgens Pretorius et al., ontwikkel 86% van gevalle van gouesiekte by skape 'n tagykardie voor dood. Die harttempo's van die siek diere het almal die waarde van 120 slae per minuut oorskry. Die gemiddelde hartfrekwensies van al die diere wat dood is was as volg: Op die eerste eksperimentele dag was die hartfrekwensies 100 (68-160) per minuut. Dit is hoog maar word moontlik toegeskryf aan opgewondenheid en ongewoond aan die apparaat. Op die tiende eksperimentele dag het die hartfrekwensies gestabiliseer op 70 (52-120) slae per minuut. Verder na die tiende dag styg die hartfrekwensies. Hierdie tagykardie kan moontlik teweeggebring word deur kompensatoriese reguleringsmeganismes.⁽²⁴⁾

2.1.2 Hartgeluide

In 66% van gevalle ontwikkel 'n sistoliese geruis omtrent 11 dae (1-43) voor dood. Met behulp van beluistering kan die geruis gehoor word as 'n geluid met lae toonhoogte. Dit begin gewoonlik as 'n vroeë sistoliese geruis, met of sonder die eerste geluid hoorbaar. Dit vorm later 'n pansistoliese geruis.⁽²³⁾ Sistoliese geruise word toegeskryf aan Av-klep on-effektiwiteit wat moontlik die gevolg is van 'n dilatasie van die hart.

In 48% van gevalle wat bestudeer is, ontwikkel 'n galop- of drievoudige ritme omtrent 7 (1-21) dae voor dood. Deur beluistering kan drie hartgeluide onderskei word. Gewoonlik word die galopritme geassosieër met 'n tagykardie. In hierdie gevalle kan 'n ekstra hartgeluid nie onderskei word nie, maar die karakteristieke galop blyk 'n derde hartgeluid te wees en word geassosieër met 'n abnormale ventrikulêre verslapping asook abnormale vulling van die ventrikels.⁽²³⁾

2.2 Druk-oorbelading .

Afbinding of vernouing van die pulmonêre arterie of die aorta is een van die mees algemene metodes om miokardiale hipertrofie op te wek of te induseer in diere. Kardiale hipertrofie word geredelik geïnduseer deur hierdie metode en die model kan gebruik word vir bestudering van 'n verskeidenheid van funksionele, biochemiese en morfologiese veranderinge wat verskyn gedurende die verloop van hipertrofie. Drastiese vernouing van 'n groot bloedvat in so 'n mate dat dit effektief genoeg is om kardiale vergroting te produseer, kom nie ooreen met die verloop van gebeure wat verskyn gedurende die geleidelike ontwikkeling van hipertrofie, te wyte aan die natuurlike verskyning van die siektetoestand in die mens of dier nie.⁽⁵⁾

2.2.1 Drastiese kroniese oorbelading

Stenoses van die afdagende aorta sal aanleiding gee tot 'n toename van linker ventrikulêre nabelading en linker ventrikulêre hipertrofie sal gevolglik ontwikkel as die afdagende aorta met 50 tot 60% vernou is.⁽²⁾ By honde met hierdie tipe uitvloei obstruksie bly die maksimum linker ventrikulêre sistoliese druk konstant verhoog. Betekenisvolle ventrikulêre hipertrofie sal ontwikkel van 12 tot 20 weke nadat die stenose gemaak is.⁽²⁾ Daar word gepostuleer dat die kardiale kontraktiliteitsvermoë verhoog kan word deur ventrikulêre hipertrofie. By diere met 'n baie hoë graad van hipertrofie is miokardiale funksie en kontraktiliteit egter onderdruk.⁽²⁾ Dus is daar ondersteuning vir die standpunt dat miokardiale kontraktiliteit verhoog word gedurende die vroeë fases van ventrikulêre aanpassing na kroniese verhoogde nabelading. Ventrikulêre

hipertrofie is ook eerste waarneembaar op hierdie stadium. Op 'n later stadium van ontwikkeling, word miokardiale kontraktiliteit onderdruk en ontstaan miokardiale versaking.⁽²⁾

'n 75% Aorta stenose het tot gevolg dat die maksimum tempo van druktoename in die linker ventrikel afneem en dat die einddiastoliese volume toeneem.⁽²⁾

'n Betekenisvolle verwantskap bestaan tussen linker ventrikulêre massa en einddiastoliese volume by kroniese hartsiektes.⁽²⁾ So 'n verwantskap is gevind by 226 pasiënte met verskeie vorms van hartsiekte. Die korrelasie koëffisiënt is nie groot nie ($r^2 = 0,59$) veral by pasiënte met groot ventrikulêre massas. Sulke pasiënte het gewoonlik drukoormatighede van die linker ventrikel in die vorm van aortiese stenose, of sistemiese arteriële hipertensie met dik linker ventrikulêre wande en met min of geen ventrikulêre vergroting. Dit is noemenswaardig dat in die algemeen pasiënte met verhoogde einddiastoliese volumes ook verhoogde ventrikulêre massa waargeneem het.⁽²⁾

Linker ventrikulêre massa is ook verwant aan linker ventrikulêre slag-arbeid. Die korrelasie koëffisiënt is 0,60 ($p < 0,01$). Dit stem ooreen met die teorie dat werk oormatigheid 'n stimulus is vir linker ventrikulêre hipertrofie.⁽²⁾ Alle proefdiere wat vir lang periodes gelewe het, het EKG abnormalities getoon soos vir linker ventrikulêre hipertrofie. Die R golf van die EKG (tweede afgeleide) het 2.6 mV oorskry en het gepaard gegaan met ST-segmentverhoging.⁽²⁰⁾

2.2.2 Geleidelike aortavernouing

Daar is drie fases van linker ventrikulêre kompensasie as gevolg van geleidelike aortavernouing. Daar vind eerstens kompensasie plaas deurdat die sistoliese druk toeneem. Dit gaan gepaard met óf 'n kortstondige toename óf geen verandering in die eind-diastoliese druk nie. Tweedens vind daar gedeeltelike kompensasie plaas waarin die eind-diastoliese druk effens toeneem met 'n kontinue toename van die sistoliese druk. Derdens vind dekompensasie plaas wat gekarakteriseer word deur 'n kontinue verhoging van die eind-diastoliese druk terwyl die sistoliese druk konstant bly of effens afneem.⁽¹⁴⁾ In die praktyk is fase een kortstondig. Kardiale arritmie verskyn as die aorta te vinnig afgebind word.⁽¹⁴⁾ By geleidelike aortavernouing vind daar ook hipertrofie plaas maar dit is meer hewiger as by drastiese aortavernouing. Dit is moontlik omdat die hart blootgestel word aan 'n geleidelike toename in werksoorbelading oor 'n langdurige periode tydens normale groei.⁽⁵⁾

2.3 Volume-oorbelading

Volume-oorbelading kan teweeggebring word deur 'n arterio-veneuse fistula tussen die aorta en die vena cava inferior aan die onderkant van die renale arteries aan te bring. Die grootte van die anastomose is omtrent 1cm^2 . Die linker- na regter verskuiwing van die bloed plaas 'n groot volume-oorbelading op die linker ventrikel. Die gevolg is 'n progressiewe linker ventrikulêre dilatasie en 'n matige linker ventrikulêre hipertrofie. Daar is 'n 15-30% gewigstoename oor 'n periode van 4-8 weke.⁽²⁷⁾

Hipertrofie en dilatasie geproduseer deur kroniese volume-oorbelading, gaan gepaard met verhoogde pompwerking van die hart en hoef nie noodwendig te lei tot onderdrukking van miokardiale kontraktiliteit nie.⁽²⁷⁾ Daar is 'n effense toename in wanddikte en die verandering van die ventrikel na 'n meer globulêre vorm poog om die wandspanning relatief konstant te hou, ten spyte van 'n kardiaal vergroting. Die toename in miokardiale massa is een van die fundamentele meganismes wat die hart toelaat om te kompenseer vir die kroniese volume-oorbelading.⁽³⁹⁾

Die primêre meganisme wat lei tot kardiaal hipertrofie bly hoofsaaklik onbekend. Studies op die intacte hart dui daarop dat kardiaal funksie normaal is as hipertrofie geïnduseer word deur volume-oorbelading, terwyl nie eenduidige informasie gevind word vir hipertrofie veroorsaak deur druko-orbelading nie.⁽³⁹⁾

2.3.1 Hemodinamiese veranderinge

Daar word 'n afname gevind in die sistoliese, diastoliese en gemiddelde arteriële druk tydens volume-oorbelading. Die harttempo neem toe en daar is 'n perifere vasokonstriksie buite die stroombaan van die fistula sodat die veneuse terugvloei van hierdie areas verlaag is. Die sentrale veneusedruk bly onveranderd. Die kardiaal omset en slagvolume verhoog. Die verhoogde kardiaal omset en die afname in vloei van bloed vanaf die areas buite die stroombaan van die fistula kompenseer vir die verhoogde vloei van bloed deur die fistula.⁽³⁶⁾ Binne 1 week is 'n gemiddelde toename gevind in die linker ventrikulêre eind-diastoliese druk van tot 20 mm Hg, waarna dit relatief konstant bly oor 'n periode van 6-10 weke. Die linker ventrikulêre eind-

diastoliese deursnit verhoog langsamerhand tot op 4 weke en bly dan onveranderd daarna.⁽²⁷⁾ Dit is algemeen aanvaar dat 'n akute sowel as 'n kroniese arterioveneuse fistula die kardiale omset verhoog.⁽⁹⁾ Die kontraktiele toestand van die ventrikel is gewoonlik normaal by honde met 'n groot aorta-cavale fistula ten spyte van 'n duidelike verhoging van die linker ventrikulêre eind-diastoliese druk askites en edeem.⁽³²⁾ Dit is voorgestel dat meganismes vir vloeistofretensie geaktiveer word as gevolg van die groot hemodinamiese las. Dit resulteer in sirkulatoriese kongestie, ten spyte van 'n normale miokardiale kontraktiliteit.⁽³²⁾

In 'n sekere studie is by sewe uit nege diere wat bestudeer is 'n prominente vloeistofretensie gevind, met tussen 600 en 5 100 ml. askites-vloeistof. Edeem is mees prominent gevind in die agterste ledemate en 'n toename in liggaamsmassa was gemiddeld 4,6 kg. by honde, ten spyte van ooglopende spieratrofie.⁽³²⁾ Verder is gevind dat die bloedvolume verhoog by 'n arterioveneuse fistula van 'n sekere grootte.⁽⁹⁾

'n Groot sistemiese arterioveneuse ompad onder akute of kroniese kondisies, lei tot 'n afname in renale bloedvloei asook 'n afname in vloei in ander organe en die ledemate. Renale plasmavloei en glomerulêre filtrasie tempo neem af en daar is 'n verhoogde produksie van aldosteroon wat lei tot Natrium- en waterretensie. Dit kan ook genoem word dat die meganismes vir vloeistofretensie primêr afhanklik is van die veranderinge aan die arteriële kant van die sirkulasie.⁽³²⁾ By volume-oorbelaeding word dieselfde patroon gevind van die EKG'S as by drukoorbelaeding.⁽²¹⁾

2.4 Isgemiese hartversaking met koronêre afbinding

Alhoewel eksperimenteel 'n akute koronêre afbinding gevolg word deur veranderinge wat ooreenkom met koronêre hartversaking by die mens, verskil die soos by die mens waargeneem tog omdat dit dikwels voorafgegaan word deur 'n verlengde of langdurige periode van progressiewe koronêre vernouing. Tydens hierdie verlengde periode van koronêre vernouing is daar dan 'n kans vir die vorming van 'n kollaterale sirkulasie. Om kondisies na te boots soortgelyk aan die by die mens, kan 'n geleidelike koronêre vernouing by proefdiere bewerkstellig word deur 'n higroskopiese stof naamlik 'n ameroid band, wat vernou met opname van vog, om die betrokke koronêre bloedvat aan te bring.⁽¹⁰⁾

Akute miokardiale infarksie, met linker ventrikulêre versaking word meesal bestudeer by groot laboratorium proefdiere. Dit is om praktiese- en teoretiese redes. Groot proefdiere is meer vatbaar vir thoraks-sjirurgie en die patroon van die koronêre bloedvate is soortgelyk aan dié by die mens.⁽¹⁸⁾

Na een minuut van koronêre afbinding kan daar drie gebiede onderskei word in die miokardium met elk sy eie patroon van kontraksie. Daar is 'n hewige isgemiese area waarin kontraksie opgehou het, 'n minder isgemiese grens sone waarin die kontraksie verswak is. Die derde area is 'n nie-isgemiese area waarin die kontraktiliteit moontlik gestimuleer word of moontlik onderdruk word.⁽¹⁶⁾ Daar vind kompensering plaas deurdat die nie-isgemiese weefsel harder werk as die isgemiese weefsel. Die rede hiervoor is dat daar minder ATP beskikbaar is in die nie-isgemiese weefsel as in die isgemiese weefsel.⁽¹⁸⁾ Isgemie mag ook 'n gedeelte van die kontraktiele elemente inaktiveer waardeur die effektiewe lengte verklein word. Die

isgemiese area kan moontlik vergroot word deur positiewe inotrope stimulant en verklein word deur negatiewe inotrope stimulant.⁽¹⁶⁾

'n Aantal faktore bepaal of miokardiale versaking sal verskyn na koronêre vernouing. Die grootte van die vernoude arterie is 'n bepalende faktor. Vernouing van enige van die groot koronêre arteries soos die linker afgaande koronêre arterie, die linker sirkumfleks of die regter koronêre arterie word gewoonlik gevolg deur miokardiale letsels. Vernouing van enige kleiner takke veroorsaak gewoonlik nie betekenisvolle nekrose van die miokardium nie.⁽¹⁰⁾ Nog 'n bepalende faktor is die posisie van die vernouing. Hoe nader die plek van vernouing is aan 'n hoof koronêre arterie, hoe groter word die kanse vir die vorming van miokardiale letsels wat dan gevolg kan word deur hartversaking, terwyl met meer distale vernouings meer proksimale bloedvate beskikbaar is om 'n kollaterale sirkulasie te vorm. Verder bepaal die tempo van vernouing ook die vorming van letsels. Vinnige volledige vernouing van 'n normale groot koronêre arterie word altyd gevolg deur 'n letsel. Die rede is dat 'n toereikende kollaterale sirkulasie tyd nodig het om te vorm. Met progressiewe vernouing soos tydens koronêre aterosklerose verskaf die veranderinge in drukgraad diënte in die anastomotiese vate 'n geleidelike toename in die relatiewe bloedvloeï deur hierdie kollaterale vate. As volledige obstruksie dan intree, kry die geaffekteerde miokardium sy hoof bloedvoorsiening van hierdie vergrote kollaterale vate en dus is die vernouing van die oorspronklike bloedvat wat die miokardium voorsien het se gevolge dikwels nie fataal nie.⁽¹⁰⁾ As daar 'n wanbalans is in die koronêre sirkulasie deurdat die druk of die vloei deur die koronêre vate afneem, sal daar geleidelik kollaterale bloedvate ontwikkel om so-

doende die ewewig weer her in te stel. Tydens die vernouing van die koronêre bloedvate by die mens soos tydens aterosklerose ontwikkel daar baie kollaterale bloedvate in die intraventrikulêre septum onafhanklik van die vernouing in die linker- of regter koronêre bloedvate.⁽²⁸⁾

Kardiale hipertrofie verskyn in ten minste twee derdes van die gevalle van kardiale letsels wat die gevolg is van koronêre arterievernouing. Kardiale vergroting kan klinies aangetoon word by 64% van gevalle met koronêre vernouing.⁽¹¹⁾ Hipertensie is teenwoordig by baie pasiënte met koronêre arterievernouing en mag moontlik die algemeenste oorsaak wees van kardiale hipertrofie. Dit is ook aangetoon dat kardiale hipertrofie ontwikkel na eksperimentele koronêre arterievernouing. Die moontlikheid bestaan dat die hipertrofie wat volg na koronêre arterie vernouing toegeskryf kan word aan reeds bestaande hipertensie of aan geassosieerde kardiale klepsiektes, of aan primêre of idiopatiese kardiomiopatië. Dit kan ook die gevolg wees van kongestiewe hartversaking wat veroorsaak word deur hewige beskadiging van die miokardium.⁽¹¹⁾

Akute linker ventrikulêre versaking verskyn dikwels met 'n akute miokardiale letsel. Kroniese linker ventrikulêre versaking mag geleidelik ontwikkel oor weke of maande na die verskyning van akute miokardiale letsels. Soms verdwyn die simptome van akute linker ventrikulêre versaking na die eerste paar dae of weke.⁽¹¹⁾ Die simptome verdwyn waarskynlik as gevolg van hemodinamiese kompensasie.

2.4.1 Hemodinamiese veranderinge

Binne een minuut na koronêre afbinding word die koronêre vloei, die kardiaale omset, slagvolume en linker-ventrikulêre sistoliese druk verminder met omtrent 20-25%, indien die linker koronêre arterie afgebind word.⁽¹⁸⁾ As die vloei in die sirkumfleksarterie . verminder word verlaag die kontraktiliteit en tens, waartydens daar geen veranderinge is in gemiddelde linker atriale druk of harttempo nie.⁽¹⁶⁾ Tydens hierdie periode vind ook veranderinge plaas in die RST-segmente van die EKG. Dit word moontlik toegeskryf aan 'n vertraging van repolarisasie van die membraan van die beskadigde selle.⁽¹⁷⁾ Die graad van miokardiale isgemia kan ook bepaal word deur die ST-segment vergroting te meet.

As 'n reël word kardiaale versaking gevolg deur 'n afname in bloeddruk. Die bloeddruk neem gewoonlik verder af by pasiënte met hipertensie as by die met 'n normale bloeddruk voor die aanval.

Na 'n aanval van koronêre vernouing word 'n laagtepunt bereik in die druk tydens die eerste week en soms in die tweede of derde week. Na 1 tot 3 weke by hierdie vlak, is daar 'n geleidelike toename in druk.⁽¹¹⁾ Die afname in bloeddruk na akute miokardiale versaking word toegeskryf hoofsaaklik aan 'n afname in kardiaale omset. Die latere herstel van die kardiaale omset veroorsaak in meeste gevalle dat die bloeddruk herstel na die oorspronklike vlak.⁽¹¹⁾

Die veneusedruk is dikwels normaal of ondernormaal. Die veneusedruk is ook moeilik bepaalbaar by pasiënte met hewige skok, waarvan die bloedvate platgeval het. Huidige opvattinge

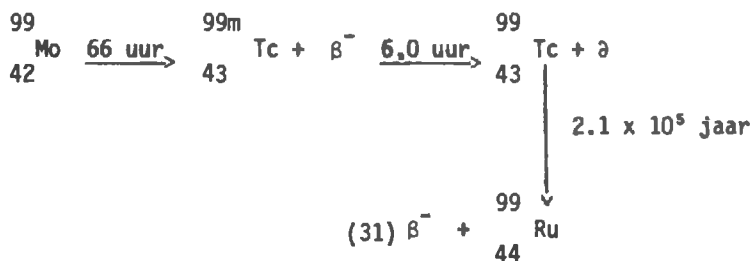
dui daarop dat die veneusedruk neig om te verhoog tydens skok, wat volg op miokardiale infarksie. Dit word moontlik toegeskryf aan venokonstriksie.⁽¹¹⁾

Die plasmavolume soos bepaal met die Evans blou metode by pasiënte met miokardiale infarksie is verlaag, terwyl die intrathorakale bloedvolume effens verhoog.⁽¹¹⁾

HOOFSTUK III

EKSPERIMENTELE METODES

In hierdie ondersoek is radio-aktiewe ^{99m}Tc per technetium gebruik om die vloeï van radio-aktiwiteit deur die linker- en regter kant van die hart te monitor. Die tegniek is ontwikkel vir toepassing en gebruik op die mens deur Steele en van Dyke.⁽³⁰⁾ Dit is toe aangepas vir gebruik by skape.⁽³⁵⁾ Die radionuklid ^{99m}Tc word gevorm deur die β (Beta) verval van molibdeen 99:



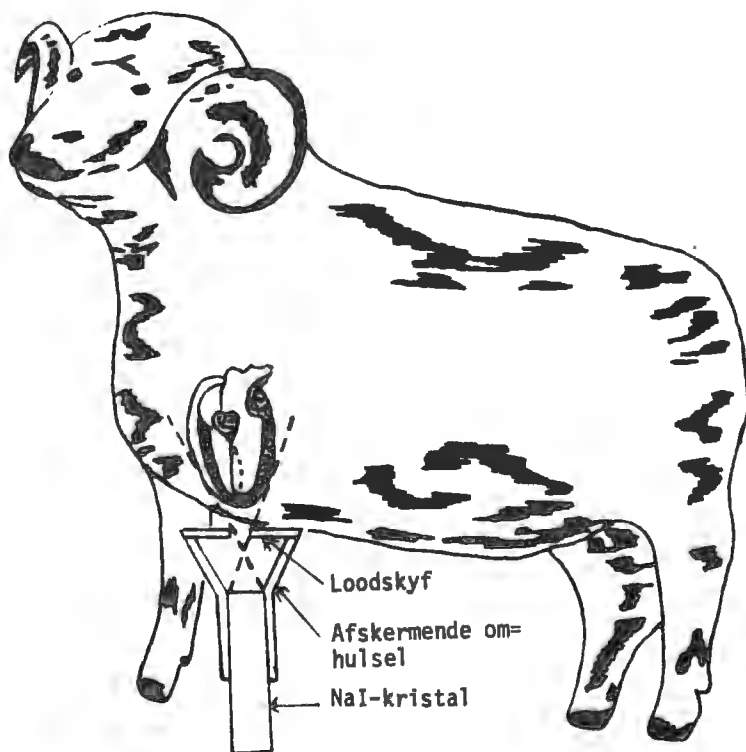
Die molibdeen isotoop word verkry deur middel van neutron aktivering van molibdeen in 'n kernreaktor.



Die kombinasie van $^{99}_{42}\text{Mo}$ - $^{99m}_{43}\text{Tc}$ vorm 'n moeder-dogter paar, waar die dogter die korter halfleeftyd het.⁽³¹⁾ 'n Generator word opgestel wat bestaan uit 'n kolom wat alumina (Al_2O_3) bevat wat die molibdeen oksied terughou.⁽³¹⁾ Fisiologiese soutoplossing sal die technetium as per technetium elueer⁽³¹⁾, en

hierdie technetium - ^{99m} - pertechnetaat word gebruik vir inspuiting by die skape. Die steriele generators is direk verkry vanaf die isotoopproduksiesentrum van die Raad op Atoomkrag vir gebruik van Technetium na eluering. Die ^{99m} Technetium-pertechnetaat word deur 'n kateter wat in die vena jugularis geplaas is, gespuut. Die vloeï van die radio-aktiewe technetium word dan met behulp van 'n natrium-jodied kristal, wat gekoppel is aan 'n kollimatorsisteem gemonitor. Die sein word versterk en op 'n papierregistreerder opgeneem. 'n Diskriminator is gebruik om agtergrond te verminder. Die kollimatorsisteem bestaan uit 'n afskermende omhulsel en 'n skyf met 'n sirkelvormige opening van 3,5cm. Beide is gemaak van 1,5cm lood om die aktiwiteit van die ^{99m} Technetium in die hart waar te neem sonder om baie van die agtergrond van die omringende weefsel te registreer. Die skaap word op 'n tafel wat vir die opstelling ontwerp is vasgebind en met behulp van X-strale word die middelpunt van die ventriekels vasgestel. Die optimale resultaat is verkry deur die kollimatorsisteem met die NaI-kristal te plaas teenaan die sternum, as die skaap op sy regtersy lê, en dan op te neem in die rigting van die middelpunt van die hart. (Fig. 1).

Om die karakteristieke radio-isotoopinhoudkurwe te verkry, word 'n sekere radio-aktiwiteit (1-8 mCi) ingespuut met behulp van 'n dubbelaksiespuut wat eers die isotoop inspuut en dan 'n volume fisiologiese soutoplossing, en dan word die aktiwiteit gemonitor. Uit hierdie registrasie blyk dit dat as die isotoop ingespuut word in die vena jugularis, beweeg dit binne die regterventrikel en die eerste piek van die registrasie word verkry. Die aktiwiteit neem dan af soos wat die isotoop wegvloei na die longe en bereik dan weer 'n maksimum aktiwiteit as dit in die linkerventrikel invloei. Die pulmonale vloeï-



FIGUUR 1

Die kollimatorsisteem met NaI-kristal
soos geplaas teenaan die sternum van
'n skaap

tyd word verkry deur die afstand te meet tussen die twee pieke. By die bepaling van die agtergrond vir die berekening van ventrikulêre ejeksiefraksie is 'n loodskyf gebruik om die aktiwiteit van die linker ventrikel af te skerm sodat slegs agtergrond geregistreer kan word. Die plasing van die skyf om die linkerventrikel af te skerm is egter baie krities. Dit is ook onprakties by 'n skaap vanweë die vorm van die thoraks en die posisie van die hart. By skape is opnames toe gemaak oor die hele hart en daar is 'n wiskundige verband gebruik om die agtergrond te skei van die registrasies. Vir die metings van slagvolume en kardiaal omsig is 'n geïmplanteerde elektromagnetiese vloei-meter gebruik. (Statham, model SP2202). Skape is verkry uit 'n omgewing wat vry is van besmetting met die gousiektebossie, (*Pachystigma pygmaeum*)^(1,7,33,34) Die twee groepe skape is met vars (soms gedroogde) materiaal afkomstig van die plant *Pachystigma pygmaeum*^(1,7,33,34) gedoseer. Die materiaal is daagliks gedoseer deur 'n rumen fistula nadat die proefdiere voor die prosedure gevas het.

In die A-groep is die skape gedoseer met vars materiaal (25g/Kg liggaamsmassa) en is slegs 3 gedoseer met gedroogde materiaal (200g/Totale liggaamsmassa). Die B-groep is gedoseer met vars materiaal waarvan net 2 met droë materiaal gedoseer is (300g/Totale liggaamsmassa). Die A-groep is in 'n bestek van 1 jaar bestudeer en die B-groep in die daaropvolgende jaar.

Indien skape met die plant *Pachystigma pygmaeum*^(1,7,33,34) gedoseer word teen 25g/Kg liggaamsmassa per dag of in die geval met droë materiaal teen 200 of 300g/Totale liggaamsmassa per dag, ontwikkel kongestiewe hartversaking na omtrent 3-6 weke.⁽³⁵⁾ Om die verloop van hierdie kardiomiopatie te bestudeer is daaglikse tot 2 daaglikse opnames gemaak deur middel van die isotoop in-

spuiting in die vena jugularis. Die karakteristieke radio-isotoopkurwes is toe verkry sodat die pulmonale vloeytyd en harttempo's uit die registrasies bereken kan word. Van 5 van die skape is ook gemiddelde vloeiopnames met behulp van 'n geïmplanteerde elektromagnetiese vloei-meter gemaak. Die opnames is tegelykertyd gedoen saam met die deurvloei-kurwes op elke skaap. Op 4 skape is ook thorakotomies uitgevoer om sodoende die hart te ontbloot. By 3 skape van die 4 is die anterior en posterior afgaande koronêre arteries afgebind. By 1 is slegs die anterior afgaande koronêre arterie afgebind. By sekere van die skape is EKG's geregistreer met die verloop van die operasie om aan te toon dat die hart wel isgemies geword het na die afbinding. Die respirasie is in stand gehou met 'n positiewe druk-respirator. Na die operasie is die proefdiere kans gegun om te herstel van die narkose. Op dieselfde dag direk nadat die proefdiere van die uitwerking van die narkose herstel het is isotoop opnames gemaak om die karakteristieke deurvloei-kurwes te verkry. Opnames is daarna daaglik gedoen totdat die PVI waardes teruggekeer het na normaal (normaal = $7,371 \pm 0,261$).

Ook is daar op 3 skape thorakotomies uitgevoer nadat die skape genarkotiseer is met Na-pentobarbitoon. Die aorta's van die proefdiere is vernou met omtrent 40 - 50% van hulle deursnit. Die respirasie is ook in stand gehou met 'n positiewe druk-respirator tydens die operasie. Na die operasie is die proefdiere ook 'n tyd gegun om te herstel. By nog 'n skaap is daar 'n anastomose aangebring tussen die arteriële en veneuse sisteem. Die vena cava inferior is verbind met behulp van 'n anastomose aan die abdominale aorta om sodoende 'n volume-oorbelaasting op die ventrikel te plaas. Karakteristieke radio-isotoop-inhoudkurwes is by bogenoemde 4 skape ook daaglik verkry deur

middel van die isotoop ^{99m}Tc .

3.1 Statistiese verwerkings

Om 'n idee te vorm hoe *naby* die regressielyn aan al die punte is, kan 'n maatstaf as volg bepaal word: Bepaal by elke X vanuit die regressielyn se vergelyking (of grafies) die geskatte y -waarde $\hat{y}$. Vorm nou die residue $y - \hat{y}$ en kwadreer elkeen, en tel bymekaar.

$$S_{y.x} = \sqrt{\frac{\sum (y - \hat{y})^2}{(n - 2)}}$$

Dit is nou 'n maatstaf om die verspreiding vertikaal te meet om die regressielyn en word die standaardafwyking vanaf die regressie genoem.

Omdat die begin waardes van alle proefdiere hetsy PVI of harttempo waardes nie dieselfde is nie, is die $S_{y.x}$ waarde gedeel deur die rekenkundige gemiddelde van y naamlik $\bar{y}$. Daar is ook getoets of die liniêre regressielyne betekenisvol van 0 verskil deur die volgende metode te gebruik: As die helling, $\hat{b}$, van die regressielyn klein is, kan die vermoede ontstaan dat daar geen liniêre verband bestaan tussen y en x nie. As ons sou aanvaar dat die y -waardes uit 'n normale populasie kom en nie van x afhang nie, dan geld dat:

$$t = \frac{\hat{b}}{S_{\hat{b}}}, \text{ 'n Student } t\text{-verdeling besit met } (n-2) \text{ vryheidsgrade, waar } S_{\hat{b}} = \frac{S_{y.x}}{\sqrt{\sum x^2 - n\bar{x}^2}}$$

$$\sqrt{\sum x^2 - n\bar{x}^2}$$

4. RESULTATE EN BESPREKING DAARVAN

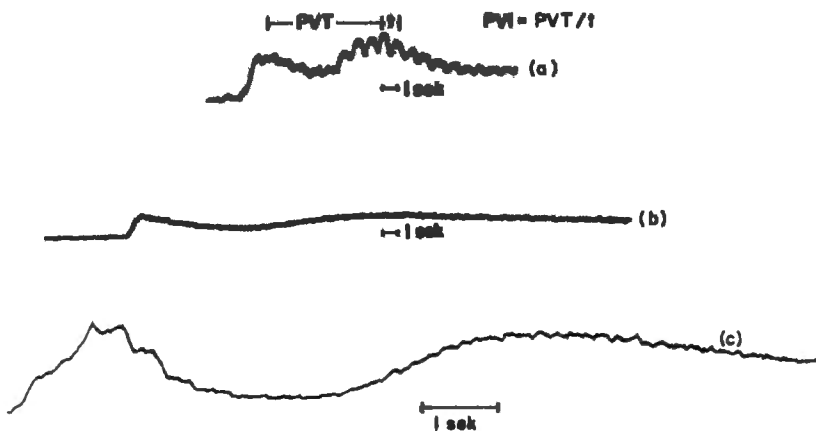
Volgens Pretorius et al., is die belangrikste simptome van gouesiekte die volgende: arritmie, 'n galopritme, gesplete eerste hartgeluid, pulmonale edeem, askites asook hidroperikardium.⁽²⁴⁾

Hieruit kan nie die presiese oorsaak van dood asook die aard van die siektetoestand vasgestel word nie. Die skielike dood kan dus moontlik verklaar word deur ritmeafwykings soos fibrillasie of hartstilstand. Daar is verskeie moontlikhede en teenoënstelike ondersoek soos eggokardiografie, roëntgenografie en rolprentkamera-opnames van die hart in 'n geopende thoraks om ventrikulêre funksie te bestudeer en om hartversaking by gouesiekteskape akkuraat te diagnoseer en die ontwikkeling van die hartversaking na te gaan. Uit 'n finansiële en tegniese oogpunt gesien, is die 99m Technetium-vloeimetode 'n baie belowende metode en is besluit om dit te probeer standaardiseer vir gebruik op skape. Die metode kan gebruik word om die kardiaal omset, die linker ventrikulêre ejeksiefraksie en die bloedvolume te bepaal.^(30, 4, 37) Verder kan dit ook gebruik word om die pulmonale bloedvolume te bepaal vanaf die pulmonale vloeytyd en die kardiaal omset.^(30,37) Die gebruik van Technetium hou voordele in vir die operateur asook vir die proefdier omdat dit 'n kort halfleeftyd het (6 ure). Dit het ook 'n lae stralingsdosis omdat die β -strale wat afgegee word lae energiewaardes besit.

4.1 P V I as versakingsindeks tydens hartversaking by gousiekteskape

Die karakteristieke deurvloei kurwe word verkry nadat 99m Technetium in die vena jugularis van 'n skaap ingespuits is.

Die eerste piek verteenwoordig die vloei van die isotoop deur die regter ventrikel.⁽³⁰⁾ Die aktiwiteit neem af wanneer die isotoop wegvloei na die longe en bereik weer 'n maksimum as dit in die linker ventrikel invloei. Die pulmonale vloeyd (PVT) word verkry deur die afstand te meet tussen die twee pieke.⁽³⁰⁾ In figuur 2(b) blyk dit dat tydens gousiekte die PVT toeneem ten spyte van die feit dat die harttempo na versaking by gousiekte ook baie toegeneem het. By normale skape neem die PVT af as die harttempo verhoog word soos wat teoreties verwag word. In figuur 2(a) is die afsonderlike kontraksie-vloei komponente van die regter- en linker ventrikels duidelik sigbaar, terwyl na algehele versaking by dieselfde proefdier (fig.2(b)) geen regter- of linker ventrikulêre kontraksie-vloei komponente sigbaar is nie. Die resultaat van figuur 2(c) by 'n ander gousiekteskaap laat die vermoede ontstaan dat die linker ventrikel eerste versak omdat daar nog duidelike regter ventrikulêre kontraksie-vloei komponente waargeneem kan word, terwyl die linker ventrikulêre komponente so klein is dat hulle moeilik waarneembaar is.⁽³⁵⁾ Figuur 2(b) en 2(c) dui daarop dat die ejeksiefraksie van die linker ventrikel afneem. Benewens die afname in ejeksiefraksie is daar gesoek na 'n metode vir die kwantitatiewe beskrywing van die veranderinge wat plaasvind tydens hartversaking by gousiekteskape soos waargeneem met die 99m-Tc metode. Verskeie opnames het die vermoede bevestig dat PVT alhoewel dit verband hou met slagvolume nie as indeks vir hartfunksie gebruik kan word nie



FIGUUR 2

- (a) Die karakteristieke deurvloei kurwe nadat Technetium ingespuut is in die vena jugularis by 'n kontrole skaap.
- (b) Registrasie wat verkry word as die hart in 'n versaakte toestand verkeer na dosering (Dieselfde skaap as a).
- (c) 'n Registrasie wat uitgesproke regter ventrikulêre kontraksievloei-komponente vertoon.

omdat dit direk eweredig is aan harttempo. As die pulmonale vloeytyd gedeel word deur die tydsinterval tussen twee op= eenvolgende linker ventrikulêre kontraksies (t) word die pul= monale vloeï-indeks verkry wat teoreties onafhanklik van die harttempo behoort te wees.⁽³⁵⁾ Om die betekenis van die ver= houding van PVT tot t te kan bewys, is die volgende aflei= ding gedoen:

$$PVI = \frac{PVT}{t} \dots\dots\dots (1)$$

$$\text{maar } PVT \times KO = PBV \quad (37) \dots\dots\dots (2)$$

$$\therefore PVT = \frac{PBV}{KO} \dots\dots\dots (3)$$

$$\therefore PVI = \frac{PBV}{KO} \times t \dots\dots\dots (4)$$

$$\text{maar } KO = SV \times HT \dots\dots\dots (5)$$

$$\therefore SV = \frac{KO}{HT} \dots\dots\dots (6)$$

$$= KO \times t \dots\dots\dots (7)$$

Substitueer in (4)

$$\therefore PVI = \frac{PBV}{SV} \dots\dots\dots (8)$$

= Aantal kere wat die hart saamtrek om die bloed te pomp van die regter kant van die hart na die linker kant.

- PVI = Pulmonale vloeï-indeks
- PVT = Pulmonale vloeytyd
- t = Periode van die harttempo (HT)
- KO = Kardiale omset
- PBV = Pulmonale bloedvolume
- SV = Slagvolume.

Die PVI word dus bepaal deur die verhouding van die pulmonale bloedvolume tot die slagvolume ($\frac{PBV}{SV}$). 'n Styging van die PVI impliseer 'n afname in die slagvolume of 'n styging in die pulmonale bloedvolume of 'n verandering in die pulmonale bloedvolume en die slagvolume.⁽³⁵⁾ 'n Ander nuttige definisie van PVI is dat dit die aantal hartkontraksies is wat nodig is om die bloed van die regterventrikel na die linkerventrikel te verplaas. Uit die definisie is dit handliggend dat PVI 'n baie belangrike kriterium is om hartfunksie te beskryf indien die eksperimentele bepaling daarvan noukeurig en herhaalbaar is.

Om vas te stel of die PVI 'n bruikbare kriterium is vir diagnose van hartversaking, is dit vergelyk met die verandering in harttempo's by gousiekteskape. Daar is vyf tipes patrone van verandering van harttempo's waargeneem by gousiekteskape van hierdie projek (34 skape). By 17,6% van die gevalle is daar 'n konstante toename in harttempo tot voor dood. By 23,5% van die gevalle neem die harttempo eers af en neem dan toe voor die dood van die skape en by 11,8% neem die harttempo af, bly dan konstant om kort voor die dood weer te styg. Pretorius en medewerkers het gevind dat in 14% van gevalle (50 skape) wat bestudeer is, 'n tagykardie nie as kriterium gebruik kan word vir diagnosering van hartversaking nie.⁽²³⁾ By 11,8% van die gevalle is daar geen toename in harttempo gevind nie. Die mees verteenwoordigende patroon is gevind by 35% van die gevalle waar die harttempo konstant bly met 'n styging voor dood.

Uit hierdie twee ondersoeke blyk dit dat ongeveer 12 - 14% van alle gevalle wat bestudeer is, harttempo nie geskik is vir diagnosering nie. Aangesien in slegs 48% van gevalle wat bestudeer is deur Pretorius en medewerkers, galopritmes gemiddeld 7 dae

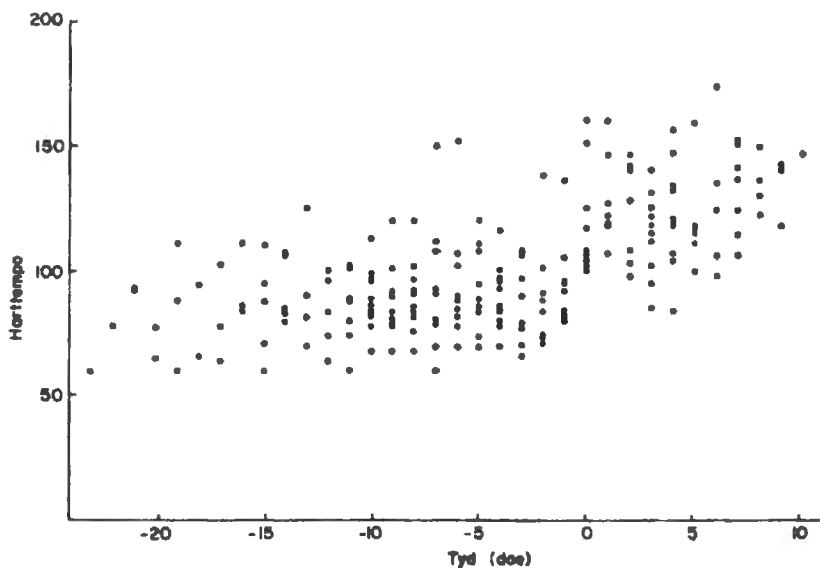
(1 - 21) voor dood waargeneem kon word,⁽²³⁾ is dit selfs minder geskik as kriterium vir betroubare en akkurate diagnosering van gousiekte as harttempo.

Twee groepe proefdiere is gebruik vir hierdie projek. Groep 2 se proefdiere is met 'n halwe dosis van die plantmateriaal van *Pachystigma pygmaeum*^(1,7,33,34) vir die eerste week gedoseer, met 'n volle dosis vir die res van die tyd en het gemiddeld 32 dae (28-36) gelewe nadat dosering begin is. Groep 1 se proefdiere het vir gemiddeld 21 dae (17 - 25) gelewe nadat dosering begin is en het die volle dosis ontvang vanaf die eerste dag van dosering. Die ontwikkeling van gousiekte hang dus af van die metode van dosering asook die toksisiteit van die plantmateriaal. Die toksisiteit kan van jaar tot jaar wissel en selfs in die verloop van een seisoen.

Uit figuur 3 is dit duidelik dat die spreiding van die harttempo baie groot is. (Vir berekening van $S_{y.x/\bar{y}}$ waardes, sien metode). Vir die tydsinterval van -3 tot -23 dae is 'n waarde van $S_{y.x/\bar{y}}$ van 0,18 verkry. Aangesien die aanvangs harttempo's by skape baie kan verskil is die harttempowaardes genormaliseer om te sien of die spreiding in resultate van figuur 3 nie hierdeur verklein kan word nie.

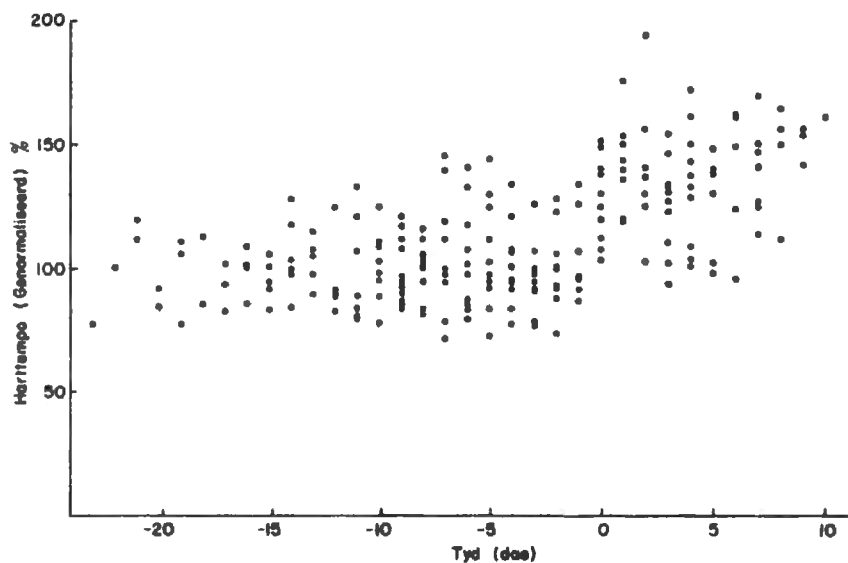
Die normalisering van die harttempo's is gedoen deur die gemiddeld van die eerste drie waardes by elke skaap te bepaal en te normaliseer na 100%.

Uit figuur 4 kan afgelei word dat die spreiding nog groot is ($S_{y.x/\bar{y}} = 0,16$). 'n Soortgelyke resultaat is by die tweede groep proefdiere gevind. (fig. 5). Hier is die volgende spreiding in waarnemings gevind:



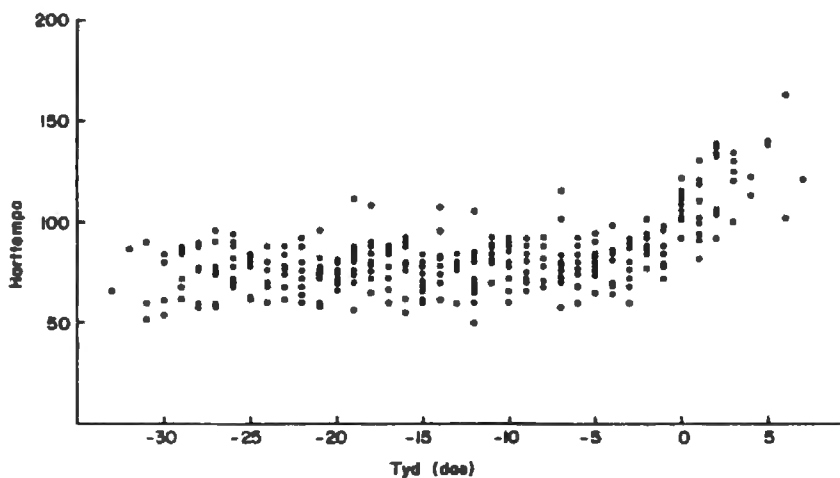
FIGUUR 3

Harttempo's van Gousiekteskape (groep 1, 11 skape) om die spreiding van die harttempo's aan te toon. (Duur van die eksperiment was 17 - 25 dae na dosering. Tyd - as: dag 0 die aanvang van die finale versakingsfase soos waargeneem met PVI).



FIGUUR 4

Harttempo's (genormaliseerd na aanvangswaardes van 100%) van gousiekteskape. (Groep 1) (tyd-as: dag 0 die aanvang van die finale versakingsfase soos waargeneem met PVI.)



FIGUUR 5

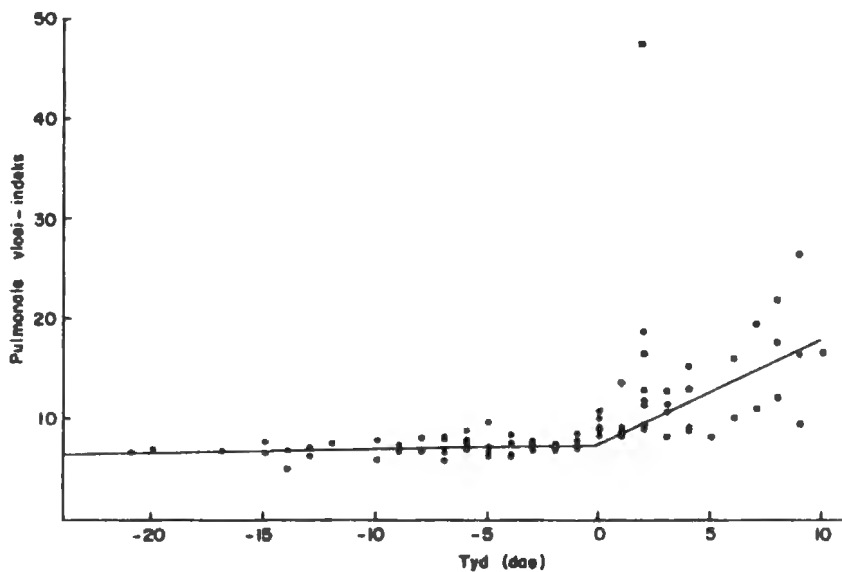
Harttempo's van Gousiekteskape (Groep 2, 10 skape) teenoor die tyd. (Duur van die eksperiment: 28 - 36 dae na dosering. Tyd - as: dag 0 die aanvang van die finale versakingsfase soos waargeneem met PVI)

Vir 'n tydsinterval van -2 tot -34 'n $S_{y.x/\bar{y}}$ van 0,14. Normalisering het in die geval die volgende opgelewer: $S_{y.x/\bar{y}}$ van 0,17. Normalisering het dus hier nie gehelp nie. Met bepalinge van die pulmonale vloei-indeks (PVI), is 'n karakteristieke en 'n baie reproduceerbare verloop gevind. (fig.6). Die $S_{y.x/\bar{y}}$ waardes vir die PVI van groep 1 (fig. 6) is 0,11 vir 'n tydsinterval van -3 tot -23 dae voor die finale versakingsfase.

'n Soortgelyke resultaat is gevind met die 2^e groep gousiekteskape (groep 2 fig. 7). $S_{y.x/\bar{y}} = 0,13$ vir tydsinterval -2 tot -34. Uit die $S_{y.x}$ waardes (standaardafwyking vanaf die regressie) blyk dit dat die spreiding van die PVI-waardes kleiner is as wat die geval is met die harttempo's. 'n Belangrike verskil is egter dat die gemiddelde toename in hartfrekwensie 40% is vir die twee groepe terwyl die PVI toeneem met 96% tydens die finale versakingsfase. Wat groep 1 en 2 betref, was daar egter 4 skape wat geen toename in hartfrekwensie getoon het nie, terwyl in al die gevalle die PVI 'n drastiese styging getoon het.

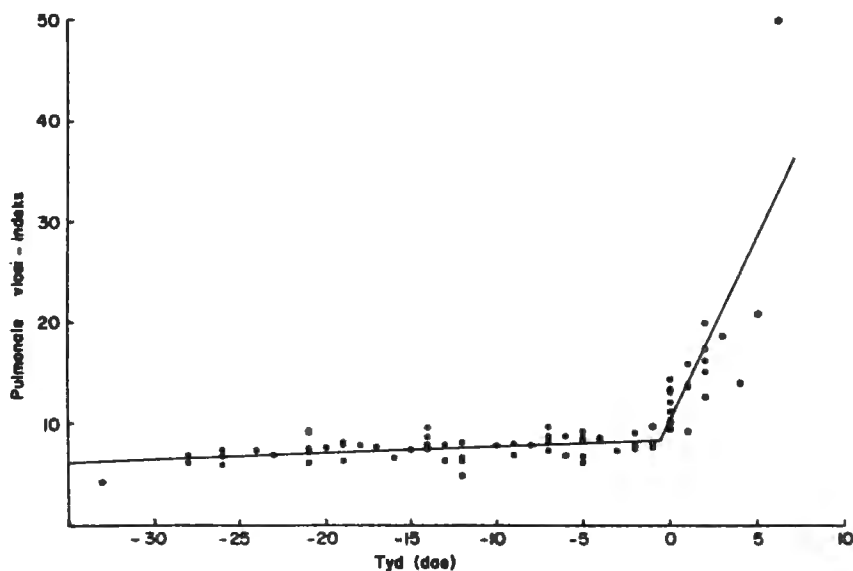
Die volgende gevolgtrekkings kan gemaak word as die veranderinge in PVI noukeurig ontleed word. Normaalweg is $7,4 \pm 0,3$ kontraksies nodig vir die hart van die skaap om die bloed te pomp van die regterkant van die hart na die linkerkant.⁽³⁵⁾

Na algehele versaking soos tydens gousiekte kan die effektiwiteit van die hart afneem sodat tot 50 kontraksies benodig word om die bloed te pomp van die regter- na die linker ventrikel. Dit wil sê die pulmonale vloei-indeks (PVI) kan styg tot so hoog as 50. Uit figure 6 en 7 kan twee fases in die ontstaan van gousiekte waargeneem word, naamlik 'n stadige li-



FIGUUR 6

Pulmonale vloei-indekse van Gousiekteskape teenoor die tyd. (Groep 1. Tyd - as: dag 0 die aanvang van die finale versakingsfase soos waargeneem met PVI)



FIGUUR 7

Pulmonale vloei-indeks van Gousiekteskape teenoor die tyd. (Groep 2. Tyd - as: dag 0 die aanvang van die finale versakingsfase soos waargeneem met PVI)

niëre toename vir ongeveer 20 tot 30 dae van 'n normale waarde van ongeveer 7,4 na 10, gevolg deur 'n vinnige toename tot waardes van meer as 15 binne die volgende 7 dae. Statisties kon aangetoon word dat die helling van die liniêre fase betekenisvol van nul verskil. Met individuele skape kan van die liniêre fase nie gebruik gemaak word vir diagnose doeleindes vanweë individuele variasie van dag tot dag nie. PVI waardes in die omgewing van 9 het egter 'n goeie voorspelling gelewer, dat die finale versakingsfase binne 'n paar dae sal intree. Alhoewel die eksperimentele opstelling sodanig beplan is dat die skape gedood word vir ontleding van hartweefsel en daar dus nie kwantitatiewe bepaling was van tyd van dood as gevolg van gousiekte nie, kan met 'n redelike mate van sekerheid voorspel word dat indien die PVI van 'n kontrole waarde van $7,44 \pm 0,3$ styg tot groter as 10 die proefdier binne die verloop van die week sal vrek as gevolg van hartversaking. Hierdie bewering word gestaaf deur die gevalle waar skape vanweë omstandighede nie betyds doodgemaak kon word nie. In baie uitsonderlike gevalle het skape nog geleef indien die PVI groter was as 25. Slegs 4 skape uit 'n totaal van 44 het gevrek sonder 'n styging in PVI drie dae voor dood. In sommige van die gevalle kon gousiekte nie nadoods gediagnoseer word nie. Dus kan in minstens 91% van die gevalle die PVI as 'n uiters betroubare kriterium gebruik word vir diagnosering van die aanvang van hartversaking by gousiekteskape.

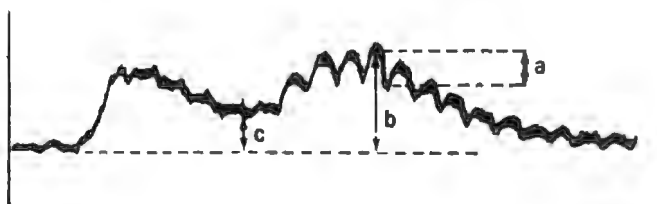
4.2 Veranderinge in Ejeksiefraksie (EF) tydens gousiekte

Vir die berekening van ejeksiefraksie (EF) word die slagvolume (SV) en die eind-diastoliese ventrikulêre volume (EDVV) benodig. Die SV is eweredig aan Δ dit wil sê dit is eweredig aan die verandering van aktiwiteit tydens kontraksie. Die EDVV

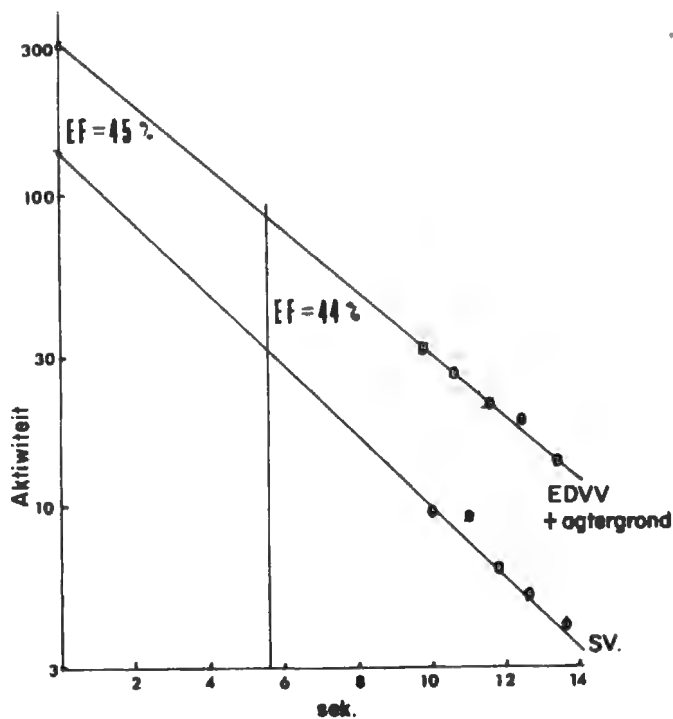
+ agtergrond is eweredig aan b. Meestal kan ongeveer vyf waarnemings van SV en EDVV gemaak word vir een deurvloeikurve. Slegs waarnemings na die maksimum linker ventrikulêre aktiwiteit word vir berekening doeleindes gebruik. Indien hierdie punte op semi-logaritmiese papier uiteengesit word, word dit oor die algemeen goed benader deur 'n reguitlyn deur die punte, dit wil sê daar is 'n logaritmiese verband. Indien die korrelasiekoëffisiënt (r^2) vir vier punte beter was as vir vyf punte, is die reguitlyn eerder deur die vier beste punte getrek. Vir die passing van die punte is gebruik gemaak van 'n rekenaar.

In feitlik alle gevalle is twee reguitlyne verkry wat konvergeer in die rigting van die aktiwiteits-as. Die konvergensie veroorsaak dat die EF soos bereken uit die verhouding van a tot b groter word, in die rigting van die tyd-as. Dit impliseer dat die agtergrond wat by b ingesluit is afneem.

By punt c is die agtergrond bereken aangesien dit direk uit figuur 8(a) afgelees kan word. Hierdie agtergrond word dan afgetrek van die boonste registrasie (fig. 8b) om by 'n tyd 5,6 sekonde 'n EF van 44% te gee vir die verhouding van SV tot EDVV. Dit vergelyk dikwels goed met die EF soos bereken by tyd 0, (EF = 45% in fig. 8b). By tyd 0 word die agtergrond aanvaar as nul omdat op die tydstip die technetium nog nie ingespuut is nie. Hierdie metode verskil van die van Steele en van Dyke wat 'nloodskyf gebruik het om die aktiwiteit in die linkerventrikel af te skerm. Die plasing van die skyf is baie krities en werk nie doeltreffend by 'n skaap nie. Die huidige metode soos gebruik in figuur 8 is 'n baie eenvoudige wiskundige model en die bepaling moet slegs as 'n benadering tot die EF beskou word.



(a)



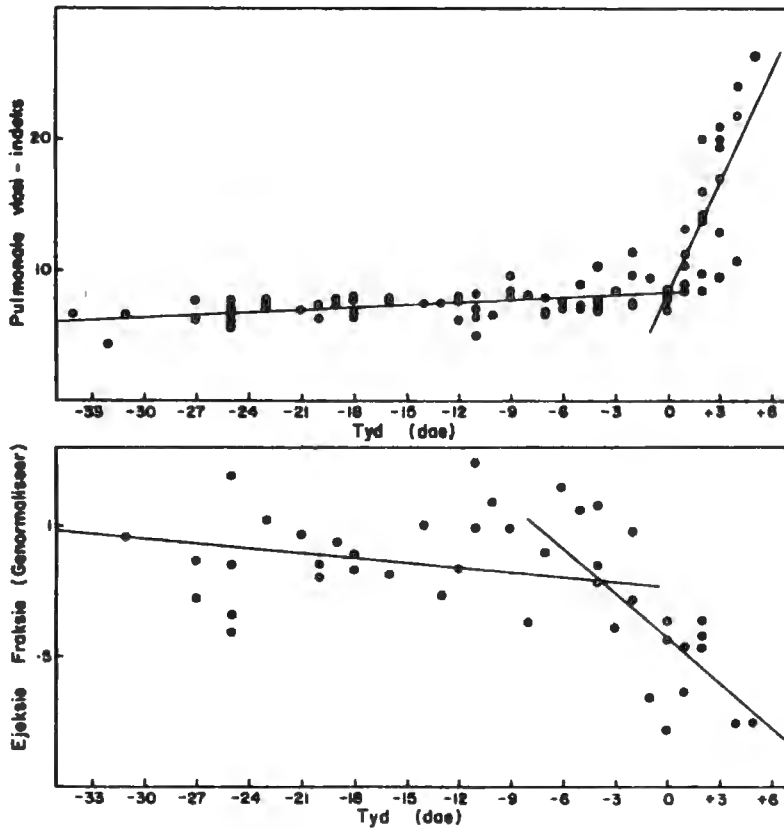
(b)

FIGUUR 8

'n Grafiese voorstelling van die bepaling van die Ejeksiefraksie

'n Groep proefdiere (7) is geselekteer waar gelyktydig PVI opnames sowel as ejeksiefraksie (EF) opnames gemaak is. ('n Groot aantal proefdiere wat gebruik is in figuur 7 is hierby ingesluit). Vanweë die kort halfleeftyd van die generator word die aktiwiteit gou so laag dat geen bevredigende ejeksiefraksie meer bereken kan word nie. Die PVI kan nog vir 'n relatief lang tyd bepaal word. Uit figuur 9 is daar 'n duidelike korrelasie tussen die PVI en die EF. Binne ses dae na die aanvang van die finale versakingsfase styg die PVI tot waardes groter as 20 en neem die EF af tot waardes laer as 30%. Die parameter EF is meer van akademiese belang, want dit beskryf wat gebeur tydens hartversaking by gousiekteskape, as wat dit 'n goeie diagnostiese kriterium is vir hartversaking tydens gousiekte. Die spreiding van resultate word hier gegee deur $S_{y.x/\bar{y}}$ van 0,26 en 0,31 vir die twee fases van EF en 0,13 en 0,28 vir die twee fases van PVI vir hierdie groep proefdiere. Die groot spreiding in EF kan grotendeels toegeskrif word aan die onsekerheid ten opsigte van die grootte van die agtergrondsaktiwiteit. 'n Teoretiese model wat die agtergrond noukeurig kan bepaal, sal noodwendig lei tot 'n meer reproduceerbare bepaling van die EF. Statisties kan aangetoon word dat die hellings van die fases betekenisvol van 0 verskil.

Die ejeksiefraksie of die verhouding van die slagvolume tot eind-diastoliese volume is 'n goeie meting van totale pompwerking van die hart. Dit is ook 'n sensitiewe indeks van linker ventrikulêre funksie tydens sekere siektetoestande van die ventrikel. (4,29) 'n Afname in kontraktiliteit impliseer ook 'n afname in EF. Standaard metodes soos kleurverduunningsmetodes vir die bepaling van kardiale omset vereis kardiale kateterisasie, daarom sal 'n eenvoudige en veilige metode vir die evaluering van EF van proefdiere of pasiënte met verskeie vorms



FIGUUR 9

Pulmonale vloei-indekse en ejeksiefraksies (genormaliseerd) van Gousiekteskape gedoseer met *Pachystigma pygmaeum*. (Tyd-as: dag 0 die aanvang van die finale versakingsfase soos waargeneem met PVI.)

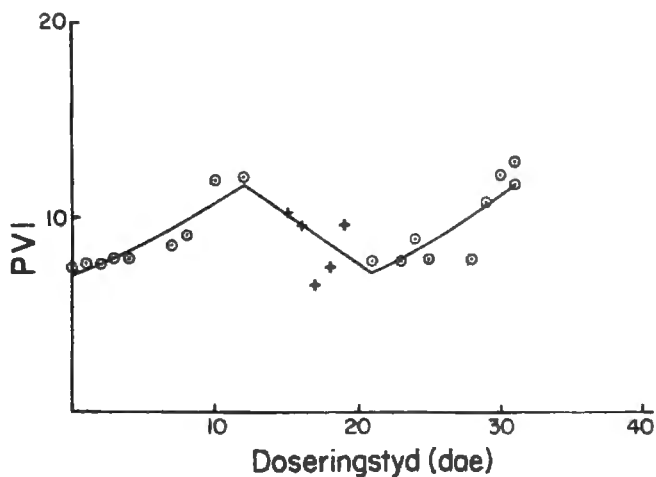
van hartsiektes van onskatbare waarde wees.⁽⁴⁾ So 'n metode is die isotoopmetode vir die bepaling van EF en kardiale omset. Die isotoopmetode vir berekening van EF het ook beperkinge soos byvoorbeeld waardes onder 15% is moeilik om te bepaal omdat daar klein veranderinge in aktiwiteit of teltempo is van slag tot slag.⁽⁴⁾

Uit die veranderinge van PVI en EF wat waargeneem is by gousiekteskape het dit duidelik na vore gekom dat daar twee fases in die ontwikkeling van gousiekte is, naamlik 'n kompensasiefase waar die PVI geleidelik toeneem en die EF afneem. Dit word gevolg deur 'n akutfase, waar die PVI vinnig styg en die EF vinnig afneem.

Om te toets of hemodinamiese kompensasie moontlik is tydens die eerste fase van gousiekte, is 'n skaap gedoseer met die plantmateriaal van *Pachystigma pygmaeum*.^(1, 7, 36, 37) Die dosering is onderbreek na 'n aantal dae en na 'n aanvanklike styging het die PVI-waardes weer teruggekeer na normaal. Die dosering is weer begin en die PVI het weer gestyg tot waardes net groter as 10 (Fig. 10).

In 'n soortgelyke eksperiment met 'n ander skaap is dosering gestaak maar het die proefdier nogtans binne 'n paar dae gevrek.

In die omgewing van PVI's van 10 tot 12 is daar waarskynlik 'n baie kritiese grens tussen kompenserings en dekompensering. Daar is ook direkte eksperimentele aanduidings dat indien kompenserings plaasvind na die staking van dosering, die kompenserings net tydelik van aard is en dat die proefdier nog, maar met 'n vertraging van 'n hele aantal weke, gevrek.



FIGUUR 10

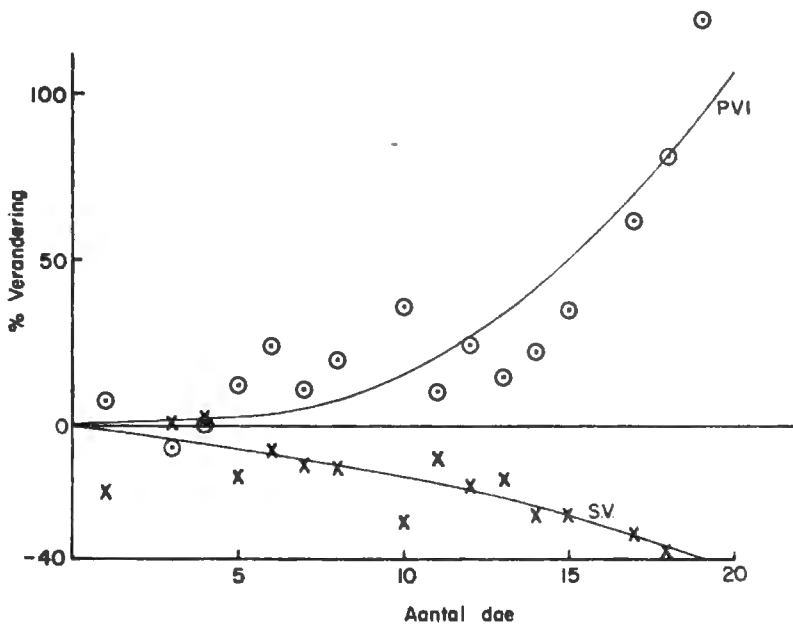
Die verloop van die Pulmonale vloei-indeks nadat dosering gestaak is. Die sirkels toon die verloop aan tydens dosering en die kruise toon die verloop tydens die onderbreking van dosering by dieselfde skaap aan.

4.3 Die verband tussen veranderinge in SV en PVI

Om die meganisme van hartversaking tydens gousiekte verder te ondersoek is die PVI en slagvolume gelyktydig by skape opgeneem om waar te neem of die SV verander tydens hartversaking by gousiekteskape. Uit figuur 11 kan gesien word dat tydens die akutefase van versaking tydens gousiekte die PVI toeneem met ongeveer 122% en die SV afneem met omtrent 40%, 8 dae na aanvang van die finale versakingsfase. Uit tabel 1 blyk dit dat die persentasie veranderinge van die SV en PVI aanvanklik dieselfde is tot by 'n absolute waarde van 30 tot 50. Die PVI neem dan baie vinniger toe, as wat die SV afneem. Volgens die definisie van PVI (bladsy 32 vergelyking 8) is dit gelyk aan die verhouding van pulmonale bloedvolume tot die slagvolume. As die pulmonale bloedvolume konstant bly is die toename in PVI en die afname in SV gelyk, soos tydens die begin van die finale versakingsfase. As die PBV daarna ook styg sal die PVI en SV nie meer parallel verander nie, en sal die PVI baie vinniger toeneem. Hierdie toename in PBV is na alle waarskynlikheid die gevolg van versaking van die linker ventrikel relatief ten opsigte van die regter ventrikel.⁽³⁵⁾

4.4 Gousiekte vergelyk met koronêre afbinding

Om kwantitatief die omvang van linker ventrikulêre versaking tydens gousiekte te probeer vasstel, is gousiekte as hartversakingsmodel vergelyk met 'n bekende kriterium naamlik koronêre bloedvat afbinding. Twee linker koronêre bloedvate is afgebind naamlik die anterior en posterior afgaande koronêre arteries. Die verloop van die PVI by 'n skaap waarvan die koronêre arteries afgebind is asook die ver-



FIGUUR 11

Die persentasie verandering van die slagvolume (SV) en die Pulmonale vloeï-indeks (PVI) by 'n Gousiekte-skaap. (skaap no. 39B, tabel 1) Tyd - as: aantal dae na aanvang van finale versakingsfase.

TABLE 1

3 VERANDERING VAN SLAGVOLUME (SV) EN PULMONALE VLOEI-INDEX (PVI) BY GOUSIEKTESKAPE

DAG 0 IS DIE BEGIN VAN DIE FINALE VERSAKINGSFASE

[illegible]

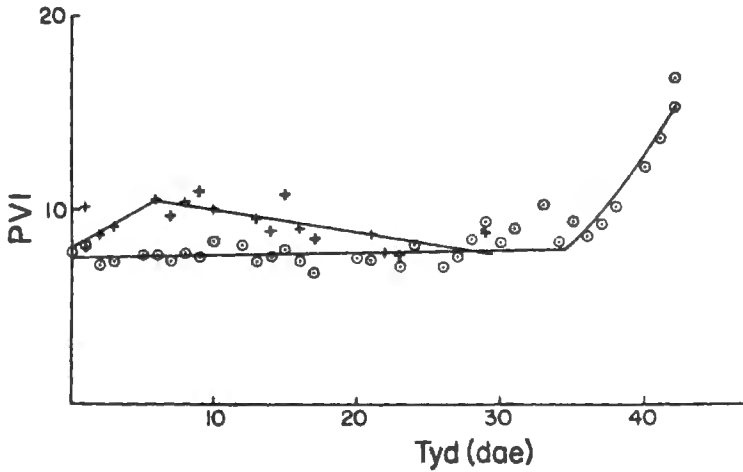
loop van die PVI van 'n gousiekteskaap word in figuur 12 getoon.

Die PVI by 'n skaap waarvan die koronêre arteries afgebind is neem eers toe, direk na afbinding, moontlik as gevolg van die ontwikkeling van Pulmonale kongestie en die SV neem af. Meestal verdwyn die simptome van versaking na die eerste paar dae.⁽¹¹⁾ Die PVI daal dan weer waarskynlik as gevolg van hemodinamiese kompensasie. Die graad van die finale versakingsfase by gousiekteskape is veel groter as die versaking verkry wanneer twee koronêre arteries afgebind word by 'n kontroleskaap. Dit beteken dat die versaking van die linker ventrikel ten opsigte van die regter ventrikel by gousiekte van enorme omvang is. Die oorsaak van dood by gousiekteskape is waarskynlik, dat op 'n sekere stadium die regterventrikel ook versak as gevolg van die groot drukoorbelaeding, of omdat die primêre defek as gevolg van gousiekte ook op die regter ventrikel toeslaan.

Uit die gegewens in tabel 2 blyk dit dat die PVI by al vier skape met koronêre afbindings styg. Die harttempo toon dieselfde tendens as die PVI by die skape. Op dag 0 is kontrole opnames gemaak direk voor die afbinding van die koronêre arteries. (Die syfers in hakies is die aantal registrasies gebruik vir die berekening van die gemiddeldes). In geen geval met koronêre afbindings is besonder hoë PVI-waardes verkry of het die skape gevrek nie.

4.5 Volume-oorbelaeding by kontrole skape

Om die verloop van gousiekte beter te verstaan is dit vergelyk met ander modelle van hartversaking soos volume- en drukoore-



FIGUUR 12

Die verloop van die PVI as funksie van die tyd by 'n Gousiekteskaap no. 39B en 'n kontrole skaap waarvan die anterior en posterior afgaande koronêre arteries afgebind is. Kruise: koronêre afbinding; sirkels: Gousiekte by 'n gedoseerde skaap.

TABEL 2

PVI EN HARTTEMPO VAN SKAPE NA KORONERE AFBINDING
 KONTROLE OPNAMES OP DAG 0 DIREK VOOR AFBINDING

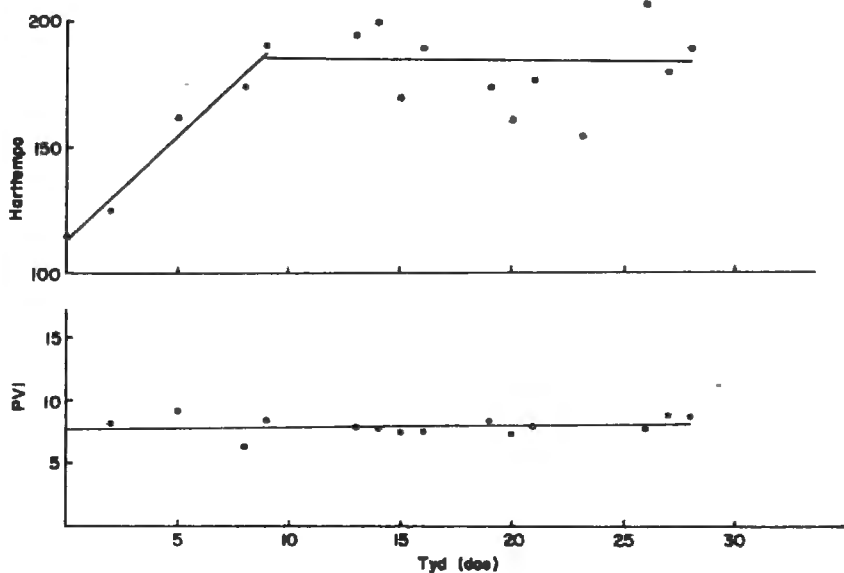
Aantal dae na afbin- ding	SKAAP NO. 68(B)		SKAAP NO. 82(B)		SKAAP NO. 74(B)		SKAAP NO. 69(B)	
	PVI	HT	PVI	HT	PVI	HT	PVI	HT
0	7,9(2)	63	7,7(3)	90	7,2(3)	91	8,7(2)	106
1	-	-	12,1(2)	102	10,1(2)	93	10,8(1)	149
2	-	-	10,3(2)	128	8,7(2)	116	9,8(1)	142
3	8,0(1)	105	10,6(1)	113	9,1(2)	133	11,8(1)	125
4	10,2(1)	108	-	98	-	130	11,4(1)	112
5	9,4(1)	113	-	-	-	-	-	104
6	8,7(2)	119	11,0(1)	139	10,5(2)	136	-	-
7	8,2(1)	101	-	104	9,6(2)	117	12,9(2)	118
8	-	-	11,2(1)	113	10,4(2)	101	10,1(2)	116
9	-	-	14,3(2)	148	10,9(2)	94	11,7(2)	138
10	10,4(1)	123	10,4(2)	117	10,0(2)	127	10,3(1)	116
11	8,4(1)	107	-	-	-	-	10,7(2)	125
12	8,4(1)	106	-	-	-	-	-	114
13	7,8(1)	88	-	101	9,6(2)	110	-	-
14	8,1(1)	110	-	97	8,9(2)	100	11,6(2)	142
15	-	108	-	99	10,8(2)	121	10,0(2)	133
16	-	-	9,7(2)	109	9,0(1)	92	9,6(2)	130
17	7,4(1)	93	9,3(2)	119	8,5(1)	92	11,3(1)	115
18	8,4(2)	114	-	-	9,1(1)	-	10,6(2)	125
19	8,9(1)	112	-	-	-	-	-	-
20	-	116	10,5(2)	110	8,8(1)	73	-	-
21	9,0(2)	101	9,3(2)	91	8,7(1)	93	8,6(2)	84
22	-	96	8,7(2)	102	7,8(1)	88	9,1(2)	94
23	-	-	10,9(2)	98	7,7(1)	86	9,1(2)	111
24	7,7(2)	106	8,4(2)	96	-	89	8,7(2)	93
25	7,5(1)	104	-	-	-	86	9,8(2)	91
26	-	84	-	-	-	-	8,9(1)	111
27	-	87	9,7(2)	86	-	81	-	-
28	-	-	7,8(1)	103	-	85	8,8(1)	90
29	-	-	8,7(2)	108	8,8(1)	94	8,1(1)	68

belading. Die volume-oorbelading is bewerkstellig deur 'n anastomose aan te bring tussen die vena cava inferior en die abdominale aorta. Uit figuur 13 blyk dit dat die harttempo toeneem nadat die linker ventrikel oorbelaa is. Dit vergelyk goed met die resultate soos verkry by gousiekteskape.

Die PVI toon geen noemenswaardige toename nie, waar by gousiekteskape 'n toename in PVI gevind is van waardes groter as 20. Na verwydering van die hart van die skaap, het die hart ook baie pap voorgekom soos wat dit ook gevind word by gousiekteskape. Die pap voorkoms dui op 'n dilatasie of moontlik hipertrofie van die ventrikels as gevolg van 'n toename in einddiastoliese druk.⁽²⁷⁾ In die literatuur is gevind dat die linkerventrikel hipertrofeer met volume-oorbelading en is daar 'n 15 - 30% gewigstoename gevind oor 'n periode van 4 - 8 weke.⁽²⁷⁾ As gevolg van die perifere vasokonstriksie buite die stroombaan van die anastomose verlaag die veneuseterugvloei van die periferie.⁽³⁶⁾ Die gevolg is 'n sirkulatoriese kongestie en edeem van die agterste ledemate. Ooreenkomstig tussen hierdie model en gousiekte is dus die toename in harttempo en die vorm veranderinge wat die hart ondergaan. Die basiese verskil is egter die beperkte mate van kompensasie moontlik tydens gousiekte en die ontstaan van pulmonale kongestie die gepaardgaande groot stygings in PVI by gousiekte. By volume-oorbelading is die kongestie hoofsaaklik buite die hart en longe en verander die PVI nie.

4.6 Drukoorbelading by kontrole skape

Om die verloop van gousiekte verder te bestudeer is dit ook nog vergelyk met drukoorbelading as model van hartversaking. By al die skape met aortavernouings is daar 'n effense afname



FIGUUR 13

Die verloop van die harttempo en PVI by 'n skaap met 'n anastomose tussen die vena cava inferior en die abdominale aorta.

gevind in die PVI wat in teenstelling is met wat gevind word by gousiekteskape. Hierdie afname kan statisties bewys word in twee gevalle uit 3. Dit impliseer dat die slagvolume effens toeneem tydens drukoormbelading. By gousiekteskape neem die slagvolume eerder af. Die ejeksiefraksie neem toe by skape waarvan die aorta vernou is, wat ook die teenoorgestelde is by gousiekteskape. By die gousiekteskape neem die EF geleidelik af tydens die kompensatoriese fase en neem dan af tot waardes kleiner as 30% tydens die dekompensasie fase van gousiekte. By die skape waar die aorta's vernou is om 'n drukoormbelading te induseer is die verhouding van linker ventrikulêre tot karkasmasse bepaal, en is 'n betekenisvolle toename gevind op 'n 5% basis ten opsigte van kontrole skape. Hierdie model van hartversaking het weinig gemeen met gousiekte aangesien die hipertrofie obstrukties in plaas van dilatories van aard is. Statisties kon aangetoon word dat die hellings van harttempo's betekenisvol van nul verskil en die EF nie.

4.7 PVI as kriterium om die invloed van sekere middels met inotrope werking op gousiekte na te gaan

Middels met 'n positiewe inotrope werking is gebruik om vas te stel of die gousiektehart kan potensieer. Daar is nie 'n langtermyn behandeling van gousiekte met geneesmiddels gedoen nie, aangesien die toediening en waarnemings nooit oor 'n periode langer as 30 minute gemaak is nie. Daar kan verwag word dat die stowwe wat 'n direkte potensierende effek op die miokardium het en dus die slagvolume verhoog, 'n waarneembare verlaging in die PVI sou hê. Interpretasie van die effekte van die middels moet versigtig gedoen word, omdat as die harttempo baie hoog styg as gevolg van die middels, selfs by die kontrole skape, sal die ventrikulêrevulling afneem en so ook die slagvolume en sal die PVI dus styg. By gousiekteskape kan dit selfs by laer harttempo's gebeur as gevolg van die dilatasie en wan-

funksie van die kleppe. Uit tabel 3 kan dus slegs sinvolle gevolgtrekkings gemaak word as die harttempo nie baie toeneem nie. Die doel van die opnames in tabel 3 by 'n kontrole skaap is eintlik om te sien hoe die PVI en slagvolume (waargeneem met elektromagnetiese vloei-meter) verander na toediening van verskeie geneesmiddels - dit wil sê is daar 'n verband tussen die verandering van hierdie parameters. Die stowwe is stadig intraveneus toegedien en herhaalde opnames is gemaak tot 20 minute na toediening. Voor die aanvang van elke toediening is 'n kontrole opname gemaak, daarna is die farmakologiese stof toegedien en dit is opgevolg met herhaalde opnames van PVI en slagvolume.

Dobutamine:

As die harttempo effens afneem, konstant bly of 'n klein hoeveelheid toeneem (tabel 3 2^e ry, opname 3; asook al die opnames van 3^e ry) dan word 'n toename in slagvolume en 'n afname in PVI gevind wat dui op 'n positiewe inotrope werking. Dobutamine is 'n baie nuttige simpatomimetiese-amine aangesien dit by lae konsentrasies oorwegend 'n inotrope effek het en nie 'n chronotrope effek nie.

Isoproterenol:

Dit is een van die mees aktiewe simpatomimetiese-amines wat spesifiek inwerk op die β -reseptore. Isoproterenol verhoog die kardiaale omset deur die inotrope en chronotrope werking. Dit verhoog ook die veneuseterugvloei na die hart. Groter dosisse as een $\mu\text{g/Kg}$ in diere veroorsaak 'n daling in die gemiddelde bloeddruk.⁽¹⁵⁾ Na toediening van isoproterenol is gevind dat die PVI meestal baie toeneem en dat die slagvolume

TABEL 3

PVI EN VLOEIEMETER-REGISTRASIES BY VERSKILLENDE FARMAKOLOGIESE STOWE. TOEDIENING WAS 'N STADIGE EN INTRAVEENEUSE
INSPUITING. HERHAALDELIKE OPSAMES IS GEMAAK TOT 20 MIN. NA TOEDIENING

FARMAKOLOGIESE MIDDEL	KONSENTRASIE	SKAAP NO.	% VERANDERING OPNAME 1			% VERANDERING OPNAME 2			% VERANDERING OPNAME 3			% VERANDERING OPNAME 4		
			PVI	SLAGVOL.	HT	PVI	SLAGVOL.	HT	PVI	SLAGVOL.	HT	PVI	SLAGVOL.	HT
		80(A)												
DOBUTAMINE	25µg/Kg		-	-17,96	196	-	-40	190	-	0	133			
DOBUTAMINE	12,5µg/Kg		11,5	-13,5	140,4	18,0	-14,5	181,4	- 7,46	11,03	116,5			
DOBUTAMINE	12,5µg/Kg		-12,2	+ 8,3	128	- 4,4	11,01	130	-16,3	9,6	129	-19,2	10,06	121
ISOPROTERENOL	0,13µg/Kg		36,0	-36,7	234	6,0	-11,1	145	-	-	-			
ISOPRENALINE	0,6µg/Kg		18,8	-12,56	180	0,67	- 5,43	114	7,9	- 5,46	113			
NORADRENALINE	0,1 mgS		- 4,5	1,01	129	- 4,46	3,42	126						
NORADRENALINE	0,1 mgS		- 5,886	20,44	130	4,419	- 0,608	140	9,33	- 2,94	144	0,39	13,87	143
NORADRENALINE	0,1 mgS		-10,51	6,60	118	3,412	3,166	113	-10,03	10,2	108	2,55	1,41	126
NORADRENALINE	0,4 mgS		-14,66	14,30	133	- 0,021	11,82	136	6,6	28,9	133	- 5,172	14,8	182

afneem. Dit is moontlik as gevolg van onvolledige ventrikulêrevulling vanweë die uitgesproke chronotrope effek van isoproterenol.

By hierdie kontrole skaap kan geen positiewe inotrope effek ten opsigte van slagvolume en PVI aangetoon word met die twee eksperimente nie.

Noradrenalin:

In die meeste gevalle was dit bevorderlik alhoewel geen eenduidige resultaat verkry is nie. In die bevorderlike gevalle het die PVI afgeneem terwyl die slagvolume toegeneem het. Hierdie patroon is sonder uitsondering by die eerste opname gevind, maar het gewissel by die ander opnames. Die verskil in PVI en slagvolume by noradrenalin is waarskynlik die gevolg van die komplekse meganisme van werking aangesien dit op verskeie sisteme 'n invloed het. Die verskil tussen slagvolume en PVI soos volg uit tabel 3 is 'n resultaat wat verwag kan word aangesien PVI en slagvolume nie dieselfde meet nie (PVI bevat ook PBV as 'n komponent). Vanweë die gemak waarmee PVI opnames gemaak kan word in teenstelling met slagvolume is besluit om 'n reeks opnames met geneesmiddels te maak waar slegs PVI bepaal word. In tabel 4 is PVI en harttempo opnames gemaak by gousiekteskape en by kontroles. Die gousiekteskape is (33A, 32A, 26A) en die kontrole skape is nommer (29A, 31A en 80A) telkens na intraveneuse toediening van verskillende farmakologiese stowwe is die PVI gemeet asook die harttempo's van die skape. As die eerste PVI opnames op verskeie dae van die skaap 33A (Lanoxin, 'n digitalis preparaat) vergelyk word met die kontrole opnames dan was drie hoër, vier laer en het twee weinig verander. As die tweede opname op verskeie dae ver-

TABEL 4

PVI EN HARTTEMPO BY GOUSIKTE- (33A, 32A, 26A) EN KONTROLE SKAPE (NO. 29A, 31A en 80A) NA STADIGE INTRA-VENEUSE TOEDIENING
VAN VERSKILLENDE FARMAKOLOGIESE STOWE OP VERSKEIE DAE

SKAAP NO.	FARMAKOLOGIESE STOF	KONSENTRASIE	KONTROLE OPNAMES		1 ^o OPNAME		2 ^o OPNAME		3 ^o OPNAME		4 ^o OPNAME	
			PVI	HT	PVI	HT	PVI	HT	PVI	HT	PVI	HT
33(A)	LANOXIN	0,5ml	9,914(1)	129	9,449	118	8,727	164	7,06	110	11,373	118
	LANOXIN	0,3ml	10,02 (2)	143	11,622	147	9,691	155	10,686	147		
	LANOXIN	0,3ml	8,846(1)	115	8,842	126	7,778	119	7,014	104		
	LANOXIN	0,3ml	10,356(1)	113	9,091	114	10,723	128	10,345	139		
	LANOXIN	0,3ml	12,95 (1)	125	13,163	127	-	-	-	-		
	LANOXIN	0,3ml	16,74 (1)	136	16,82	136	-	-	-	-		
	LANOXIN	0,3ml	16,16 (1)	179	14,894	160	16,094	162	-	-		
	LANOXIN	0,3ml	18,551(1)	145	17,577	143	16,988	148	19,048	159		
	LANOXIN	0,4ml	18,769(1)	164	19,00	150	18,274	152	19,098	159		
80(A)	LANOXIN	0,3ml	8,965(1)	115	8,00	95	8,483	98	8,99	114		
33(A)	DOBUTAMINE	25µg/Kg	27,896(1)	142	26,730	143	26,698	141	25,962	144		
	DOBUTAMINE	25µg/Kg	32,261(1)	140	28,357	141	-	-	-	-		
32(A)	DOBUTAMINE	25µg/Kg	9,908(1)	114	10,716	123	10,347	116	10,02	124	9,6	120
	DOBUTAMINE	25µg/Kg	13,368(1)	164	11,860	162	13,161	155	11,753	155	15,106	181
26(A)	DOBUTAMINE	1mg/5ml	15,43 (1)	129	12,9	156	18,6	150	-	-	-	-
31(A)	DOBUTAMINE	500µg/Kg	7,20 (1)	64	12,096	242	11,80	208	-	-		
	DOBUTAMINE	50µg/Kg	7,46 (1)	58	6,00	81	7,47	63	-	-		
33(A)	INDERAL	1mg/ml	9,268(1)	146	9,272	133	9,583	125	10,213	128	-	-
29(A)	N.A.	132,5µg/5ml	8,79 (1)	65	17,58	242	21,66	278	-	-		
31(A)	VERAPAMIL	2,5mg/5ml	6,74 (1)	66	6,9	76	7,0	64	-	-		

gelyk word met die kontrole opnames dan word gevind dat die tweede opnames se PVI altyd laer was as die kontrole opnames, behalwe vir een geval. As die derde opname van skaap 33A wat lanoxin intraveneus ontvang het, vergelyk word met die kontrole dan het 3 uit 6 hoër PVI waardes gehad. Wat kontrole skaap nommer 80A betref, kan geen sinvolle gevolgtrekkings gemaak word ten opsigte van lanoxin nie. Die hoof farmakodinamiese eienskappe van digitalis is dat dit die krag of tempo van miokardiale kontraksie verhoog. Verhoog die kardiaale omset; verminder hartgrootte, veneusedruk en die bloedvolume tydens kongestiewe hartversaking.⁽¹⁵⁾

Wat lanoxin betref lyk dit asof onder sekere kondisies dit wel 'n mate van 'n heilsame invloed het, alhoewel dit van korte duur is en nie veel beteken nie.

Wat dobutamine betref, wil dit voorkom of dit 'n gunstige invloed het op gousiekteskaap nommer 33A wat 'n besonder hoë PVI waarde het. Na toediening van 'n hoë dosis dobutamine en noradrenalin by kontrole skape nommers 31A en 29A onderskeidelik word 'n groot toename in PVI gevind as gevolg van die hoë harttempo's. Die linker ventrikulêrevulling is hier onvoldoende met gevolglik 'n verlaagde slagvolume wat weer 'n hoë PVI tot gevolg het. Na toediening van Inderal en Verapamil is nie noemenswaardige effekte opgespoor nie.

Dobutamine oor die algemeen blyk 'n meer gunstige positiewe inotrope stimulant te wees soos ook gesien kan word uit tabel 3. Die eksperiment was nie beplan om gousiekte te probeer genees nie, maar slegs om vas te stel of die hartspier nog kan potensieër as dit alreeds in 'n versaakte toestand verkeer, hetsy in die kompensasië fase of die dekompensasië fase. Die

bevindings is positief wat aantoon dat indien daar nie 'n toename in hoë-energiefosfaat sintese is nie as gevolg van die toediening van die middel, energie nie 'n beperkende stap in die ontwikkeling van gousiekte is nie. Indien daar wel aanvaar word dat in sommige van die gevalle inotrope werking deur middel van verhoogde hoë-energiefosfaat is, bewys dit ten minste dat die hart nog die vermoë besit van verhoogde sintese van hoë-energiefosfaat. Energie afwykings word dus nie vermoed as die primêre oorsaak van gousiekte nie. Pulmonale vloei-indeks en slagvolume veranderinge stem meesal kwalitatief ooreen, dit wil sê as die PVI styg, dan daal die slagvolume.

HOOFSTUK V

OPSOMMING

1. Gousiekte is 'n kongestiewe kardiomiopatie by herkouers wat gekarakteriseer word deur 'n latente periode van 2 - 6 weke waarna vinnige dood volg. Tipiese simptome soos arritmie, sistoliese geruis en galopritmes kan met behulp van beluistering waargeneem word. Tydens gousiekte blyk dit dat die slagvolume afneem met omtrent 40% en die PVI toeneem met meer as 100%. Die afname in slagvolume is waargeneem met behulp van 'n elektromagnetiese vloeimeter. Die afname in slagvolume dui aan dat dit die linkerventrikel is wat versak tydens gousiekte. Daar is ook 'n afname gevind in ejeksiefraksie tot waardes laer as 30% nadat die finale versakingsfase ingetree het. Die parameter ejeksiefraksie is meer van akademiese belang, want dit beskryf wat gebeur tydens hartversaking by gousiekteskape, as wat dit 'n goeie diagnostiese kriterium is vir hartversaking tydens gousiekte.

Normaalweg is $7,4 \pm 0,3$ kontraksies nodig vir die hart van die skaap om die bloed te pomp van die regterkant na die linkerkant van die hart. Na algehele versaking soos tydens gousiekte kan die effektiwiteit van die hart afneem sodat tot 50 kontraksies benodig word, dit wil sê 'n PVI waarde van 50.

Tydens die ontwikkeling van gousiekte kan twee fases waargeneem word, naamlik 'n kompensasiefase en 'n dekompensasiefase wanneer die PVI styg tot waardes groter as 20. Die PVI as kriterium is gebruik om die invloed van sekere geneesmiddels met 'n inotropewerking na te gaan en om vas te stel of die gousiekte

tehart kan potensieër na toediening. Die bevindings is positief wat aantoon dat energie afwykings nie vermoed word as die primêre oorsaak van gousiekte nie.

Gousiekte as hartversakingsmodel is vergelyk met ander bekende modelle van hartversaking, naamlik volume-oorbelading, druko-orbelading en ook koronêre afbindings by skape. Daar is ooreenkomste gevind tussen volume-oorbelading as model en gousiekte met 'n basiese verskil, naamlik die beperkte mate van kompensasie en die ontstaan van pulmonale kongestie en die gepaardgaande hoë PVI's by gousiekteskape. Druko-orbelading as hartversakingsmodel het weinig in gemeen met gousiekte aangesien die hipertrofie wat dit tot gevolg het obstrukties in plaas van dilatories van aard is. Waar gousiekte met 'n bekende kriterium naamlik koronêre bloedvatafbindings vergelyk is, is gevind dat die mate van versaking baie groter is met gousiekte as tydens 'n ingrypende koronêre afbinding.

2. 'n Nuwe produk van hierdie navorsing is die ontwikkeling, en moontlike toepassing van die technetium isotoopmetode om hartversaking te diagnoseer by skape.

SUMMARY

1. Gousiekte is a congestive cardiomyopathy that occurs in ruminant animals. It is characterised by a latent period of 2-6 weeks followed by a sudden death. Typical symptoms such as arrhythmia, systolic murmurs and gallop rhythm can be heard by means of auscultation.

It appears that during gousiekte the stroke volume decreases with about 40% and the PFI increases with more than a 100%. The decrease in stroke volume is observed by means of an electromagnetic bloodflow meter. The decrease in stroke volume during gousiekte is a sign that there is congestive failure of the left ventricle. A decrease in ejection fraction has been observed by a loss of value lower than 30% after the final congestive phase has been reached.

The parameter ejection fraction is of more importance to academic interest because it describes what takes place during congestive heart failure in sheep that have gousiekte, than what it is used for diagnostic criterion for heart failure during gousiekte.

Normally $7,4 \pm 0,3$ contractions of a sheep's heart are needed to pump the blood from the right to left side of the heart. Complete congestive failure during gousiekte can decrease the effectiveness of the heart so that 50 contractions are needed, in other words a PFI value of 50. Two phases can be distinguished during the development of gousiekte namely a compensation phase and a decompensation phase. The PFI as criterion is used to establish the influence of certain medicines with an inotrope

pic effect and to establish whether a gousiekte heart can potentiate after administration of the medicines.

The findings are positive which shows that energy abnormalities are not primary causes of gousiekte.

As a model for heart failure gousiekte can be compared with other well known models of heart failure such as volume overload, pressure overload and coronary ligatures in sheep.

Similarity between volume overload as model and gousiekte has been found with a basic difference namely a limited compensation and pulmonary congestion with high PFI in sheep with gousiekte.

Pressure overload as a model for heart failure has very little in common with gousiekte because the hypertrophy that is caused is obstructive and not dilating. Where gousiekte has been compared with a familiar criterion such as coronary artery ligations it has been established that the rate of heart failure in gousiekte is much higher than during a drastic coronary ligation.

2. The by-product of this research is the development and possible application of the technetium isotope method to diagnose heart failure in sheep.

BEDANKINGS

Opregte dank aan my leier, Prof. J.J. van der Walt vir leiding, hulp en advies en inspirasie; dit was 'n besondere voorreg om onder sy leiding te werk.

Aan die volgende persone 'n spesiale woord van dank:

- Aan al my kollegas 'n woord van dank vir bydraes gelewer, ook 'n besondere woord van dank aan Mnr. J.C.J. van Ryssen met die uitvoering van sekere operasies.
- Mev. E. Schutte en Mej. L. de Bruyn vir keurige tikwerk.
- Aan die personeel van die Ferdinand-Postma biblioteek vir die inbind van die verhandeling.
- Mej. M. du Plessis vir die natrek van figure.
- Graag wil ek my ouers bedank vir al hul liefde, belangstelling en hulp wat hulle aan my bewys het gedurende die verloop van my studies.
- 'n Besondere woord van dank aan my vrou, Erna vir haar bystand en aanmoediging. Met diepe dankbaarheid dra ek hierdie werk aan haar op.

Sekere fasette van hierdie navorsingsprojek is finansiëel ondersteun deur die MNR., RAX. en LTD.

BIBLIOGRAFIE

1. ADELAAR, T.F. & TERBLANCHE, M. 1967.
A note on the toxicity of the plant *Pachystigma thamnus* Robyns. J. of the South African Veterinary and Medical Association, 38(1) p. 25.
2. ALPERT, N.R. 1971.
Cardiac hypertrophy. Academic Press New York and London, pp. 407, 408, 409, 410, 420, 425, 426 427.
3. BADEER, H.S. 1972.
Pathogenesis of cardiac hypertrophy in coronary atherosclerosis and myocardial infarction. Amer. Heart J., Vol. 84(2) pp. 256-264.
4. BERNDT, T. & ALDERMAN, E.L. e.a. 1975.
Evaluation of portable radionuclide method for measurement of left ventricular ejection fraction and cardiac output. J. of Nucl. Med., Vol. 16, No. 4, pp. 289-292.
5. BISHOP, S.P. & MELSEN, L.R. 1976.
Myocardial necrosis, fibrosis and DNA synthesis in experimental cardiac hypertrophy induced by sudden pressure overload. Circulation Research, 39(2) pp. 238-244.
6. BURCHELL, H.B. 1974.
Clinical recognition of cardiac hypertrophy. Supplement II to Circ. Res., Vol. 34 & 35, pp. 116-121.

7. CODD, L.E. 1961.
Notes on poisonous plants with special reference to the Gousiekte problem. Journal of the South African Biological Society, 2: 8-17.
8. CONN, H.L. & HORWITZ, O. 1971.
Cardiac and vascular diseases. Lea & Febiger, Philadelphia, Vol.1, pp. 425-428 & 624-640.
9. FRANK, C.W. and WANG HSUEH-hwa 1955.
An experimental study of the immediate hemodynamic adjustments to acute arteriovenous fistulae of various sizes. J. of Clin. Invest., 34:722.
10. FRIEDBERG, C.K. 1956.
Diseases of the heart. Second Edition. WB Saunders Company. Philadelphia and London, pp. 498-499.
11. FRIEDBERG, C.K. 1966.
Diseases of the heart. Third Edition. WB Saunders Company. Philadelphia and London, pp. 790, 791, 809, 815, 851.
12. GANONG, W.F. 1971.
Review of medical physiology. Large Medical Publications. Los Altos California, 5th Edition, p. 463.
13. GEVERS, W. 1972.
The stimulus to hypertrophy in the heart. Journal of molecular and cellular cardiology, Vol. 4, No. 6, pp. 537-540.

14. GOODKIND, M.J. 1968.
Left ventricular myocardial contractile response to aortic constriction in the hyperthyroid guinea pig. *Circulation Res.*, 22: 605-614.
15. GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. 1970.
The pharmacological basis of therapeutics. Fourth Edition, The MacMillan Company, pp. 499, 497, 680.
16. GOODYER, A.V.N. 1977.
Effect of regional myocardial ischaemia on left ventricular isovolumic contraction. *Cardiovascular Research*, 11: 299-309.
17. JENNINGS, R.B. & WARTMAN, W.B. 1957.
Reactions of the myocardium to obstruction of the coronary arteries. *Med. Clin. of North America*, 41: 3-15.
18. KANNENGIESSER, G.J., LUBBE, W.F. & OPIE, L.H. 1975.
Experimental myocardial infarction with left ventricular failure in the isolated perfused rat heart. Effects of isoproterenol and pacing. *J. of Molec. and Cell. Cardiol.*, 7:135-151.
19. MC KINNEY, B. 1974.
Pathology of the cardiomyopathies. Butterworth & Co. (Publishers) Ltd., pp. 537-547.
20. MEERSON, F.Z. 1974.
Development of modern components of the mechanism of cardiac hypertrophy. Supplement II to *Circ. Res.*, Vol. 34 & 35, pp. 58-63.

21. MALIK, A.B. & GEHA, A.S. 1977.
Cardiac function, coronary flow and MVO_2 in hypertrophy induced by pressure and volume overloading. Cardiovascular Research, 11: 310-316.
22. OAKLEY, Celia, M. 1974.
Clinical recognition of the cardiomyopathies. Supplement II to Circulation. Res., Vol. 34 & 35, pp.11 152-167, Aug.
23. PRETORIUS, P.J. and TERBLANCHE, M. 1967.
A preliminary study on the symptomatology and cardiodynamics of gousiekte in sheep and goats. J.S. Afr. Vet. Med. Ass., 38(1) pp. 29-52.
24. PRETORIUS, P.J., TERBLANCHE, M., VAN DER WALT, J.D. & VAN RYSSSEN, J.C.J. 1973.
Cardiac failure in ruminants caused by gousiekte. Cardiomyopathies, 2:385-397.
25. RABINOWITZ, M. 1974.
Overview on pathogenesis of cardiac hypertrophy. Suppl. II to Circ. Res., Vol. 34 & 35, pp. 11-3-11 -11.
26. ROESKE, W.R., e.a. 1976.
Noninvasive evaluation of ventricular hypertrophy in professional athletes. Circulation, Vol. 53, No. 2, pp. 286-292.
27. ROSS, J. (Jr) 1974.
Adaptations of the left ventricle to chronic volume

overload. Supplement II to Circulation Research,
Vol. 34 & 35, pp. II-64 - 69.

28. SCHEEL, K.W. e.a. 1972.
A quantitative approach to collateral and antegrade flows after coronary occlusion. Amer. J. of Physiology, Vol.222, No. 3, pp. 687-694, March.
29. SCHELBERT, H.R. 1976.
Serial measurements of left ventricular ejection fraction by radionuclide angiography early and late after myocardial infarction. The American Journal of Cardiology, Vol. 38, No. 4, pp. 407-415.
30. STEELE, P.P. & VAN DYKE, D. 1974.
Simple and safe bedside method for serial measurement of left ventricular ejection fraction, cardiac output and pulmonary blood volume. British Heart Journal, 36:122-131.
31. STEIGMAN, J. & RICHARDS, P. 1974.
Chemistry of technetium 99m. Seminars in nuclear medicine, Vol. 4, No. 3, pp. 269-278, July.
32. TAYLOR, R.R., COVELL, J.W. & ROSS, J. (Jr.) 1968.
Left ventricular function in experimental aorta-caval fistula with circulatory congestion and fluid retention. The J. of Clin. Invest., Vol. 47: 1333-1342.
33. THEILER, A., DU TOIT, P.J. & MITCHELL, D.J. 1923,
Gousiekte in sheep. Ninth and tenth. Rep. Dir. Vet. Ed. and Res., 9-108.

34. UYS, P.L. and ADELAAR, T.F. 1957.
A new poisonous plant. J.S.A. Vet. and Med. Assoc.,
28: 5-8.
35. VAN DER WALT, J.J., & VAN ROOYEN, J.M. 1977.
The use of 99^m Technetium to determine haemodynamic
changes during the development of ventricular failure
with gousiekte. S.A. Medical Journal, Vol 52(9)
pp. 375.
36. VAN LOO, A. & HERINGMAN, E.C. 1949.
Circulatory changes in the dog produced by acute ar=
teriovenous fistula. Amer. J. of Physiol., 158:103-112.
37. WEBER, P.M. ea. 1972.
Quantitative radioisotopicangiocardiology. J. of
Nuclear Medicine. Vol. 13, No. 11, pp. 815-822.
38. WOOD, P. 1968.
Diseases of the heart and circulation. 3rd Edition.
Eyre & Spottiswoode, London, pp. 291, 292.
39. WÜSTEN, B., FLAMENG, W., WINKLER, B. & SCHAPER, W. 1977.
Role of cardiac contractility in hypertrophy from
chronic volume loading. Cardiovascular Research,
11:132-140.
40. ZAK, R. 1974.
Development and proliferative capacity of cardiac
muscle cells. Supplement II to Circ. Res., Vol.
34 & 35, pp. 17-26, Aug.