

VERANDERINGE VAN DIE PLASMAPROTEÏENE,
PROTEÏEN-GEBONDE-JODIUM
EN DIE
LIPOGRAM TYDENS EKSPERIMENTELE ATEROSKLEROSE

deur

** JAN DANIEL VAN DER WALT **

Verhandeling ingedien ter gedeeltelike
nakoming van die vereistes vir die graad Magister
Scientiae (Biochemie) aan die Potchefstroomse
Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys.

INHOUDSOPGAWE.

HOOFSTUK

BLADSY.

	Voorwoord	
	Inleiding	I
1.	Algemeen	1
	I Proteïene	1
	II Plasma-proteïen-gebonden- jodium.	7
	III Lipiede	9
2.	Oorsig van die ontwikkeling van aterosklerose	11
3.	Literatuuroorsig	17
4.	Metodes	26
5.	Resultate	35
6.	Bespreking	45
7.	Konklusies	72
	Opsomming	74
	Summary	75
	Referensies	76

VOORWOORD.

Graag wil ek my opregte dank en erkentlikheid uitspreek teenoor al die persone wat behulpsaam was met die voltooiing van hierdie navorsingswerk, in besonder al die personeellede van die Departement Fisiologie en Biochemiese Navorsing vir hulle vriendelike en aangename samewerking.

My promotor, prof. dr. P.J. Pretorius, van die Departement Fisiologie en Biochemiese Navorsing van die P.U. vir C.H.O. wil ek opreg bedank vir dit wat hy vir my beteken het. Hy het ondanks 'n baie vol program altyd tyd gemaak om na my belange om te sien. Ek wil hom verder bedank vir die menslikheid en liefde wat hy teenoor sy ondergeskiktes openbaar.

Aan prof. dr. P.J. Hamersma, hoof van die Departement Fisiologie en Biochemiese Navorsing wil ek ook my dank betuig. Ondanks 'n baie ernstige siekbed en verskeie operasies het hy altyd 'n inspirerende belangstelling in die navorsingswerk getoon.

Die navorsing is moontlik gemaak deur geldelike steun van die Mielieraad en Langeberg Koöperasie Beperk. Aan hierdie instansies my opregte dank.

My moeder wil ek baie bedank vir die keurige tik- en afrolwerk wat sy gedoen het.

Mev. Potgieter bedank ek vir die gedeelte van die bepalinge waarmee sy behulpsaam was.

Mej. C.G. du Plessis wil ek bedank vir haar liefdevolle aanmoediging en ondersteuning, Dit het alles die moeite werd gemaak.

Ek dra die verhandeling op aan my
ouers en grootouers, mnr. en mev. B.J. v. d. Walt
en mnr. en mev. S.G.J. Grové van Johannesburg.
Hulle liefdevolle aanmoediging en getroue onder-
skraging, bystand en onbaatsugtige opoffering
was vir my steeds die aansporing om hoër hoogtes
te bereik.

Uit homself is die mens tot niks
in staat nie. Ek wil voor die Almagtige God
neerbuig in diepe nederigheid en erkentlikheid.
Hy het my met fisieke en psigiese krag geseën -
aan Hom die eer.

J. D. v. d. WALT.

POTCHEFSTROOM.

Julie 1968.

INLEIDING.

Dit lei geen twyfel meer nie dat koronêre hartsiektes, uit 'n mediese oogpunt beskou, as een van die grootste bedreigings vir die Westerse wêreld, insluitende Suid-Afrika, beskou moet word.

Uit opnames wat tot 1960 en ook later gemaak is, is vasgestel dat sterftes aan koronêre hartsiektes in Johannesburg, hoër is as in Engeland, Wallis en die V.S.A. (met uitsondering van New York.) Dit is verder vasgestel dat blankes in die Republiek van Suid-Afrika, dieselfde orde van sterftes vertoon as gevolg van koronêre hartsiektes, as die blankes van die V.S.A. In laasgenoemde land word die probleem met die grootste kommer bejeën en ontsaglike bedrae geld word vir navorsing in hierdie verband bewillig.

Dit is lankal reeds bekend dat die bloed-cholesterol-konsentrasie, -triglisieried-konsentrasie en ander lipiede in noue verband staan met die voorkoms van koronêre hartsiektes (Ansell en Hawthorne 1964 en Oliver 1960.) In die algemeen het bevolkingsgroepe met hoë vet- en kalorie-innames, (Westerse bevolkings) 'n hoër voorkomssyfer van koronêre hartsiektes as bevolkingsgroepe met lae vet- en kalorie-innames (bv. Bantoes.)

Die relatiewe konsentrasies van die hoë en lae digtheid lipoproteïene (alfa- en betalipoproteïene), maar veral die betalipoproteïene, geniet met navorsingswerk op die gebied van aterosklerose al hoe meer aandag. Soos blyk uit die werk van Page en Lewis (1959) is die veranderinge in die alfa- en betalipoproteïene veral opvallend tydens en kort na miokardiale infarksie. Die verband tussen die betalipoproteïene, dieet, spanning en ander omgewingsfaktore word al duideliker.

II.

Die metaboliese konsep van die siekte berus veral op klinies-patologiese studies en eksperimentele werk.

Met hierdie navorsingswerk is ingegaan op die kunsmatige eksperimentele opwekking van aëroom by proefdiere, tesame met die klinies-patologiese veranderinge wat die siekte ten grondslag lê.

Wat veral geblyk het belangrik te wees is die veranderinge in die bloedvetpatroon in korrelasie met die endokriene-sisteem en die plasmaproteïene.

Dit is lankal reeds bekend dat hormone - veral tiroksien, insulien, arterenol (adrenalien), estrogene en androgene (Myasnikov 1963 en Menof 1967) 'n belangrike rol speel by die ontstaan van aterosklerose.

Min is bekend aangaande die ontstaan en etiologie van aterosklerose by die mens. Dit is as gevolg van die feit dat histopatologiese letselondersoeke gewoonlik na afsterwe van 'n persoon eers gemaak kan word, en die ondersoek van die ontwikkeling van die siektetoestand dus agterwaarts bly. Ewe-eens is die presiese rol van die dieet by die ontstaan van aëroom nog 'n verlore vraagstuk.

Daar is egter gedink aan die eksperimentele opwekking van die siektetoestand by 'n geskikte proefdier deur middel van 'n dieetwysiging en die korrelasie van die veranderinge wat tydens hierdie toestand plaasvind met dié in die mens.

Aangesien die endokriensisteem 'n baie belangrike beheermeganisme in die liggaam is, is die vraag gestel of hierdie sisteem, aan die hand van metings van die tiroïedfunksie as verteenwoordiger van die sisteem ook dieselfde veranderings tydens eksperimentele aëroom sal vertoon as wat met

III.

Waarskynlik is die meganisme van endokrieneafwyking so dat 'n hoë vetdieet 'n proefdier se endokriene-ewewig sodanig kan versteur dat die hormone 'n wysiging van die metabolisme van veral vette teweegbring. Daar is ook 'n wysiging van die metabolisme van die arteriëlewand self, sodat degenerasie en regenerasie van die arteriëlewand alternerend voorkom, met die gevolglike ontwikkeling van ernstige ateroom. Hierdie endokrieneversteuring is egter nie net beperk tot die vetmetabolisme nie. Dit het ook 'n invloed op die proteïenmetabolisme in die sin dat die liggaam waarskynlik 'n hoër onttrekking van die stikstofreserwe as normaalweg aangaan.

Aan die hand van bogenoemde studie mag vroeë diagnosering en behandeling van die siekte grootliks vergemaklik word.

In die volgende hoofstukke word die volgende behandel:

Hoofstukke:

1. Algemeen.
2. Oorsig van die ontwikkeling van aterosklerose.
3. Literatuuroorsig.
4. Metodes.
5. Resultate.
6. Bespreking.
7. Gevolgtrekkings.

HOOFSTUK 1.

ALGEMEEN.

'n Kort oorsig van die geskiedkundige ontwikkeling en teorie oor bloedbestanddele word weer-gegegee.

I. PROTEÏENE.

Die term proteïen is die eerste keer deur Berzelius gebruik om 'n groep verbindings, wat in alle lewende organismes voorkom, te beskryf. Dit is afgelei van die Griekse woord „Proteuo,” wat beteken: ek neem die belangrikste plek in. As sodanig is die term proteïen goed gekose, want alle karakteristieke eienskappe wat met lewe geassosieer word, is van proteïene afhanklik. Tewens, geen vorm van lewe is bekend wat nie met proteïene geassosieer word nie. Proteïene is universeel teenwoordig in alle selle, hetsy bakterieel, plantaardig of dierlik van oorsprong. Hulle is intiem gemoeid met alle fasette van die chemiese en fisiese aktiwiteite wat alle lewende selle te grondslag lê.

Wat betref die opvatting van proteïene vanaf die negentiende eeu tot vandag, kortliks die volgende:

Die opvatting oor proteïene in die negentiende eeu.

In 1841 het die eer Liebigs en Mulder toegeval dat hulle in die eerste helfte van die negentiende eeu, aandag op die sogenaamde „albumienagtige” stowwe gevestig het. Die benaming „albumienagtige” stowwe is afkomstig van die term albumien, wat deur Fourcroy aan die materiaal wat in eiwit voorkom, gegee is.

Tussen die jare 1830 - 1840 was die algemene opvatting dat die albumienagtige stowwe almal dieselfde chemiese samestelling het en dat hulle slegs wat fisiese eienskappe betref, verskil. Laasgenoemde blyk duidelik uit die navorsing wat Denis in 1838 gedoen het.

In 1850 het die mening reeds nog-

stowwe uit meer as een stof bestaan. Dit was hoofsaaklik as gevolg van die ontwikkeling van elementêre analitiese metodes.

Panum (1851) het verder beweer dat hy deur middel van fraksionering, sogenaamde „kaseïen” uit serum geïsoleer het, terwyl albumien in oplossing gebly het. Denis (1838) het ook in die tyd beweer dat hy 'n verdere fraksie geïsoleer het. Dit het hy globulien genoem.

Die ontdekking van antitoksiene deur Behring en Kitasato het aan die einde van die negentiende eeu nuwe lewe in die ontwikkeling van proteïen-fraksionering geblaas. Daar was gepoog om die verband tussen die antiliggamete en globuliene aan te toon. Dit is inderdaad ook deur Tizanni en Catanni (1892) gedoen. Hulle het aangetoon dat hitte, sure, alkalies en organiese oplosmiddels in staat is om antiliggamete te vernietig en terselfdertyd ook die globuliene te presipiteer. Die interpretasie van hierdie resultate is baie bemoeilik deurdat globuliene as sulks op daardie stadium nog nie goed gedefinieer was nie.

Begin van die twintigste eeu.

Daar was in dié tydperk nog heelwat verwarring aangaande die onderwerp. So bv. het Hammarsten (1902) verwys na die „gelatiene” in serum. Dit is, egter, vandag bekend dat hy na 'n sekere ontaarde fraksie van die serumglobuliene verwys het, wat met hidroliese glisien vrystel. Glisien is in dié tyd beskou as 'n karakteristieke komponent van gelatiene. Uit die voorafgaande is dit dus duidelik dat die chemiese aard van proteïene in hierdie ondersoeke heeltemal oor die hoof gesien is.

Aan die begin van die twintigste eeu het twee navorsingsvelde ontstaan. Die eerste was die elektro-chemiese ontleding van proteïene, wat in die jare wat gevolg het 'n belangrike veld vir navorsing sou word. Die tweede was die ontleding van hidroliseprodukte van proteïene. Die resultate van genoemde navorsingsrigtings is

saamgesnoer en het sodoende baie onduidelikhede in die koloïdale chemie opgeklaar.

Picton en Linder (1897) het die verskuiwing van die skeidingslyn tussen 'n hemoglobien-oplossing en die waterige oplosmiddel, onder die invloed van 'n elektriese stroom, waargeneem. Hardy (1899) het hulle eksperiment met o.a. eierwit herhaal. Hy het bemerk dat al hierdie proteïene in 'n suurmedium na die katode toe beweeg, en in 'n alkaliese medium na die anode. Hy het verder hieruit afgelei dat die proteïene dus amfoteries moes wees, en dat daar iewers 'n punt moes wees waar hulle geen lading dra nie en dus iso-elektries is. Hy het hierdie eienskap van beweging van gelaaide deeltjies onder die invloed van 'n elektriese veld, kataforese genoem. (Al die genoemde waarnemings het later belangrike toepassings gehad.)

Hardy (1899) se ontdekkings is later deur Pauli (1906), Landsteiner (1908), Michaelis (1909) e.a. verder gevoer en hieruit het die term elektroforese te voorskyn getree. Daar is naas bogenoemde ook snelle vooruitgang op die gebied van die analitiese chemie gemaak. Dit het die identifisering van verskillende aminosure tot gevolg gehad.

Die eerste derde van die twintigste eeu.

Navorsing in verband met die fisies-chemiese eienskappe van oplossings het in die jare 1920 - 1930 belangrike gevolge en toepassings gehad. Soerensen (1915) het byvoorbeeld met behulp van potensiometrisie titrasiekurwes die dissosiasie van proteïene ondersoek. Hy kon eger nog nie daarin slaag om die aantal dissosieerbare groepe en die aard van hierdie groepe vas te stel nie.

Van 1930 tot die hede.

'n Hele aantal metodes vir die bepaling van die suiwerheid en aard van proteïene is in hierdie tyd ontwikkel. 'n Paar van die metodes is kortliks die volgende:

- (i) Homogenisiteit van dispersie en die verband daarvan met molekulêre gewigsbepalings.

Twee baie belangrike navorsers in hierdie tyd en met betrekking tot hierdie werk was Svedberg (1928) en Tiselius (1930). Van die belangrikste werk wat deur Svedberg gedoen is, is die ontdekking en ontwikkeling van die proses van ultrasentrifugering. Dit het vandag een van die belangrikste analitiese metodes geword. Hierdie metode het deur middel van die bepaling van die sedimentasie-koëffisiënte tot gevolg gehad die karakterisering van die verskillende fraksies van serumproteïene.

(ii) Tiselius se elektroforese.

Die ontwikkeling van kataforetiese studies op proteïenoplossings is beskrywe tot en met die ondersoeke van Michaelis aan die begin van die twintigste eeu. Die vordering wat hierna gemaak is, was nie van groot praktiese waarde nie.

In 1930 het Tiselius egter op die voorgrond getree en 'n apparaat ontwerp waarmee hy 'n baie duidelike skeidingslyn tussen 'n proteïen- en bufferoplossing tydens kataforese verkry het. Hy het sodoende die studie van die beweging van proteïene in 'n elektriese veld baie vergemaklik en bevorder. Hy het egter nie sy fundamentele resultate voor 1937 gepubliseer nie.

Belangrike gegewens wat uit Tiselius se eksperimente na vore gekom het, is o.a. die volgende: By 'n pH = 8.03, 'n potensiaalverskil van 7.25 V/cm, en met 'n fosfaatbuffer van ioonsterkte gelyk aan 0.1, het perdeserum binne een uur en twintig minute in vyf komponente verdeel. Hierdie vyf fraksies is in toenemende orde van snelheid van verskuiwing in die rigting van die anode, met die Griekse letters δ , γ , β , α en laastens die letter A voorgestel.

Die komponent δ het feitlik geen beweging getoon nie. Tiselius het aanvanklik gemeen dat dit 'n artefak was - wat hy later bevestig het, wel so te wees. Die γ , β en α komponente is toegeskryf aan drie globulienfraksies met progressief-toenemende kataforetiese spoed. Die laaste fraksie nl. A, was beskou as albumien, wat op

sy beurt die grootste ioniese lading moes dra.

Die aanduidings wat Tiselius op grond van die elektroforetiese beweeglikhede van die proteïene gemaak het, het later die basis gevorm van alle proteïenklassifikasies. Dit is so omdat elektroforetiese analise van serumproteïene een van die mees subtiële wyses is vir die ondersoeking van proteïenmateriaal.

Uit bogenoemde is dit op hierdie stadium duidelik dat wat die ontwikkeling van metodes vir die identifisering van serumproteïene betref, daar nou nie net na albumienagtige stowwe verwys kan word nie, maar wel na verskillende fraksies van globuliene en albumien.

(iii) Iso-elektriese fraksionering, fraksionering deur neutrale soute, ultrasentrifugering en alkohol by lae temperature.

Iso-elektriese fraksionering in die afwesigheid van elektroliete en fraksionele presipitasie deur neutrale soute by hoë konsentrasie, is die enigste fraksioneringstegnieke wat op serumproteïene van toepassing was tot en met die jaar 1930, en in die jare kort daarna. Hierdie tydperk was veral opvallend vir die verifikasie van hierdie fraksioneringstegnieke deur ultrasentrifugering en elektroforese.

Die tekortkomings van die iso-elektriese fraksioneringsmetode is egter baie gou deur ultrasentrifugering aangetoon. Die elektroforetiese skeidingstegniek het dienooreenkomstig getoon dat fraksionele presipitering deur middel van hoë soutkonsentrasies 'n geskikte fase in die skeiding van serumproteïene daarstel.

(iv) Immuno-chemie.

Heidelberger en medewerkers was verantwoordelik vir die totstandbringende van die immuno-chemie. Dit is dan ook sedertdien in die fisies-chemiese ontleding van proteïene gebruik.

In 1935 het Heidelberger en Kendall 'n belangrike ondersoek voltooi. Dit het die

kwantitatiewe interpretasie van die presipitien-
reaksie ingesluit. Hieruit is 'n aansienlike
hoeveelheid inligting ingewin betreffende die
aard en samestelling van die teenliggame
(globuliene) in die bloed. Op hierdie wyse kon
die aard en samestelling van hierdie bloed-
proteïene noukeurig bepaal word.

II. PLASMAPROTEÏEN-GEBONDE-JODIUM.

Die moderne opvattinge aangaande die tiroïed is aan die navorsing en bevindings van Sir William Gull (1873) te danke. Hy het die eerste geval van miksedeem beskryf en William Ord (1878) het hierdie versteuring gewyt aan wan-funksie van die tiroïed.

Die bevindings van Schiff (1884) en Horsley (1886), dui daarop dat verwydering van die tiroïed vanuit proefdiere die dood ten gevolg het.

Dit is bekend dat verwydering van die paratiroïede - en gevolglike kalsium-tetanus, die dood in bogenoemde eksperimente veroorsaak het.

Gley (1891) kon in hierdie tyd eers bewys dat 'n proefdier nog kan lewe met verwydering van die tiroïed, mits die paratiroïede nie beskadig word nie.

Die endokrienefunksie van die klier het veral uit die verdere werk van Schiff geblyk. Hy het naamlik getoon dat oorplanting van tiroïed-weefsel op getiroïedektomeerde diere 'n heilsame invloed het.

Murray (1891) het ook 'n geval van miksedeem deur middel van die toediening van tiroïed-ekstrak suksesvol behandel.

Magnus-Levy (1895) het waargeneem dat die hitteproduksie van die liggaam aansienlik afneem na verwydering van die tiroïed, en aansienlik toeneem as tiroïedweefsel aan 'n dier toegevoeg word. Hy het toe die korrekte afleiding gemaak naamlik dat die tiroïed die liggaamsmetabolisme deur middel van die afskeiding van 'n sekere stof in die bloedstroom beheer.

Nadat Baumann (1896) getoon het dat jodium 'n belangrike bestanddeel van die tiroïed uitmaak, is verdere navorsing gewy aan die bepaling van die korrelasie tussen die jodiuminhoud en fisiologiese aktiwiteite van tiroïedekstrakte.

Kendall (1915) het daarin geslaag om die aktiewe stof van die tiroïed, die hormoon tiroksien, uit ekstrakte te isoleer.

Harington en Barger (1927) het daarin geslaag om tiroksien suiwer te berei. Hiermee is die veld vir verdere ondersoek finaal geopen.

Uit die voorafgaande is dit duidelik dat bepaling van die jodiumkonsentrasie in die bloed 'n goeie aanduiding van die funksionele toestand van die tiroïed sal gee.

Tiroksien word in die follikelselle van die tiroïed gebind aan 'n plasmaproteïen naamlik globulien. Vandaar dus die term proteïen-gebonde-jodium.

In hierdie toestand word tiroksien dan in die bloedstroom gesekreter. As sulks kan die jodium in die tiroksienmolekule bepaal word. Die proteïene word gepresipiteer en die jodium na anorganiese jodiede omgesit. Laasgenoemde kan dan kolorimetries bepaal word. In hoofstuk 3 word dit verder bespreek.

III. LIPIEDE.

In lewende sisteme is die strukture van selle en weefsels hoofsaaklik opgebou uit groot molekules soos bv. proteïene, polisaggariëde en komplekse lipiedes. Die organisasie van die sisteme skyn 'n funksie van die nukleïensuurkomplekse te wees.

Die woord lipied is afkomstig van die Griekse woord "Lipos" wat vet beteken. Hierdie term skyn 'n altyd groter wordende groep verbindings aan te dui.

In die afgelope jare het die inligting aangaande die samestelling en aard van die lipiede aansienlik vermeerder. Dit is hoofsaaklik aan twee redes toe te skryf naamlik:

- (i) nuwe fraksioneringsmetodes, wat die isolering van suiwer stowwe tot gevolg gehad het en
- (ii) chemiese metodes vir die sintese van geskikte referensieprodukte.

Wat betref die geskiedkundige ontwikkeling van die lipiede vanaf die negentiende eeu, kortliks die volgende -

Aangesien die funksie van fosfolipiede in senuweeweefsel meer obskuur is as die funksie daarvan in ekstra-serebrale weefsel, is dit opvallend dat die eerste waarneming dat fosfor aan vetagtige stowwe gebind is, juis in breinweefsel gemaak is. Hierdie ontdekking is deur Vauquelin (1811) gemaak. Die ekstraheermiddel wat hy in die proses gebruik het, was etielalkohol, aangesien eter nie 'n alledaagse oplosmiddel was nie, en chloroform op hierdie stadium nog nie gesintetiseer was nie.

Die verdere bespreking van die ontwikkeling van die geskiedenis van lipiede, handel hoofsaaklik oor die fosfolipiede.

Gobley (1846) en (1847) het uit eiergeel en breinweefsel 'n fosfor-bevattende lipied geïsoleer, wat hy in 1850 lesitien genoem het. Die woord lesitien is afgelei van die Griekse woord „Lekithos,” wat eiergeel beteken. In sy publikasie van 1850, het Gobley daarop gewys dat gliserofosforsuur vanuit lesitien verkry kon word. Diaconow en Strecker (1868) het die teenwoordigheid van cholien in genoemde lipied aangetoon. Die term is afgelei van die Griekse woord „cholé,” wat gal beteken. Dit naamlik omdat Strecker die verbinding in varkgal aangetref het.

Nou kon die struktuur van lesitien afgelei word. Strecker het dan ook inderdaad beweer dat cholien aan die fosforsuur in 'n esterbinding gebind moet wees - 'n afleiding wat later ook korrek geblyk het.

'n Ander baie belangrike navorser wat tot die ontwikkeling van die kennis aangaande die lipiede, en meer spesifiek die fosfolipiede, bygedra het, was Thudichum (1874). Hy het o.a. die kefaliene vanuit die res van die breinlipiede geïsoleer - so genoem na aanleiding van die Griekse woord „Kephale,” wat kop beteken. Hy het ook vanuit breinweefsel so-genaamde sfingomiëlien geïsoleer. Hierdie woord is ook van Griekse woorde afkomstig en wel van die twee woorde sphingein, wat beteken om styf vas te bind, en „myelos,” wat murg beteken - dus die murgskede van senuwees.

Die volgende is 'n paar van die moderne opvattinge, betreffende die fosfolipiede:

- (i) Dit word beweer dat fosfolipiede betrokke is by die vervoer van anorganiese ione en ander molekules deur selmembrane.
- (ii) Fosfolipiede bevat dikwels die sogenaamde essensiële vetsure. Aangesien laasgenoemde die bloed-cholesterol-konsentrasie kan beïnvloed, het dit tot baie navorsing op die gebied van koronêre hartsiektes aanleiding gegee.

HOOFSTUK 2.

OORSIG VAN DIE ONTWIKKELING VAN ATEROSKLEROSE.

ALGEMEEN.

In hierdie hoofstuk word die ontwikkeling van aterosklerose, vanaf die mees primêre letsels in die arteries, tot die mees gevorderde tipe bespreek. Volgens die navorsing en bevindings van Constantinides (1965), kan die hoofstuk in drie dele onderverdeel word:

- (i) Vroeë letsels.
- (ii) Gevorderde letsels en komplikasies.
- (iii) Gevolge van gevorderde letsels.

BESPREKING.

Vir die duidelikheid van die bespreking is vooraf 'n kort oorsig aangaande die histologiese samestelling van 'n bloedvat belangrik.

'n Arterie bestaan uit drie dele, nl. 'n binneste laag (Tunica intima), 'n middelste laag (Tunica media) en 'n buitenste laag (Tunica adventitia).

(a) Tunica intima.

Hierdie laag bestaan uit 'n dun lagie endoteelselle wat ietwat langwerpig is in die rigting van die lengte-as van die bloedvat. Die lagie vorm die gladde voering van die bloedvat. Direk onder die endoteellagie kom ook 'n elastiese lagie voor.

(b) Tunica media.

Hierdie lagie bestaan grotendeels uit gladde spiervesels wat kringsgewys gerangskik is, maar in baie arteries kom ook elastiese vesels voor wat aaneenlopend is met dié van die tunica intima. In baie gevalle is hierdie vesels feitlik net so

ontwikkel as die spierlaag self. Dit is veral die geval met die aorta, terwyl die tunica media by kleiner arteries net uit gladde spier bestaan. Die spierselle is somtyds baie onegalig, veral as daarin baie elastiese weefsel voorkom.

(c) Tunica adventitia.

Hierdie laag bestaan uit areolêre bindweefsel. Dit bevat ook 'n aantal elastiese vesels, veral langs of aangrensend tot die tunica media. Hierdie laag is nie duidelik afgebaken nie omdat dit saamsmelt met die res van die omliggende bindweefsel.

(i) Vroeë letsels.

Beskadiging word gekenmerk deur (1) skeuring en disintegrasie van die binneste elastiese lamellae d.w.s. die lagies elastiese vesels net onder die tunica intima, en (2) swelling van die gebied en invloeiing van amorf materiaal, veral proteïene en gesulfoneerde polisaggariëdes. Die proteïene is heelwaarskynlik afkomstig vanuit die bloed, terwyl die herkoms van die polisaggariëdes nie so duidelik is nie. Hierdie polisaggariëdes se funksie is waarskynlik dieselfde as in ander dele van die liggaam nl. die opbou van herstelweefsel bv. kollageen. Aangesien die letsel op hierdie stadium nog nie noemenswaardige hoeveelhede vet bevat nie, staan dit bekend as „pre-lipied“-letsels.

Op een of ander stadium kom vet in die letsels voor, hoofsaaklik aan die basale gedeelte daarvan, in die selle, tussen die selle en ook op die ontbindende elastiese lamellae. Die lipiede in so 'n letsel neem met die tyd toe, sodat die gebied later 'n skuimagtige voorkoms vertoon. Namate die hoeveelheid lipiede in die letsel toeneem, word 'n punt bereik waar die vet met die blote oog sigbaar word, in teenstelling met die voorafgaande wat

slegs mikroskopies sigbaar is. Dit kan as klein geel kolletjies of strepies in die binneste voering van die arteries waargeneem word. Dit is dan bekend as vetstippels of vestrokies.

Dieselfde basiese tipe veranderings word in die koronêre arteries aangetref.

Navorsers wat baanbrekerswerk op hierdie gebied verrig het, was Anitschkow (1933) en later ook Antschul (1950).

(ii) Gevorderde letsels en komplikasies.

Aangesien die gevorderde tipe letsel hoofsaaklik in volwasse persone voorkom, is dit vanweë die hoë sterfesyfer aan die siektetoestand, dat hierdie letsels so goed bestudeer word.

Volgens Constantinides (1965) versamel meer en meer vet in die vetstrokies, sodat al hoe meer skuimselle ontstaan. Uiteindelik neem die hoeveelheid skuimselle sodanig toe, dat dié wat in die middel van die versameling voorkom, afsterf. Dit gebeur waarskynlik as gevolg van die afstand van laasgenoemde selle vanaf die suurstof-bron wat hulle voorsien en ook, omdat soveel vet in die sitoplasma van die selle voorkom, dat meeste van die funksionele organelle deur die vet verplaas word, sodat selrespirasie in elk geval nie normaal kan verloop nie. Hierdie dooie selle degenerereer, met die gevolglike vrystelling van lipiede. Laasgenoemde tesame met ekstra-sellulêre lipiede versamel in die vorm van poele. 'n Gedeelte hiervan kom voor as skerp cholesterol-kristalle en die res as 'n amorge-mengsel van trigliseriedes, fosfolipiede en steroïede, wat 'n voorkoms van sagte pasta het. 'n Gedeelte van hierdie vet verander met die tyd in 'n was-agtige tipe stof wat in gewone vetoplosmiddels onoplosbaar is.

Hierdie massa in die arteriële wand oefen 'n mate van irritasie uit, met die gevolglike vorming van bindweefsel daaromheen.

'n Kapsule word dus op hierdie wyse om die lipied-massa gevorm. Hierdie kapsel is dikker aan die lumenkant as op enige ander plek van die bloedvatwand.

In vergelyking met die aanvanklike vetstrokies is hierdie ateriosklerotiese letsel heelwat meer gevorderd. 'n Aorta wat sodanige letsels bevat, het 'n vetinhoud wat honderdmaal groter is as dié van 'n normale aorta. Hierdie gevorderde letsel staan bekend as 'n veselagtige plaat of pèrelplaat.

Namate hierdie veselagtige plaat meer en meer vet opneem, neem dit al hoe meer van die arteriële wand daarbeneede in beslag. Laasgenoemde se selle verander in skuimselle en op hierdie wyse word een elastiese laag na die ander vernietig, sodat die arteriële wand geleidelik dunner en dunner word. Die vernietiging van die arteriële wand kan so ver vorder, dat die hele media in beslag geneem word op dié punt, waar die ateriosklerotiese proses aan die gang is. Die media word dus in 'n sagte pasta tot aan die adventitia verander. As kompensasie vir hierdie vernietigingsproses word 'n relatief dik kapsel oor die letsel gevorm. Hierdie kapsel bestaan gewoonlik uit kollagene bindweefsel.

Die ontwikkeling van die letsel is op hierdie stadium egter nog nie voltooi nie. Kalsium word in die pèrelplaat-stadium ook in die letsel gedeponeer. Hierdie deponering is veral opvallend in die koronêre arteries. Op hierdie wyse word dié arteries dus met veroudering verhard - dus verkalking of sklerose van die arteries. Naas die deponering van kalsium in die letsel, dring bloedvaatjies laasgenoemde ook van die adventitia-kant binne.

Sover is die sintetiese verandering van die letsel nagegaan. Daar is egter ook destruktiewe veranderinge aan die ateriosklerotiese letsel verbonde. Laasgenoemde is verantwoordelik vir die dodelikheid van hierdie siekte.

Die twee destruktiewe prosesse is kraking of verbrokkeling van die plaat en bloeding in die letsel self.

Met afsplitsing van gedeeltes van die kapsel van die letsel, word die binneste kristalagtige massa aan die bloedstroom blootgestel. As gevolg van laasgenoemde se onreëlmatige oppervlakte, word bloedstolling teweeggebring. Wat betref die bloeding in die letsel self, is baie minder bekend. Laasgenoemde kan moontlik deur sekere hemodinamiese faktore soos 'n skielike styging in die bloeddruk teweeggebring word. So 'n bloeding kan so ernstig wees dat opswelling van die letsel as geheel kan voorkom.

Volgens Constantinides (1965), is die tydperke waarin ateroom-ontwikkeling voorkom, min of meer as volg:

- (1) vetstrokies ontstaan in die eerste dekade van lewe - so vroeg as die eerste paar maande na geboorte;
- (2) pèrelplate vanaf die tweede dekade en verder;
- (3) komplikasies en die kliniese konsekwensies, vanaf die vierde dekade en verder.

(iii) Gevolge van gevorderde letsels.

- (a) Verwyding en vernouing van die arteriële lumen.

As gevolg van die proses van aterosklerose kan die arteriële wand sodanig ver-swak, dat uitbulting daarvan voorkom met gevolglike verwyding van die lumen. Dit gebeur as gevolg van die hoë druk in so 'n bloedvat.

Die letsel kan egter ook so 'n dik kapsel ontwikkel dat die lumen van die bloedvat daardeur verklein word. Die ernstige gevolge van laasgenoemde kan goed begryp word as aan die wet van Poiseuille met betrekking tot die vloei van vloeistowwe in 'n buis gedink word. Hierdie

wet stel dat die vloei van 'n vloeistof in 'n buis eweredig is met die vierde mag van die buis se deursnee. In die geval van 'n bloedvat, sal vermindering van die deursnee met die helfte, 'n vloei van $(\frac{1}{2})^4$, d.w.s. 1/16 van die oorspronklike tot gevolg hê. Indien enige van die ander faktore wat bloedvloei beheer ook verander, bv. wanneer die bloeddruk sou daal, sal die vloei afneem tot 'n stadige drup.

(b) Trombose.

Trombose kom meer voor by aterosklerotiese arteries as by normale arteries. Die oorsake hiervoor is op hierdie stadium nog nie ten volle bekend nie.

Trombi (bloedklonte) kom gewoonlik voor bo-oor 'n opgebreekte përelplaat of by 'n beskadigde ateroomkapsule. Dit is duidelik dat hierdie toestand nie 'n noemenswaardige effek op groot arteries, of die organe wat vir hulle bloedvoorsiening van sodanige arteries afhanklik is, het nie. In die geval van kleiner arteries soos bv. die koronêre arteries is dit egter anders. Bloedvoorsiening van die weefsel wat van sodanige arterie afhanklik is, kan op hierdie wyse totaal afgesny word, met fatale gevolge.

(c) Opbreking van die arteriële wand.

Vordering van die ateromatiese proses tot in die tunica adventitia kan tot gevolg hê dat die wand sodanig verswak word, dat 'n aneurisme ontstaan (d.w.s. uitbulting van die arteriëlewand soos 'n ballon.) Dit kan dan voor die arteriële bloeddruk swig, met gevolglike bloeding in die omliggende weefsel. Hierdie toestand kom dikwels in die brein voor - serebrale trombose of beroerte.

HOOFSTUK 3.

LITERATUUROORSIG.

I. PLASMAPROTEÏENE.

Shedlovsky en Scudder (1942) en Donzelot et al (1949) het aangetoon dat daar gewoonlik 'n hiper-alfaglobulienemie tydens angina pectoris voorkom.

Lewis en Page (1947) het 'n styging gevind in die β_2 -globulien tydens kwaadaardige hipertensie. Hierdie β_2 -globulien is egter tans bekend as α_2 -globulien. Hieruit kon afgelei word dat die hiper-alfaglobulienemie nie direk aan hipertensie toe te skryf is nie, maar wel aan arteriële trombose wat gewoonlik tydens so 'n toestand voorkom.

Donzelot et al (1949) en Enselme en Creyssel (1953) het 'n verhoogde β_2 -globulien-konsentrasie tydens miokardiale infarksie opgemerk.

Wilkenson (1951) het aangetoon dat traumatiese hiper-alfaglobulienemie, waaronder ook trombose en miokardiale infarksie altyd met 'n reduksie in die albumienkonsentrasie gepaard gaan.

Mathieu (1955) het tussen angina pectoris en infarksie onderskei. Tydens angina pectoris kom daar 'n styging in die α_2 -globulien voor, terwyl daar tydens infarksie α -globulienemie voorkom.

Albert-Recht (1959) het getoon dat die eienskappe van migreringspatrone van serumproteïene op sellulose-asetaat-stroke, aan die kriteria vir 'n betroubare roetine metode

voldoen. Hy het aan die hand gedoen dat klein strokies gebruik moet word en het verder 'n metode gebied vir die kwantifisering van die oppervlakte-kurwes wat vanuit die verskuiwingspatrone verkry is.

Hammond en Ross (1960) het die plasma-proteïene sowel as die interstisiële weefsel-proteïene in pasiënte met miokardiale infarksie elektroforeties geskei. Hulle het 'n afname in die absolute en relatiewe konsentrasies van albumien in die plasma en 'n toename in die globulien-konsentrasie gevind. Die serumalbumien het ook 'n neiging getoon om te styg met herstel na infarksie.

Toupin (1960) het met ensiematiese en elektroforetiese studies op pasiënte met miokardiale infarksie gevind dat daar 'n duidelike styging in die globulien was (veral α_2 -globulien), met 'n gelyktydige daling in die albumienfraksie.

Bronsky (1962) het gevind dat globulien nie merkwaardig tydens serebrale letsels styg nie, maar wel tydens werklike trombose. Hiper-alfaglobulienemie volg op trombose self, maar verdwyn sodra die bloedklont ontbind.

Sandor (1965) het 'n baie noue verband aangetoon tussen hiper-alfaglobulienemie en arteriële of veneuse trombose, al is laasgenoemde slegs gelokaliseer.

Sandor (1965) het ook bevind dat α_2 -albumien tydens sekere patologiese toestande, waaronder ook miokardiale infarksie, gereduseer word. Hy het ook daarop gewys dat in ander patologiese toestande daar nie noodwendig 'n korrelasie tussen 'n daling in die albumien- en 'n styging in die globulien-konsentrasie bestaan nie.

Die reduksie van albumien kan aan 'n verhoogde katabolisme van proteïene toegeskryf word. Dit is waarskynlik as gevolg van 'n verskuiwing van die metaboliese ewewig. Genoemde outeur het ook bevind dat die bestanddele van die albumienmolekule tot die stikstofpoel toegevoeg word, en aangesien albumien nie 'n absolute noodsaaklike bestanddeel in die liggaamshuishouding is nie, (vergelyk analbumienemie) kan dit as 'n stikstofreserwe beskou word.

II. LIPIDE.

Buck en Rossiter (1951) het bevind dat die totale lipied-, vry-cholesterol-, cholesterol- ester- en sfingomiëlien-inhoud van aortas, in mans met ouderdomme wisselende tussen geboorte en 85 jaar, toeneem met toenemende ouderdom.

Hill en Holman (1957) het bevind dat letsels in jong varke op 'n essensiële-vetsuur-vrye dieet binne 50 dae ontstaan het, terwyl varke van dieselfde groep op 'n soortgelyke rant-soen met essensiële vestuurbyvoeding nie letsels ontwikkel het nie.

Luddy et al (1958) het die vetsure van die lipiede in ateroomletsels met dié van die plasmalipiede van gesonde persone vergelyk. Hy het gevind dat meer as die helfte van die poli-onversadigde vetsure in cholesterolesters voorkom. Beide die trigliseriede en cholesterolesters van die ateromas het laer waardes wat versadigde vetsure betref, as die ooreenstemmende plasmalipiede bevat. Poli-onversadigde vetsure was altyd hoër in die plasmalipiede en oleïensuurwaardes heelwat laer.

Schwenk et al (1959) het bevind dat voeding van suiwer cholesterol aan konyne 'n baie hoër serum-cholesterolwaarde tot gevolg het en gevolglike ateriosklerotiese letsels, as wat die geval met kommersiële cholesterol is. Laasgenoemde bevat $\pm$ 2% onsuierhede. Hierdie onsuierhede veroorsaak nie ateriosklerotiese letsels wanneer dit aan konyne gevoer word nie, en indien dit saam met suiwer cholesterol aan die diere gevoer word, is die letsels van minder ernstige aard as wat die geval met suiwer cholesterol toediening is.

Smith (1959) het getoon dat daar in toenemende aterosklerose 'n toename in die sfingomiëlien-inhoud van arteriële wande is. Hy het bevind dat tot 80% van die fosfolipiede, in verkalkte weefsel, sfingomiëlien kan wees.

Friedman (1960) het met sy eksperimente getoon dat infusie van fosfolipiede in die bloed, aanleiding tot verhoogde cholesterol in die bloed gee. Infusie van trigliseriede verhoog die cholesterol sowel as die fosfolipiede. Hieruit is die afleiding gemaak dat hiper-cholesterolemie tydens ateroos moontlik as gevolg van 'n primêre verhoging van die fosfolipiede of trigliseriede kan ontstaan.

Holman (1960) het die omvang en duur van lipemie met die toediening van 'n vet-toetsmaal by persone wat al reeds miokardiale infarksie gehad het, nagegaan. Die persone het vir een week na bogenoemde eksperiment, koringolie as byvoeding in hulle dieet ontvang. Die lipemie wat hierop gevolg het was nie so omvangryk as met die eersgenoemde eksperiment nie, en die duur daarvan was ook nie so lank nie. Hy het hieruit die afleiding gemaak dat die lipemie wat op 'n vettryke maaltyd volg van die tipe vetsuur wat ingeneem word afhang.

Bogenoemde outeur het ook bevind dat die aanvraag na essensiële vetsure in die liggaam met die toename van versadigde vetsure in die dieet groter word. Hy het ook bevind dat hiper-cholesterolemie die essensiële vetsuur-reserwe uitput en dat essensiële vetsure vir die vervoer van cholesterol in die liggaam nodig is.

Klein (1960) het die talle beskikbare feite aangaande die bloedvette in

'n aantal kort afleidings saamgevat, waarvan die volgende vir die doel van hierdie bespreking belangrik is:

Met 'n konstante hoeveelheid vet in die dieet, sal veranderinge in die samestelling van die vet (bv. veranderinge in die persentasie versadigde-, mono en poli-onversadigde vetsure) 'n verandering in die plasma-cholesterol-konsentrasie veroorsaak. 'n Verhoogde onversadigde vetzuurinhoud in die dieet het naamlik 'n verlaagde plasma-cholesterol-konsentrasie tot gevolg.

Kummerow (1960) het aangetoon dat dieet-proteïen die ateromatiese effek van dieet-cholesterol onderduk. Hy het gevind dat tydens 'n lae inname van dieet-proteïen, versadigde dier-vette, sowel as onversadigde plantvete hoër serum-cholesterolwaardes tot gevolg het en tydens 'n hoër inname van proteïen laer serum-cholesterolwaardes.

McMillan et al (1960) het die verband tussen die byvoeding van verskillende vette (versadig en onversadig) tesame met cholesterol by konyne nagegaan. Die rantsoene wat tristearien en botter (gemaak van beesmelk) bevat het, het aanleiding gegee tot 'n verhoogde ontwikkeling van ateriosklerose, terwyl die meer onversadigde vette in 'n mindere mate dié neiging getoon het. Tydens hierdie eksperimente, het die byvoeding van die vette saam met cholesterol nie die cholesterol-konsentrasie van serum noemenswaardig beïnvloed nie.

Oliver (1960) het daarop gewys dat die plasmalipiede, wat bepaal word tydens ateriosklerose, hoofsaaklik die trigliseriedes, totale cholesterol, fosfolipiede, alfa- en beta-lipoproteïene insluit. Vetsuursamestelling van die plasma- en cholesterol-esters word ook hierby ingesluit.

Bogenoemde outeur het ook daarop gewys dat die plasmalipiede gewoonlik abnormaal is tydens koronêre hartsiektes. Dit is veral met betrekking tot 'n verhoogde plasma-cholesterol-konsentrasie, asook die plasmafosfolipiede en dus ook die cholesterol-fosfolipiedverhoudings (C/P).

Böttcher en Van Gent (1961) het ondersoek uitgevoer op die lipiedinhoud van aortas en koronêre arteries. Die mees opvallende toename van lipiede in die aortas kom voor in die geval van vry-cholesterol en cholesterolesters. In die koronêre arteries is die toestand egter anders. Hier is die trigliseriedfraksie veel hoër as in die aorta. Selfs in die mees gevorderde stadia van aterosklerose is die trigliseriede feitlik kwantitatief so hoog as die cholesterolsterfraksie. Dit is waarskynlik as gevolg van die spesiale lipiedmetabolisme van die hartweefsel.

Belangrike resultate is verkry tydens die analisering van die vetzuursamestelling van die vetfraksies van aortas tydens aterosklerose:

- (i) In die trigliseriede is daar 'n styging in oleïensuur en 'n daling in palmitiensuur en steariensuur.
- (ii) In die vry-vetsure is daar 'n toename in arachidoonsuur en 'n afname in versadigde vetsure.
- (iii) In die cholesterolsters is daar 'n toename in arachidoonsuur en linoleensuur en 'n afname in palmitien- en steariensuur.
- (iv) In die fosfolipiede kom daar 'n styging in palmitiensuur voor, terwyl daar 'n afname in steariensuur en oleïensuur is.

Ansell en Hawthorne (1964) het aangetoon dat serum-cholesterolwaardes van pasiënte met ischemiese hartsiektes gewoonlik hoër is as dié van normale persone.

Bogenoemde outeurs het ook bevind dat toevoeging van plantvete tot die dieet 'n hipo-cholesterolemiese effek het, terwyl die teenoorgestelde waar is vir diervete. Eersgenoemde bevat poli-onversadigde vetsure en laasgenoemde meer versadigde vete.

III. TIROÏEDFUNKSIE.

Die ondersoek oor die tiroïed handel oor veranderinge wat die tiroïedfunksie ondergaan tydens die eksperimentele opwekking van aterosklerose. Literatuurverwysings oor hierdie onderwerp is skraal.

Fuller en Sommers (1959) het die tiroïed struktureel ondersoek by pasiënte met aterosklerose asook by persone wat nie hierdie siektetoestand getoon het nie. Geen noemenswaardige funksionele verskil kon aangetoon word nie.

Miller en Jacobson (1959) het die opname van I^{131} en die binding daarvan as proteïen-gebonde-jodium by normale persone, asook dié met ernstige koronêre hartsiektes, asook dié met oor- en onderaktiewe tiroïedfunksie met mekaar vergelyk. Hulle het bevind dat die opname van I^{131} vir normale persone en koronêre pasiënte dieselfde is, maar dat die binding hiervan in organiese vorm by laasgenoemde groep vertraag word, wat dui op 'n onderdrukking van die tiroïed-hormoon-sintese-meganisme.

Myasnikov (1963) het met sy ondersoek gevind dat verhoging van die tiroïedaktiwiteit 'n verhoogde lewer-cholesterolkonsentrasie tot gevolg het en 'n verhoogde cholesterolmetabolisme, sowel as 'n laer serum-cholesterolwaarde, asook verminderde cholesterol in reeds bestaande aterosklero-tiese letsels.

Menof (1967) het die verband tussen lipemie en tiroïedaktiwiteit ondersoek. Hy het bevind dat adrenalien 'n hiperlipemiese faktor is, terwyl die tiroïed 'n hipolipemiese faktor vrystel. Hieruit het hy die afleiding gemaak dat as gevolg van emosionele spanning, die hiperlipemie van ateroom 'n manifestasie is van die ondoel-treffendheid van die tiroïed.

HOOFSTUK 4.

METODES.

(i) Die neem van bloedmonsters by konyne.

'n Eie metode is in die Departement Fisiologie en Biochemiese Navorsing van die P.U. vir C.H.O. ontwikkel vir die versameling van bloedmonsters by proefkonyne.

Volgroeide mannetjie-konyne, met 'n liggaamsgewig van 2 - 4 Kg., waarvan die herkoms verskil het, is vir alle proefnemings gebruik.

Die apparaat wat vir die versameling van bloed gebruik is, bestaan uit gewone 20 c.c. glasspuite met staal- of porseleinsuiers, en rekord No. 1 hipodermiese naalde.

By die konyne is van die laterale-oor-vena en die mediale-oor-arterie gebruik gemaak.

Die konyn is in 'n hok, wat spesiaal vir die doel ontwerp is, geplaas op so 'n wyse dat die kop onbeweeglik by 'n opening in die hok uitgesteek het. Een van die ore is dan met behulp van 'n 100 watt gloeilamp deeglik verwarm. Hierna is die hare oor die vena of die arterie afgeskeer, afhangende van watter bloedvat die beste vertoon het. Die veloppervlakte bokant die bloedvat is met xylol (xyleen) bestryk, sodat verdere bloedvatverwyding kon plaasvind.

Die spuit met die naald is baie versigtig in die bloedvat ingesteek, en die verlangde hoeveelheid bloed sonder moeite uitgesuig. Daar is, egter, nooit 'n groot vakuum in die spuit aangewend nie, aangesien dit hemoliese van die bloed in die hand werk. Daar is ook deurgaans gesorg dat alle spuite en buise skoon en droog was, aangesien water in die buise ook hemoliese van die bloed en dus verkleuring van die serum tot gevolg het.

Indien daar van die arterie gebruik gemaak is, is beweging van die spuit tot 'n minimum beperk, aangesien laasgenoemde die kanse vir die vorming van hematome (ondervelse bloeding) aansienlik verhoog.

Die bloed is vanaf die spuit na 'n sentrifugeerbuis oorgeplaas na verwydering van die naald, en sonder die aanwending van hoë druk.

Na 'n tydperk van minstens 3 uur is die bloed gesentrifugeer en die serum met behulp van 'n Pasteur-pipet afgetrek en oorgeplaas na 'n skoon, droë proefbuis.

(ii) Die bepaling van proteïen-gebonde-jodium in serummonsters.

Die metode wat vir die bepaling van proteïen-gebonde-jodium in serum gebruik is, is 'n modifikasie van 'n basiese metode (Varley 1963). Dit is uitgevoer om by spesifieke behoeftes aan te pas.

Die basiese beginsel van die metode berus op die katalitiese werking van jodiede op 'n serum-arseniet-sisteem. Chloriede word gebruik om die reaksie te versnel. Die katalitiese werking word deur kwik geïnhibeer.

Reagents vir die bepaling.

- (i) $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 10% oplossing
- (ii) NaOH 0.5N
- (iii) HCl(c)
- (iv) H_2SO_4 7N
- (v) Na_2CO_3 4N
- (vi) Jodiedstandaard bevattende $0.1 \mu\text{g I}_2/\text{ml}$.
- (vii) $(\text{NH}_4)_4 \text{Ce}(\text{SO}_4)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.02N
- (viii) Arseensuuroplossing 0.2N
- (ix) 17% Merkuri-asetaat oplossing

METODE.

1. Precipitering van proteïene.

Een ml serum is met 5 ml. gedistilleerde water verdun en die proteïene met behulp van ZnSO_4 en NaOH uit geprecipiteer. Hierna is dit gesentrifugeer om sodoende 'n helder, proteïen-vrye supernatent te verkry, met die proteïen onder in die buis.

Die supernatent is afgedekanteer en die buis onderstebo op 'n filtreerpapier geplaas.

2. Was.

Die proteïenmonster is driemaal met behulp van 3 ml. gedistilleerde water gewas.

Na die byvoeging van die water is die proteïen goed daarmee deurmekaar geroer en dan gesentrifugeer. Die supernatent is weer eens gedekanteer en die proses herhaal.

3. Droging.

Nadat die monster die laaste maal gewas is, word die buisie weer eens onderstebo op 'n filtreerpapier geplaas totdat meeste van die vloeistof uitgeloop het.

Hierna word 1 ml. Na_2CO_3 bygevoeg en goed met die proteïenmonster gemeng. Hierdie mengsel word dan in 'n oond by $85-95^\circ\text{C}$ gedroog.

4. Vertering van die proteïen.

Nadat die proteïenresidu volledig gedroog is, word dit oorgeplaas na 'n oond by 600°C vir 'n tydperk van drie uur.

Die organiese materiaal word hier volledig verteer, sodat slegs die anorganiese bestanddele oorbly. In hierdie geval sal dit o.a. NaI wees. Dit ontstaan deurdat die jodium wat in organiese vorm gebind was, vrygestel word en dan verbind met die natrium wat afkomstig is van die natrium-karbonaat.

5. Spektrofotometrie.

Die monster kan na vertering vir 'n onbepaalde tyd gelaat word, mits kontaminasie deur jodium verhoed kan word.

Vir die spektrofotometriese bepaling van jodium, word die verteerde residu opgelos in H_2SO_4 en H_2O . Verder word 'n arseensuur-soutsuur-mengsel by die oplossing gevoeg. Die mengsel word vervolgens in 'n waterbad by $37^{\circ}C$ geplaas, totdat die oplossing die waterbad-temperatuur bereik het.

Serium-ammonium-sulfaat word op hierdie stadium bygevoeg, en daarmee word die katalitiese werking van jodium op die serium-arseniet-sisteem aan die gang gesit. Hierdie reaksie word presies na 20 minute met behulp van kwik-asetaat stopgesit.

Die oplossing word hierna in 'n spektrofotometer gelees, teenoor 'n water-blanko, by 415 $m\mu$.

'n Reeks van 5 standarde word op dieselfde wyse as die toets behandel. Hiervan word 'n standaard-kurwe saamgestel waarvan die toetswaardes afgelees word.

(iii) Die elektrofotetiese skeiding van plasma-proteïene.

Vir die elektroforetiese skeiding van die plasmaproteïene is van die klassieke tipe elektroforese, soos beskryf deur Tiselius, gebruik gemaak, daar is 'n paar wysigings aangebring om aan te pas by spesiale omstandighede. (Varley 1963 en Kohn, Feinberg 1965).

Om die gewenste skeiding op sellulose-asetaat-stroke te verkry, is gebruik gemaak van 'n barbitoon-buffer met 'n pH = 8.6 en 'n ioonsterkte van 0.083.

Die sellulose-asetaatstroke wat gebruik is, het 'n totale lengte van 12 cm en 'n breedte van 5 cm gehad. In die Shandon-elektroforese-tenk is gebruik gemaak van 'n skouerbreedte van 8 cm, sodat die stroke genoegsaam aan beide kante kon oorsteek.

'n Monster van 10 μ l. is met behulp van 'n pipet op 'n afstand van 4 cm vanaf een punt van die strook geplaas. Die sellulose-asetaatstrook is dan ook sodanig in die apparaat geplaas sodat migrasie van die proteïen in die rigting van die anode kon plaasvind.

'n Stroomsterkte van 0.4 mA/cm strookbreedte is aangewend. 'n Gelyktydige stroomspanning van 25 V/cm strooklengte is terselfdertyd ingestel. Met hierdie elektriese stroom is voldoende skeiding binne 2½ uur gegee.

Vir die fiksering en kleuring van die stroke is gebruik gemaak van 'n 5% (g/v) trichloorasynsuur-oplossing en 'n 0.2% (g/v) Ponceau-S-oplossing.

Reagense.

1. Buffer met 'n pH = 8.6.
2. Ponceau-S-oplossing 0.2% (kleurstof).
3. Trichloorasynsuur-oplossing 5% (fikseermiddel)
4. Asynsuur 5% (v/v) wasmiddel.

Metode:

Die sellulose-asetaatstroke is vooraf goed in die bufferoplossing geweek en daarna liggies tussen filtreerpapier gedroog. Dit is hierna op so'n wyse oor die skouers van die elektroforese tenk geplaas dat die monster aan die katode-kant van die tenk geplaas kon word.

Die serum-monster is met behulp van 'n 10 mikro-literpipet op die strook geplaas, sodat die monster op 'n afstand van 4 cm vanaf een punt van die strook was, asook 'n sentimeter van beide kante van die strook af.

Die stroomsterkte en -spanning is volgens die aantal strokies ingestel en die apparate sorgvuldig verseël. Die verkoelings-meganisme is aangeskakel en die sisteem is toegelaat om vir $2\frac{1}{2}$ uur so te staan.

Na hierdie tyd is die stroke vanuit die apparaat verwyder, en vir 'n paar minute in 'n 5% T.C.A. oplossing geweek, om die proteïene sodoende op die stroke te fikseer.

Die stroke is hierna vir 10 minute in die kleurstof geplaas en daarna driemaal in 'n 5% asynsuur-oplossing gewas.

Die gekleurde stroke is hierna vir minstens 12 uur tussen filtreerpapier gedroog.

Die gedroogde elektroforese stroke is vervolgens deursigtig gemaak deur dit in „Whitemor 120" minerale-olie te week. 'n Voorbeeld hiervan word in Fig. 1 weergegee.

Evaluering van die monsters is gedoen deur dit deur 'n foto-elektriese apparaat te stuur. Hierdie apparaat registreer oppervlaktekurwes in ooreenstemming met die digtheid van elke proteïenfraksie op die strook. 'n Voorbeeld van sodanige kurwes kan in Fig. 2 gesien word.

Die oppervlakte van die kurwes is vervolgens ook gemeet en word in tabelvorm in hoofstuk 5 weergegee.

(iv) Gaschromatografiese bepaling van die lipogram.

Die lipogram is volledig in die volgende hoofstukke uiteengesit en beskryf.

Die lipogramme is deur die Nasionale Voedings-Navorsings Instituut van die W.N.N.R. behartig

(v) Voeding van proefdiere.

Die konyne wat vir die eksperimente gebruik is, is op 'n dieet geplaas waarvan die koolhidraat 15% en die vet 20% van die totale bestanddele uitgemaak het. Die vitamien- en minerale-inhoud van dieet is opgemaak volgens 'n standaard rantsoen. (Gresham en Howard 1962.)

Die konyne is in drie groepe ingedeel na aanleiding van die tipe koolhidraat wat in die rantsoen voorgekom het. Hierdie groepe is gemaklikheidshalwe met die letters X, Y en Z aangedui. Elke groep het aanvanklik 13 konyne bevat. Groep X het as hoofstyselbron suikermielies (sweet corn) ontvang. Groep Y het gesifte mielie-meel as hoofstyselbron ontvang en groep Z, ongesifte mielie-meel. Die vet wat aan die proefdiere gegee is, was in alle gevalle beesvet.

Elke konyn, asook elke groep het as sy eie kontrole gedien, aangesien al die proefdiere aanvanklik geakklimatiseer is en op 'n standaard rantsoen geplaas is. Hiermee saam is die basale, „normale" waardes van al die bloedbestanddele wat van toepassing is op die eksperiment van elke diere bepaal. Daar is toe oorgeskakel na die vetryke-dieet en dieselfde bloedbestanddele is hierna viermaandeliks bepaal.

Proteien - fraksies.



γ $\beta\gamma\delta$ alb.

HOOFSTUK 5.

RESULTATE.

ALGEMEEN.

In die hieropvolgende bespreking word van gemiddelde waardes van die bepaalde bloedbestanddele gebruik gemaak, dit wil sê die gemiddelde waarde van 'n sekere bloedbestanddeel in 'n betrokke groep konyne, is met die gemiddelde waarde van dieselfde bestanddeel van 'n ander groep vergelyk. Gemiddelde waardes van sekere bloedbestanddele is egter ook met die gemiddelde waarde van die betrokke bestanddeel in dieselfde groep na 'n tydverloop van vier maande vergelyk.

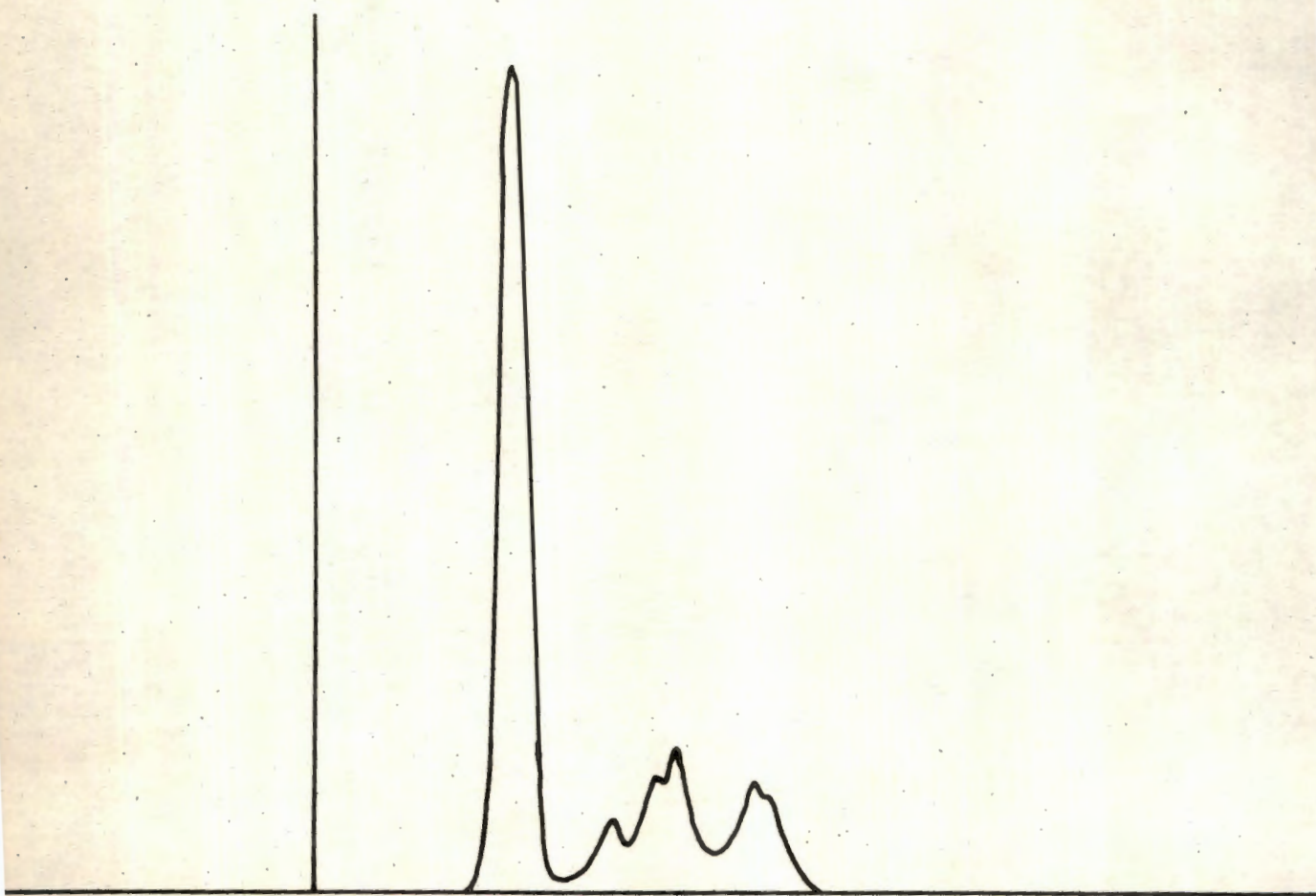
In sommige gevalle word die individuele sowel as die gemiddelde waardes van sekere bloedbestanddele in tabelvorm weergegee.

I Plasmaproteïene.

'n Tipiese voorbeeld van 'n selluloseasetaat-strokie met 'n serummonster van 10 μ l, wat vir 2½ uur in 'n elektroforese skeidingsapparaat was, word in fig. 1 weergegee. Uit die figuur kan duidelik die verskillende proteïenfraksies onderskei word. Hoewel daar hoofsaaklik onderskei kan word tussen die vyf hooffraksies, is daar in latere stadia van die eksperiment verskeie globulienfraksies, naas die α_1 , α_2 en γ globuliene, opgemerk.

FIG. 1.

Die fraksies albumien, α_1 -globulien, α_2 -globulien, β -globulien en γ -globulien kan duidelik gesien word.



ab. α_1 α_2 β γ

normaal

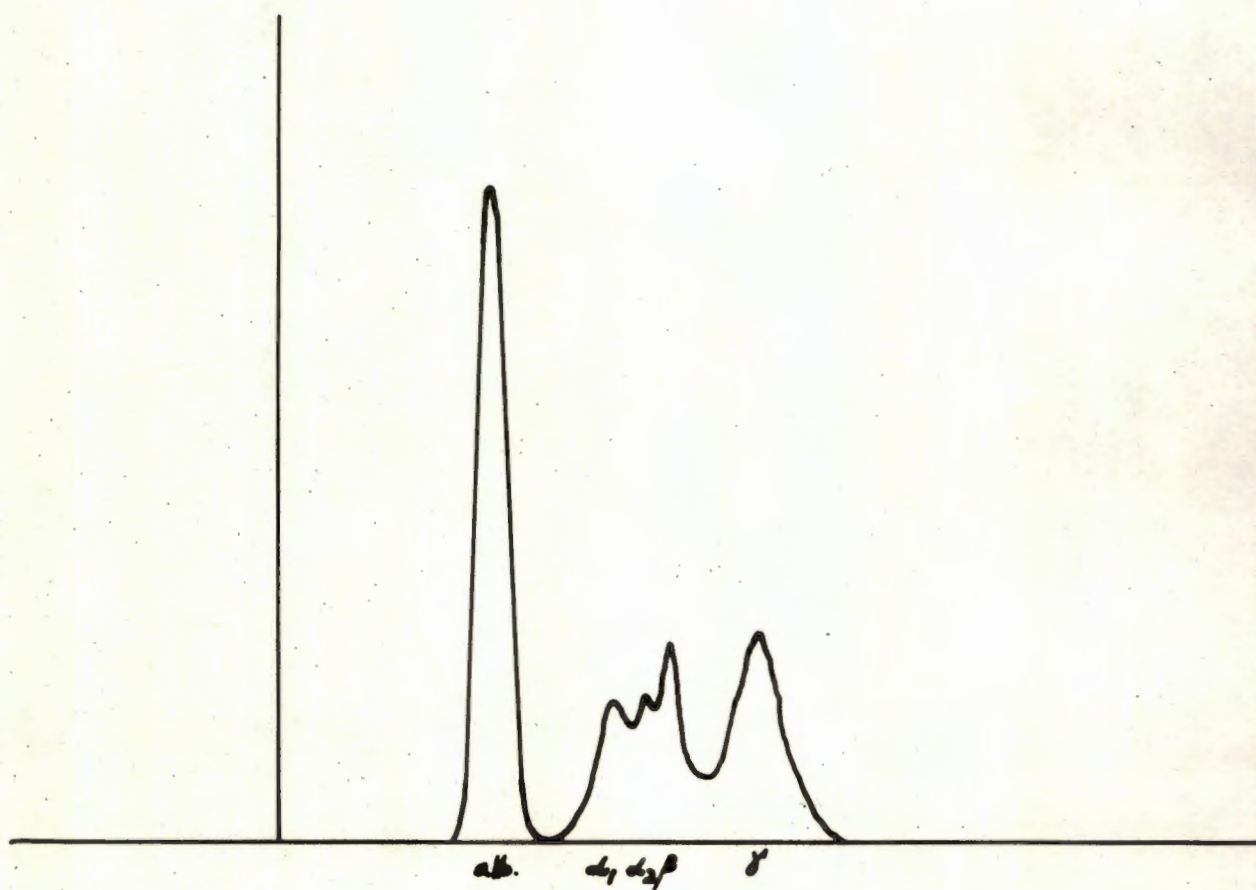
Die normale bloedproteïenpatroon wat na elektroforetiese skeiding met behulp van 'n densitometer grafies voorgestel is, toon verskillende kenmerkende pieke.

Die oppervlakte wat deur elke piek beslaan word, staan in direkte verband met die konsentrasies van die afsonderlike fraksies.

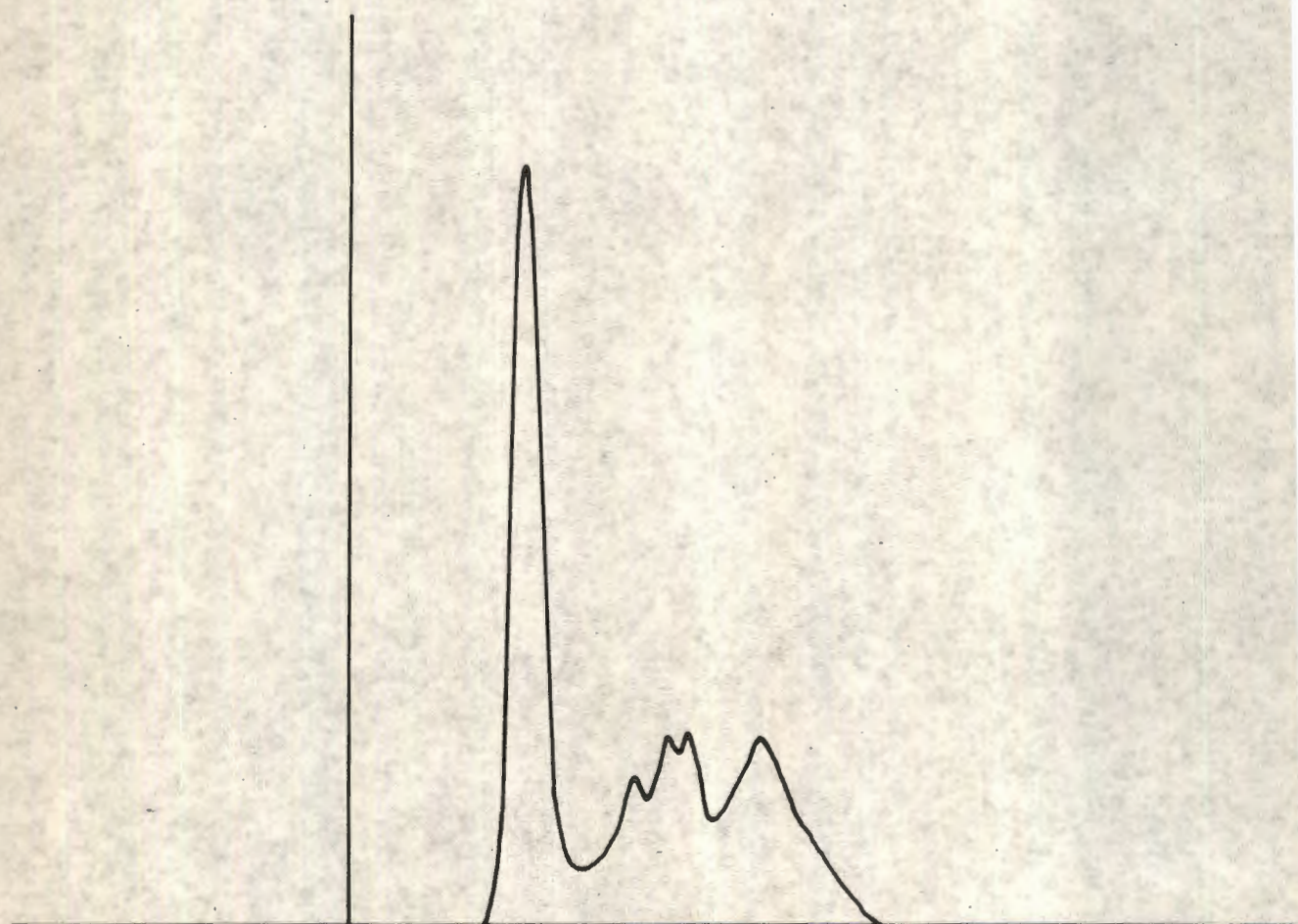
'n Voorbeeld van die verskillende pieke van 'n normale konyn word in fig. 2 weergegee.

FIG. 2.

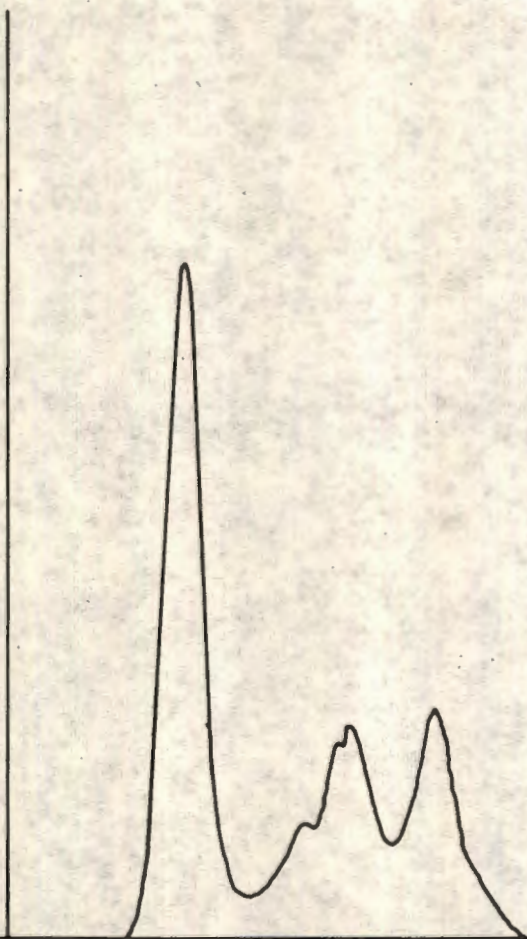
'n Voorbeeld van die bloed-elektroforese proteïenpatroon van 'n normale konyn word in hierdie figuur weergegee.



na 10 maande
x groep



na 10 maande
y groep



na 10 maande
z groep

Nadat die proefdiere vir 'n tydperk van tien maande die verskillende patogeniese diëte ontvang het, is die eerste bloedmonsters vir die analisering van die plasmaproteïene geneem. Hier-na is die bepaling egter viermaandeliks herhaal.

In vergelyking met die normale nie-patologiese monster waarvan die elektroforetiese patroon in fig. 2. weergegee word, kan in fig. 3 'n duidelike verandering van die verskillende proteïenfraksies waargeneem word. Hierdie veranderinge kan in al drie die groepe (X, Y en Z) waargeneem word.

Die veranderinge geld vir die albumien-, maar veral ook vir die globulienfraksies. Daar is 'n geringe afname van die albumienfraksies. Die styging van die globulienfraksies in al drie die groepe is veral opvallend. Die styging is veral opvallend in die α_2 -, β -en γ -globulienfraksies.

FIG. 3 (a), (b) en (c)

'n Tipiese voorbeeld van die plasmaproteïen-fraksies van konyne in groepe X, Y en Z, nadat die konyne vir 'n tydperk van tien maande 'n patogeniese dieet ontvang het.

Sien beskrywing van tabel I op bladsy 38. Bladsye (i), (ii) en (iii) van tabel I verteenwoordig agtereenvolgende tydperke van vier maande.

T A B E L I.

(i)

GROEP	KONYN	ALBUMIEN	GLOBULIEN.
KONTROLE	1	660 mm ²	410 mm ²
	2	580 "	380 "
	3	650 "	540 "
	4	590 "	310 "
	5	590 "	350 "
	6	560 "	300 "
	7	600 "	330 "
	8	540 "	450 "
	Gem.	596 "	383 "
X	3	480 mm ²	220 mm ²
	4	510 "	240 "
	5	500 "	270 "
	6	600 "	500 "
	7	410 "	480 "
	8	400 "	220 "
	9	550 "	580 "
	11	460 "	350 "
	12	450 "	370 "
	13	550 "	280 "
	Gem.	491 "	351 "
Y	1	540 mm ²	570 mm ²
	2	610 "	710 "
	3	550 "	390 "
	5	570 "	210 "
	6	480 "	530 "
	7	520 "	350 "
	10	460 "	360 "
	12	450 "	380 "
	13	570 "	650 "
	Gem.	527 "	461 "
Z	1	770 mm ²	810 mm ²
	2	510 "	580 "
	5	470 "	410 "
	6	490 "	180 "
	7	650 "	430 "
	8	400 "	560 "
	10	500 "	290 "
	11	540 "	740 "
	12	450 "	410 "
	13	390 "	540 "
	Gem.	517 "	495 "

Tabel I word vervolg op bl. (ii)/

..... (ii)

TABEL I/Verv.

(ii)

GROEP	KONYN	ALBUMIEN	GLOBULIEN
X	3	510 mm ²	470 mm ²
	4	510 "	450 "
	5	540 "	530 "
	6	540 "	490 "
	7	390 "	720 "
	8	430 "	410 "
	9	480 "	640 "
	11	760 "	630 "
	12	480 "	540 "
	13	550 "	660 "
	Gem.	519 mm ²	554 mm ²
Y	1	410 mm ²	370 mm ²
	2	450 "	460 "
	3	470 "	380 "
	5	480 "	360 "
	6	450 "	450 "
	7	480 "	540 "
	10	450 "	420 "
	12	360 "	300 "
	13	450 "	440 "
	Gem.	444 mm ²	413 mm ²
Z	1	520 mm ²	280 mm ²
	2	480 "	350 "
	5	460 "	480 "
	6	520 "	590 "
	7	470 "	330 "
	8	370 "	540 "
	10	450 "	410 "
	11	430 "	500 "
	12	380 "	500 "
	13	550 "	670 "
	Gem.	463 mm ²	465 mm ²

Tabel I word vervolg op bl. (iii)/

..... (iii)

TABEL I/Verv.

(iii)

GROEP	KONYN	ALBUMIEN	GLOBULIEN
X	3	460 mm ²	370 mm ²
	4	410 "	320 "
	5	540 "	330 "
	6	460 "	370 "
	7	370 "	480 "
	8	430 "	440 "
	11	500 "	420 "
	12	450 "	400 "
	13	520 "	420 "
	Gem.	460 mm ²	394 mm ²
Y	1	DOOD	
	2	430 mm ²	720 mm ²
	3	450 "	430 "
	5	440 "	290 "
	6	480 "	400 "
	7	500 "	410 "
	10	440 "	470 "
	12	490 "	430 "
	13	450 "	350 "
	Gem.	460 mm ²	437 mm ²
Z	5	520 mm ²	440 mm ²
	6	520 "	470 "
	7	500 "	300 "
	8	430 "	570 "
	11	410 "	560 "
	12	410 "	500 "
	13	490 "	480 "
	Gem.	468 mm ²	474 mm ²

In tabel I word die relatiewe oppervlaktes van die proteïenfraksies aangedui as mm.² Die pieke van die verskillende monsters is met behulp van 'n planimeter gemeet. Die oppervlaktewaardes van die albumien- en totale flobulienfraksies van elke konyn, asook die gemiddelde waardes van die betrokke fraksies van elke groep word in die tabel aangedui.

In die tabel word verder ook die viermaandelikse veranderinge van die verskillende fraksies aangetoon.

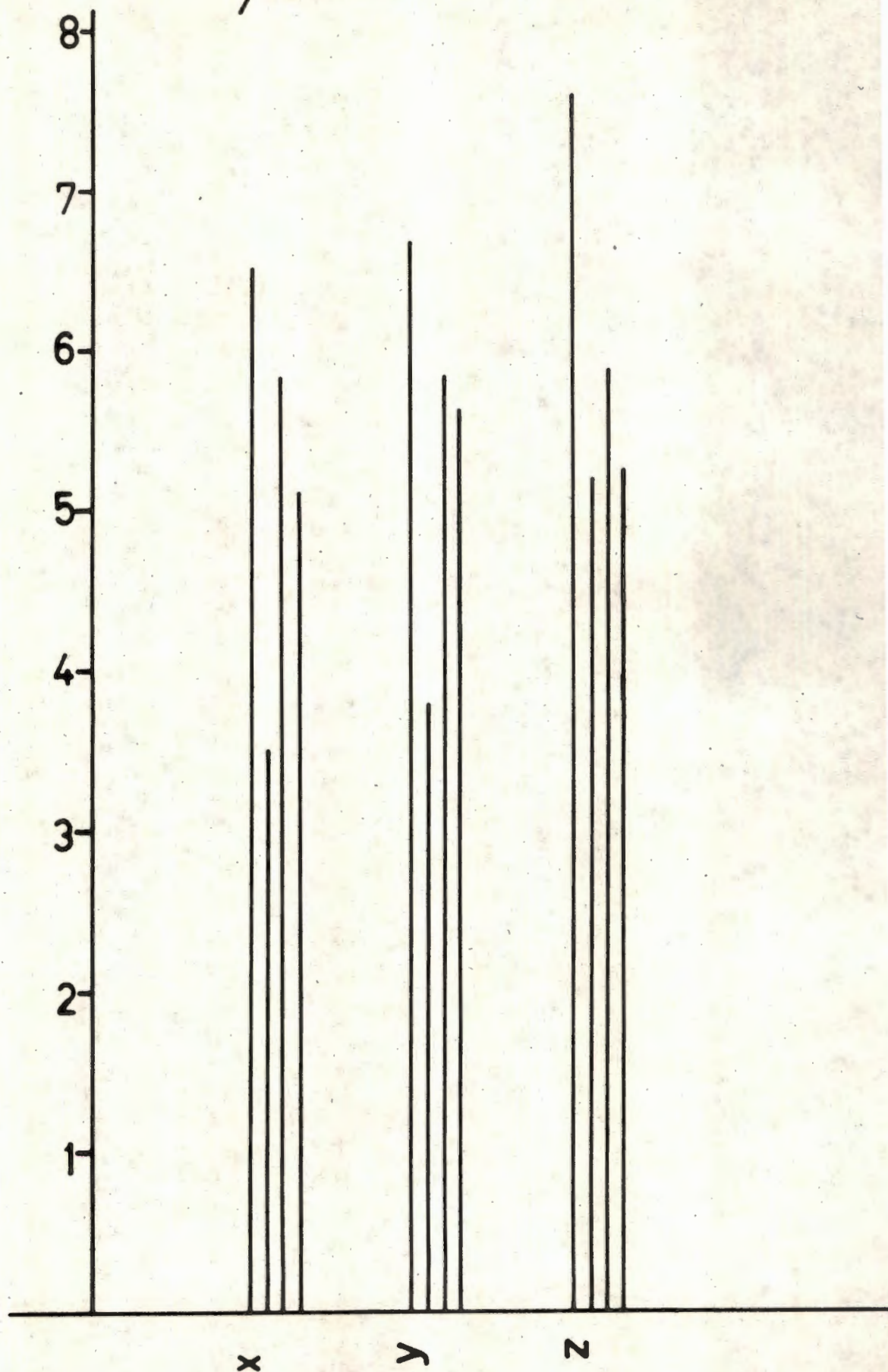
Aangesien die bepaling van die plasma-proteïenfraksies op 'n latere stadium van die eksperiment 'n aanvang geneem het was daar nie kontrolewaardes beskikbaar nie. Met die oog op vergelyking is derhalwe 'n groep van nege konyne geneem, geakklimatiseer en op 'n normale, lipied-vrye-dieet geplaas. Hierdie stap het dit moontlik gemaak om die afwykende waardes in die eksperimentele groep te bepaal.

TABEL I.

In hierdie tabel word die oppervlaktewaardes van die verskillende proteïenfraksies, asook die gemiddelde waardes van die verskillende fraksies in die onderskeie groepe aangedui.

Die relatiewe veranderinge van die verskillende fraksies ten opsigte van die kontrole word in agtereenvolgende tydperke van vier maande aangetoon.

Proteien-gebundene-jodium
($\mu\text{g I } \%$)



II. Plasmaproteïen-gebonde-jodium.

Die konsentrasie proteïen-gebonde-jodium in die bloed word gewoonlik uitgedruk in mikrogramme jodium per 100 ml. bloed.

Die normale proteïen-gebonde-jodium-konsentrasie in die konyn is tussen 6.5 en 7.5 $\mu\text{gI}/100 \text{ ml. bloed.}$

Tydens die duur van die proef is daar 'n afname van die proteïen-gebonde-jodium vanaf 'n aanvanklike waarde tussen 6.5 tot 7.5 $\mu\text{gI}\%$ tot 'n gemiddeld van 5 $\mu\text{gI}\%$. In die onderskeie groepe X, Y en Z is daar egter waardes tot so laag as 1.5 $\mu\text{gI}\%$ vir individuele konyne aangeteken. Soos in die figuur gesien kan word, is gemiddelde groepwaardes van tot 3.5 $\mu\text{gI}\%$ aangeteken. In die algemeen was daar egter 'n dalende tendens te bespeur vir al drie groepe.

Die proteïen-gebonde-jodium-bepalings is tydens die proef met viermaandelikse tussenposes uitgevoer.

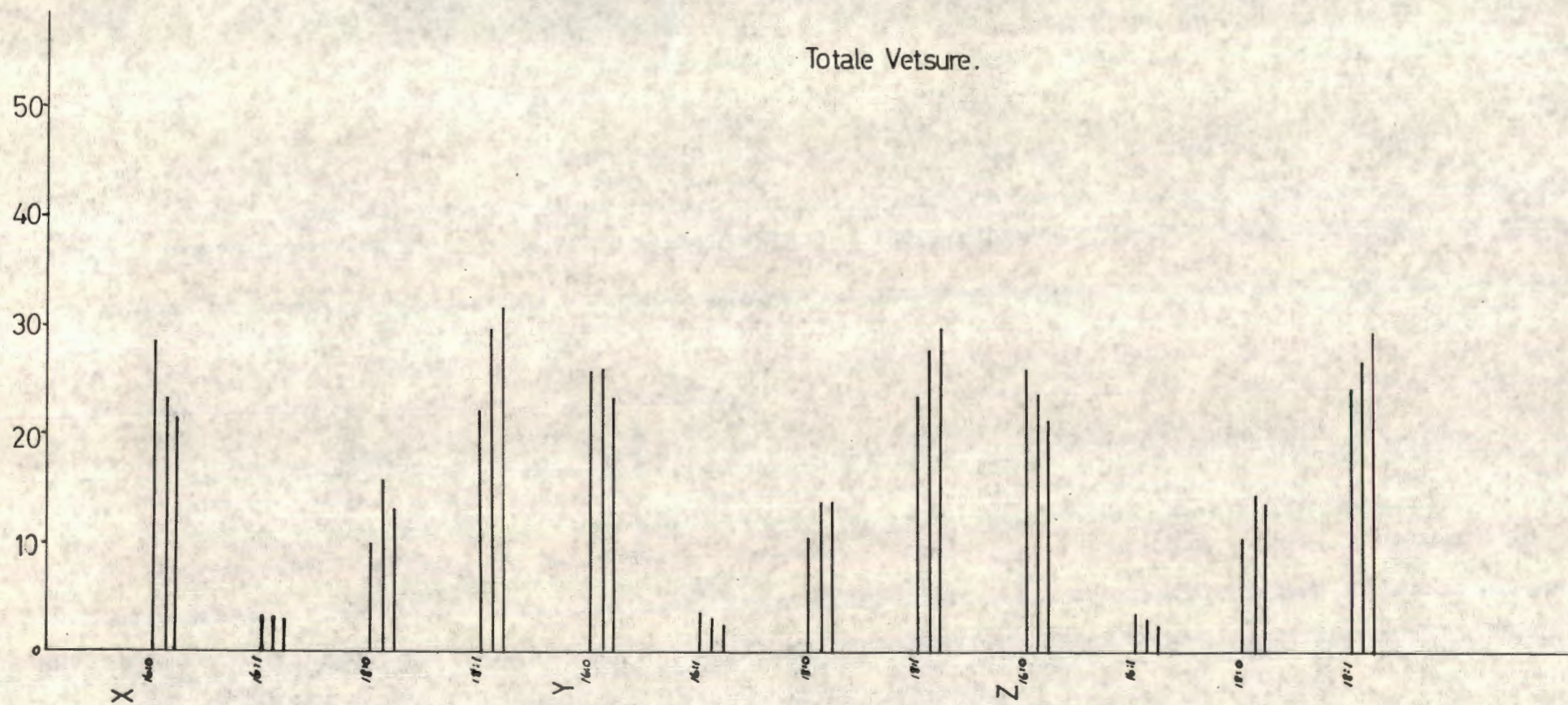
FIG. 4.

Hierdie figuur toon die veranderinge aan van die proteïen-gebonde-jodium-waarde in die bloed van al drie die groepe proefkonyne, vanaf die aanvang van die proef en met viermaandelikse tussenposes daarna.

'n Afname van die proteïen-gebonde-jodium-waarde kan duidelik uit die figuur afgelees word.

Die vertikale lyne heel links in elke groep verteenwoordig die aanvanklike waardes, en die afstande tussen die opeenvolgende vertikale

Totale Vetsure.



III. Die Lipogram.

In hierdie afdeling word die lipogram bespreek. Verskillende versadigde en onversadigde vetsure word aangetoon.

Die lipogram bestaan uit verskeie komponente en word as volg uiteengesit:

- (a) Totale vetzuurfraksie waar afsonderlike versadigde en onversadigde vetsure van die verskillende groepe aangetoon word.
- (b) Cholesterolsterfraksie.
- (c) Triglisieriede.
- (d) Fosfolipiede
- (e) C:P-verhouding.

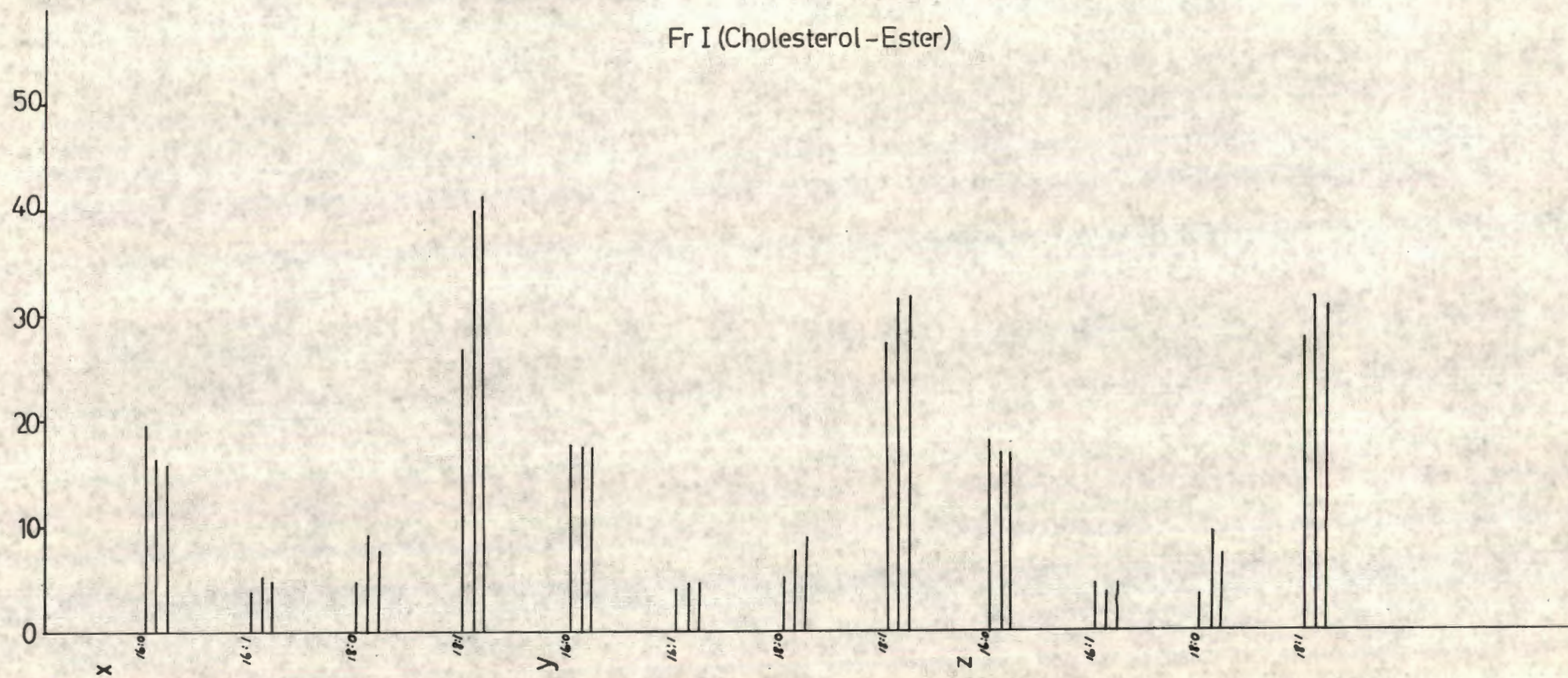
Die vetsure wat deurgaans in al drie die groepe konyne en in al die vetzuurfraksies vergelyk word, is palmitiensuur (16:0), palmitoleïensuur (16:1), steariensuur (18:0) en oleïensuur (18:1). Die syfers in hakies toon aan die aantal koolstofatome van die suur asook die aantal onversadigde bande in die geval van 'n onversadigde suur. Hierdie vetsure word as persentasie van die totale vetsure weergegee (Fig. 5). Groepe X, Y en Z word telkens afsonderlik aangetoon. Die kort afstande tussen die vertikale lyne in elke groep, by elke vetzuur, verteenwoordig in elke geval 'n tydperk van vier maande.

In die totale vetzuurfraksie kan veral 'n daling in palmitiensuur en 'n styging in oleïensuur waargeneem word. Daar is egter ook 'n klein daling in die persentasie palmitoleïensuur, terwyl die veranderinge wat steariensuur ondergaan nie so 'n duidelike styging of daling toon nie, hoewel die waardes tog 'n stygende tendens getoon het.

FIG. 5.

In hierdie figuur word die vetzuur-samestelling van die totale vetzuurfraksie van konyngroepe X, Y en Z weergegee.

Fr I (Cholesterol - Ester)



Deselfde basiese veranderinge kon in die cholesterolsterfraksie voor wat betref die vetsuursamestelling. In hierdie geval toon beide palmitoleïensuur en steariensuur stygende tendense.

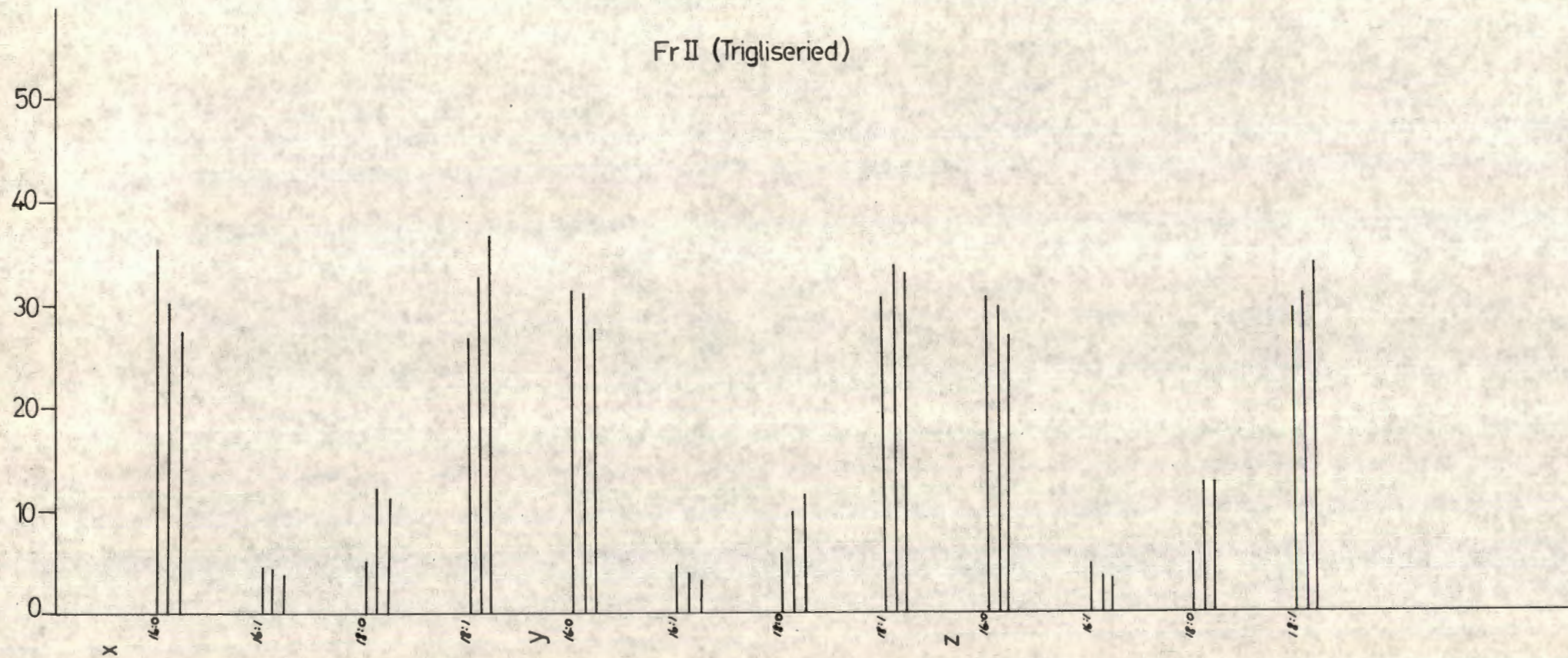
Daar word verder 'n relatief hoë konsentrasie onversadigde vetsure in hierdie fraksie aangetref in vergelyking met die ander lipiedfraksie.

Die linkerkantste vertikale lyne van elke vetzuur in elke groep dui weer eens die aanvanklike waardes aan, terwyl die daaropvolgende waardes, die van tydperke van vier maande opeenvolgens verteenwoordig.

FIG. 6.

In hierdie figuur word die vetzuursamestelling in fraksie I van die bloedlipiede aangetoon, naamlik, cholesterolster.

Fr II (Trigliseric)



In die trisliseriedfraksie van die bloedlipiede, vertoon palmitiensuur in al drie die groepe 'n styging in konsentrasie, terwyl dit ook die geval is met oleïensuur.

In hierdie fraksie toon palmitoleïensuur egter in teenstelling met die vorige, 'n dalende neiging.

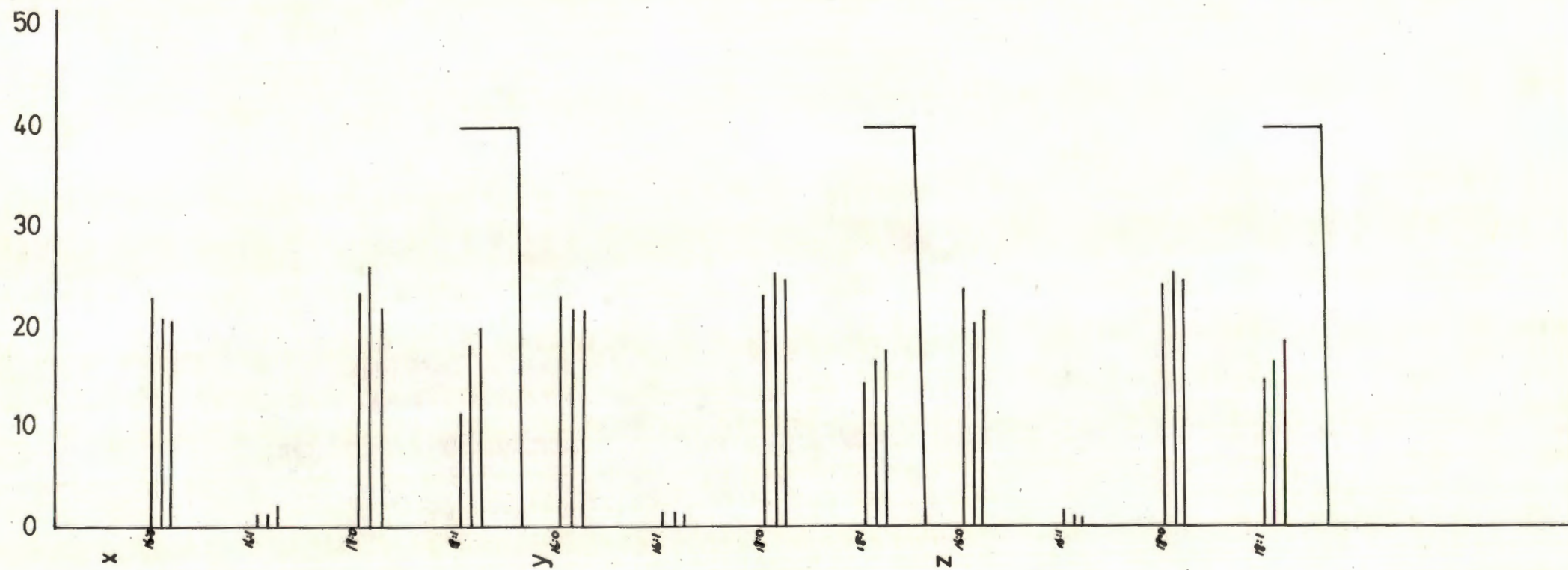
Steariensuur toon weer eens 'n effense styging.

Groepe X, Y en Z word weer eens afsonderlik in die figuur aangetoon. Die betekenis van die vertikale lyne is dieselfde as in die vorige gevalle.

FIG. 7.

In hierdie figuur word die veranderinge in die vetsuursamestelling in fraksie II (trisliseriede) van die bloedlipiede aangetoon.

FrIII (Fosfolipied)



In die fosfolipiedfraksie van die bloedlipiede is dit opvallend dat daar 'n relatief laer konsentrasie onversadigde vetsure aangetoef word. Dit is in teenstelling met fraksies I en II.

Die konsentrasie steariensuur is ook hoër in hierdie fraksie.

Die veranderinge wat daar in die palmitien- en oleïensuurfraksies voorkom, is dieselfde as in die vorige gevalle, dit wil sê die palmitiensuurkonsentrasie neig om te daal terwyl die oleïensuurkonsentrasie styg.

Palmitoleïensuur toon in hierdie fraksie 'n effens dalende neiging.

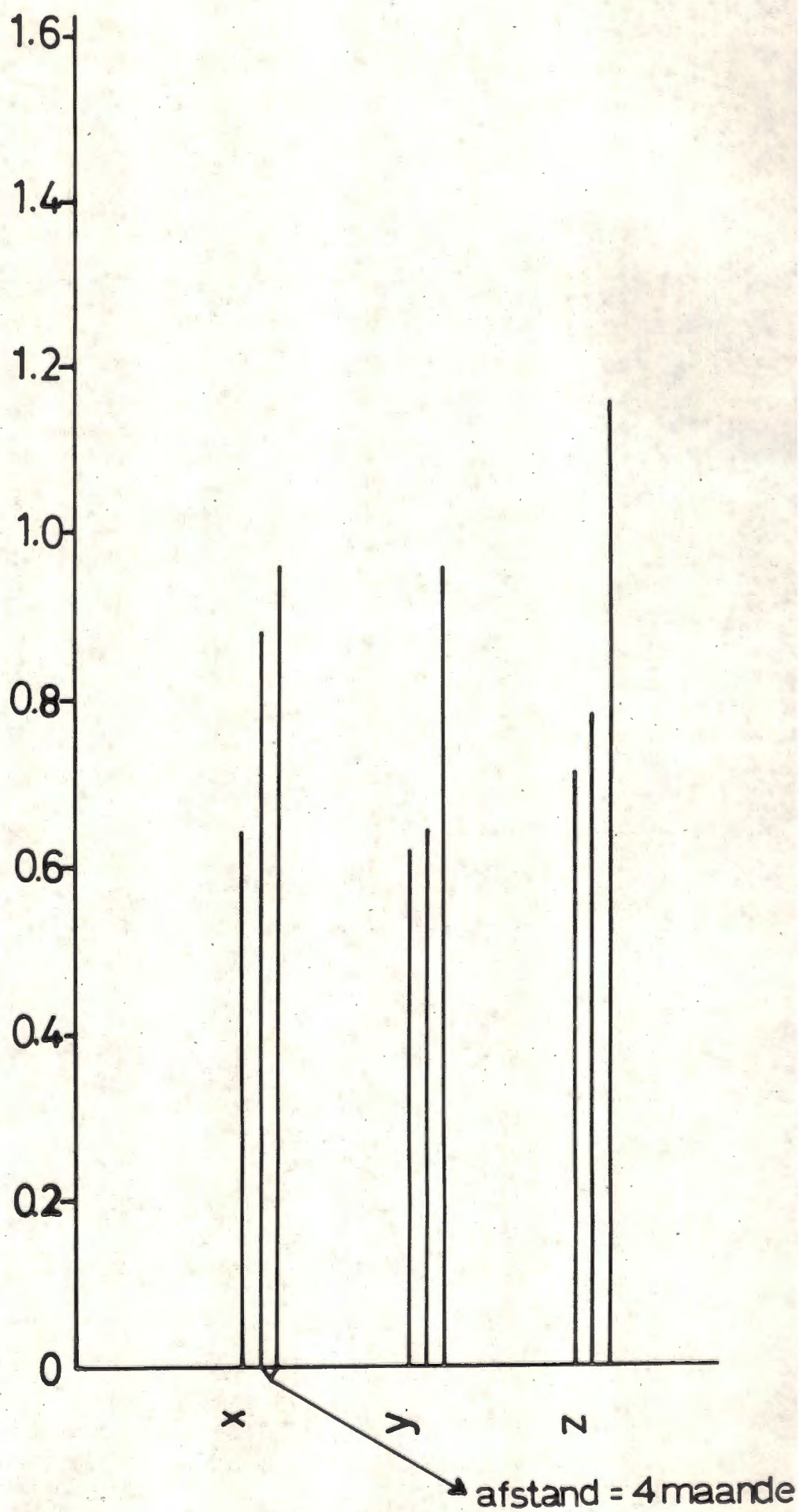
Steariensuur het aanvanklik gestyg, maar toe weer effens gedaal.

In figuur 8 word die verskillende vetsure weer ~~en~~ afsonderlik, met viermaandelikse tussenposes, soos in die vorige gevalle aangetoon.

FIG. 8.

In hierdie figuur word fraksie III (fosfolipiede) van die bloedlipiede aangetoon tesame met die veranderinge wat die verskillende vetsure tydens die duur van die proef ondergaan het.

C:P verhouding



Die cholesterol- tot fosfolipied-verhouding wat in figuur 9 aangetoon word, toon 'n duidelike styging vir al drie die groepe.

Uit die figuur blyk dit duidelik dat groep Z die grootste styging getoon het.

FIG. 9.

Hierdie figuur toon C:P-verhouding, aan vir groepe X, Y en Z.

HOOFSTUK 6.

BESPREKING.

ALGEMEEN.

Dit is algemeen bekend dat verskillende individue van 'n betrokke spesie moontlik verskillend reageer op verskillende prikkels. Vandaar dus die verskynsel bekend as individuele variasie. Dieselfde verskynsel word by die menslike liggaam se reaksies op eksterne prikkels aangetref, hetsy fisies, dieetkundig of psigies.

Wanneer twee individue van 'n spesie met mekaar vergelyk word t.o.v. 'n reaksie as gevolg van 'n sekere prikkel, kan die vergelyking van so 'n reaksie by die proefdiere baie bemoeilik word as gevolg van die moontlike verskil van reaksie van die individue t.o.v. die prikkel. As meer as twee individue met mekaar vergelyk word, word hierdie individuele variasie minder belangrik hoewel dit nie heeltemal verval nie.

Tydens die opstelling en versameling van resultate van hierdie eksperimentele werk is van groepe proefdiere gebruik gemaak vir die vergelyking van liggaamsreaksies op 'n dieetsingreep. Groepgemiddeldes van die plasmaproteïene, proteïen-gebonde-jodium en die lipogramfraksies is vergelyk.

Verskeie proefdiere uit elke groep is individueel vergelyk (bladsye 64 - 71).

Dit word veronderstel dat die proefdiere tydens hierdie eksperimente, ateroos ontwikkel het soos dan ook deur Gresham en Howard (1962) gevind is waar hulle konyne tipiese aterosklerotiese letsels op 'n patogeeniese rantsoen, ontwikkel het (sien bladsy 34).

In hierdie dieet word nie van cholesterol-byvoeding gebruik gemaak nie. Aangesien die proefdiere, egter, tydens die versameling van hierdie resultate, 'n jaar lank met 'n patogeeniese dieet gevoed is, is dit hoogswaarskynlik dat die proefdiere op hierdie stadium ernstige letsels ontwikkel het.

I. PLASMAPROTEÏENE.

Daar is gedurende die duur van die eksperiment baie opvallende veranderinge by die plasmaproteïene waargeneem. Die veranderinge het voorgekom by die albumien- sowel as by die verskillende globulienfraksies.

(i) Afsonderlike fraksies.

Die veranderinge wat by die globulienfraksies voorgekom het, was nie net beperk tot een fraksie nie, maar terselfdertyd was die veranderinge nie by al die fraksies ewe opvallend nie.

Daar was wel 'n neiging vir die globuliene as 'n geheel om te styg (vergelyk Hammond en Ross 1959).

Die fraksie wat oor die algemeen, in al drie die groepe, die mins opvallende veranderinge getoon het, was die α_2 -globulienfraksie. In verskeie gevalle egter het die α_2 -globulien aansienlik gestyg, maar in ander gevalle weer het

hierdie fraksie relatief konstant gebly en selfs effens gedaal. (Shedlovsky en Scudder 1942 en Donzelot et al 1949 - Sien bladsy 17).

Die fraksies wat wel opvallende veranderinge getoon het, was die α_2 - β -en ook die γ -globuliene (vergelyk figuur 2 en 3 op bladsye 36 en 37).

In sommige gevalle was die styging in die α_2 -globulien-konsentrasie aansienlik hoog. Dit het soms 'n hoër konsentrasie bereik as die van die β -globuliene. (Lewis en Page 1947 en Mathieu 1955 en Toupin 1960 - Sien bladsye 17 en 18). Daar het egter 'n aansienlike variasie voorgekom tussen die verskillende individue, wat betref die konsentrasies van α_2 -globulien.

'n Verdere opvallende verskynsel was dat die aanvanklike styging in die verskillende globulienfraksies aanvanklik relatief hoog was, maar namate die eksperiment gevorder het, was die uitwykings minder drasties. Dit kan waarskynlik toegeskryf word aan die feit dat voeding van dier- en plantvete aan 'n konyn, wat normaalweg 'n plantvreter is, 'n drastiese ingreep is in die normale liggaamshuishouding en regulering van die sisteem. Daar sou normaalweg verwag word dat 'n aanvanklike stimulus 'n groot reaksie sou uitlok, maar soos dit met alle lewende wesens die geval is, het die reaksie op genoemde stimulus na 'n tyd as gevolg van liggaamsaanpassing afgeneem.

Daar is in hierdie bespreking op individuele veranderinge ook klem gelê. Op bladsye 67 - 71 word die proefdiere individueel met mekaar vergelyk ten opsigte van die veranderinge van die plasmaproteïene, proteïen-gebonde-jodium en die lipogram.

Wat betref die β -globulienfraksie was daar ook deurgaans opvallende veranderinge te bespeur. Die konsentrasie van die β -globulien in die plasma van die eksperimentele konyne het voortdurend 'n stygende neiging getoon. Dit was wel in sommige gevalle meer as in andere. In 'n paar gevalle was die toename meer as twee maal die aanvanklike waarde, terwyl dit by sommige konyne nie veel bokant die kontrolewaarde gestyg het nie. Dit stem ooreen met die bevindings van Toupin (1960).

Die γ -fraksie van die globuliene het ook 'n effense styging getoon. In sommige gevalle was hierdie styging baie opvallend. Aangesien die algemene neiging van die γ -fraksie hoër was as normaal kan dit, in die lig van die voorafgaande, aan dieselfde patologiese oorsake nl. toegeskryf word. Aangesien die γ -globulienfraksie van die plasmaproteïene by uitstek betrokke is by die immunologiese aspek van bakteriese en virologiese infeksies, kan 'n uitgesproke styging in hierdie plasmaproteïenfraksie met 'n groot mate van sekerheid aan lokale infeksies toegeskryf word. Aangesien die proefdier se homeostase, as gevolg van die dieetkundige ingreep in die sisteem, in 'n metastabiele toestand verkeer, wat betref normale immunologiese reaksies, is bogenoemde verklaring hoogswaarskynlik.

(ii) Moontlike verklaring t.o.v. die plasmaproteïen veranderinge.

As gevolg van die drastiese wysiging in die dieetpatroon van die proefdier, dit wil sê toevoeging van 'n relatief groot hoeveelheid vet in die dieet, terwyl die dier aanvanklik geen diervette in die dieet ingeneem het nie, kan afwykings in die normale metabolisme verwag word.

Uit die aard van die saak sal die verhoogde hoeveelheid vet in die sisteem 'n swaarder las op die metabolisme in die lewer

plaas, en terselfdertyd ook aanvanklik 'n mate van stopassing en daarmee beskadiging teweegbring. Legerweefsel en ander liggaamsweefsel wat op hierdie manier beskadig word, sal herstel en gevolglik sal meer aminosure vanuit die stikstofpoel van die liggaam hiervoor aangewend moet word. Gevolglik sal die plasmaproteïene, wat dan ook groot gedeeltes van hierdie „herstel-aminosure,” bevat in hoeveelheid toeneem, tydens die vervoer van die bou-eenhede van een deel van die liggaam na 'n ander.

(iii) Albumien en globulien.

Deur gebruik te maak van oppervlaktemetings van die albumien- en globulienfraksies van die plasmaproteïene, kan die relatiewe verskille in konsentrasies van die konyne in die verskillende groepe, op 'n maklik vergelykbare basis voorgestel word.

In tabel I op bladsy 38 word die verskillende waardes van die afsonderlike konyne in die drie groepe, asook die gemiddelde waardes van albumien en totale globulien, na tydperke van vier maande, ten opsigte van 'n kontrolegroep, met mekaar vergelyk. Die veranderinge word ook op 'n aanskoulike wys in figure 2 en 3 op bladsye 36 en 37 aangetoon. Hieronder volg nou die kontrolewaardes vir die plasmaproteïene.

Uit tabel I kan gesien word dat die albumienfraksie 'n gemiddelde oppervlakte van 596 mm^2 beslaan en die globulienfraksie as 'n geheel 383 mm^2 .

Groep x

In die groepe X, Y en Z het groep X, tydens die proef, 'n waarde van 491 mm^2 vir die albumienfraksie getoon, wat aansienlik laer is as dié van die kontrole. 'n Opvallende verskynsel wat betref die globulienfraksie

van groep x word waargeneem, naamlik dat die gemiddelde orper tektewaarde van 351 mm^2 ietwat laer is as die kontrole waarde van 383 mm^2 . Dit is in teenstelling met die algemene neiging en die waardes van die ander groepe.

Uit die hieropvolgende waardes wat na 'n tydperk van vier maande geneem is, het die albumienfraksie van groep X 'n geringe styging bo die vorige ondergaan, hoewel die gemiddelde groepwaarde van 519 mm^2 laer as die kontrolewaarde is. Dit is opvallend dat konyn nr. Xll in hierdie tydperk so 'n buitensporige hoë albumienkonsentrasie vertoon het en terselfder tyd ook 'n hoë globulienfraksie. Die gemiddelde globulienwaarde van 554 mm^2 in dieselfde tyd is aansienlik hoër as dié van die kontrole vir konyn Xll.

Na verloop van 'n verdere vier maande het die albumienwaarde op 460 mm^2 te staan gekom. Dit is laer as die voorafgaande en is ook laer as die waarde van die kontrole. Die globulienfraksie het ook gedaal na 'n waarde net hoër as dié van die kontrole.

Die hoë globulienwaarde van die tweede tydperk kan moontlik toegeskryf word aan die feit dat hierdie bloedmonsters tydens die wintermaande geneem is, en die konyne feitlik deurgaans verhoogde γ -globulienpieke vertoon het. Dit kan moontlik toegeskryf word aan verhoogde lokale infeksies, weens die groter neiging daartoe tydens daardie tyd.

Groep Y.

Na aanvang van die eksperiment was die aanvanklike albumienwaarde vir groep Y 527 mm^2 . Dit is heelwat laer as die waarde van die kontrolegroep.

Die globulienfraksie het in dieselfde

Na 'n tydperk van vier maande het die albumienfraksie 'n verdere daling na 444 mm^2 ondergaan, terwyl die globulienfraksie in vergelyking met bogenoemde weer ietwat gedaal het. Laasgenoemde is in direkte teenstelling met groep X vir dieselfde tydperk. Dit is baie opvallend dat hierdie groep nie 'n verhoogde X-globulienfraksie getoon het soos met die vorige groep die geval was nie. Die globulienwaarde was op hierdie stadium 413 mm^2 .

Na 'n verdere tydperk van vier maande was die albumienwaarde 460 mm^2 , wat 'n geringe styging is bo dié van die vorige, maar nogtans laer is as die van die kontrole.

Die globulienkonsentrasie het weer toegeneem na 'n gemiddelde waarde van 437 mm^2 . Dit is ook steeds hoër as dié van die kontrole.

Groep Z.

In die Z groep het die albumien 'n aanvanklike daling na 517 mm^2 ondergaan, en daarna met viermaandelikse tussenposes waardes van 463 mm^2 en 468 mm^2 respektiewelik bereik.

Die globuliene het in die ooreenstemmende tydperke waardes van 495 mm^2 , 465 mm^2 en 474 mm^2 getoon. Dit is deurgaans aansienlik hoër as die kontrolewaarde.

(iv) Moontlike verklarings van die albumien- en globulienveranderinge.

Behalwe vir die tweede reeks bepalinge van groep X wat oor die algemeen veral 'n verhoogde X-fraksie van die globuliene van die plasmaproteïene vertoon het, stem die drie groepe merkwaardig ooreen wat betref die konsentrasies van die verskillende proteïenfraksies, geneem oor die verskillende tydperke

Daar is egter 'n verskynsel, wat eie is aan alle lewende organismes, baie duidelik uit hierdie resultate te bespeur. Dit is die vermoë van die organisme om homself aan te pas en te stabiliseer. As na die laaste twee reekse in tabel I op bladsy 38 gekyk word, kan hierdie stabiliseringsneiging baie duidelik waargeneem word. Die styging of daling in die waardes van die onderskeie fraksies was aanvanklik na toediening van die dieet groot, maar na verloop van 'n tydperk van agt maande was hierdie skommeling nie meer so groot nie, en het dit meer 'n konstante neiging getoon.

Wat betref die dalende neiging wat die albumienfraksie getoon het, kan met 'n groot mate van sekerheid gekonstateer word:-

Sandor (1965) het bv. bevind dat daar 'n daling in die plasma-albumien-waarde is tydens die ontwikkeling van ateroom. Hy het inderdaad gevind dat die albumienwaarde gewoonlik ook daal tydens ander patologiese toestande, waaronder ook miokardiale infarksie.

Die verklaring daarvoor is, dat tydens die dieetkundige ingreep in die sisteem, daar as gevolg van 'n verskuiwing van die metaboliese ewewig, 'n verhoogde katabolisme van proteïene ontstaan. Volgens Sandor (1965) kan die kataboliese produkte tot die stikstofpoel toegevoeg word. Die albumienmolekule kan dus as 'n stikstofreserwe beskou word, en in hierdie geval meer as in normale omstandighede aangewend word.

(v) Samevattend.

Hammond en Ross (1959) het gevind dat daar 'n afname in die absolute en relatiewe konsentrasies van albumien, en 'n toename in die plasmaglobulienwaarde, tydens miokardiale infarksie plaasvind. Die resultate van Toupin (1960) bevestig bogenoemde. Sandor (1965) het ook gevind dat die albumienkonsentrasie tydens ateroom-ontwikkeling daal. Die resultate van hierdie navorsing stem

ooreen met die bevindings van genoemde outeurs.

'n Moontlike verklaring vir die veranderinge van die proteïenfraksies gedurende ateroomontwikkeling, mag 'n metaboliese aanpassing wees, wanneer die liggaamsweefsels 'n groter onttrekking van die plasmaproteïenreserwe tot gevolg sal hê.

II PROTEÏEN-GEBONDE-JODIUM.

Aangesien daar so 'n groot variasie in die proteïen-gebonde-jodium-waarde van die verskillende individuele diere in die drie groepe proefdiere voorgekom het, is slegs van die gemiddelde waardes van die drie groepe gebruik gemaak by die vergelyking van die tiroïedfunksie tydens die duur van die proef. In figuur 4 teenoor bladsy 39 word die groepgemiddeldes vir hierdie gemete veranderlike met viermaandelikse tussenposes voorgestel.

Vir die konyn skyn die normale proteïen-gebonde-jodium-waarde tussen $6.5 \mu\text{g}\%$ en $7.7 \mu\text{g}\%$ te wees.

(i) Groep X

Die aanvanklike, kontrolewaarde vir groep X is $6.5 \mu\text{gI}\%$, soos blyk uit figuur 4. Na 'n tydperk van vier maande op 'n aterogeniese dieet het die proteïen-gebonde-jodium gedaal na 'n waarde van $3.5 \mu\text{gI}\%$. Dit verteenwoordig 'n gemiddelde groepdaling van $3 \mu\text{gI}\%$. Hierdie verskynsel dui op 'n relatief groot afname in die aktiwiteit van die tiroïed.

Na 'n volgende tydperk van vier maande was daar egter weer 'n styging na $5.8 \mu\text{gI}\%$. Dit verteenwoordig weer 'n styging van $2.3 \mu\text{gI}\%$. Hierdie waarde is egter nog steeds laer as die aanvanklike.

Na 'n verdere vier maande is daar egter weer 'n daling, in hierdie geval tot 'n waarde van $5.1 \mu\text{gI}\%$.

(ii) Groep Y

Groep Y toon basies dieselfde patroon as groep X. In hierdie geval is die aanvangswaarde egter $6.8 \mu\text{gI}\%$. Daar vind 'n

aanvanklike daling na $3.8 \mu\text{gI}\%$ plaas. Dit verteenwoordig net soos in die geval van groep X 'n daling van $3 \mu\text{gI}\%$ vir die hele groep. Hieruit kan dus afgelei word dat die aktiwiteit van die tiroïed aanmerklik gedaal het.

Net soos die geval was met groep X, vind hier vervolgens ook 'n styging na $5.8 \mu\text{gI}\%$ plaas. Die laaste reeks bepaling het egter ook weer 'n dalende neiging getoon na $5.6 \mu\text{gI}\%$.

(iii) Groep Z

Hierdie groep toon nogmaals dieselfde neiging, as die vorige twee. Die aanvangskontrolewaarde is hier egter ietwat hoër as in die vorige twee gevalle naamlik $7.7 \mu\text{gI}\%$. Die rede hiervoor is nie duidelik nie. 'n Paar konyne in hierdie groep het bogemiddelde proteïen-gebonde-jodiumwaardes vertoon, hoewel die klimaat, dieet en ander faktore dieselfde as vir die ander twee groepe was.

Na 'n periode van vier maande het die tiroïedfunksie ook weer aanmerklik afgeneem en 'n gemiddelde groepwaarde van $5.2 \mu\text{gI}\%$ is gemeet. Dit verteenwoordig 'n afname van $2.5 \mu\text{gI}\%$. Vervolgens het die gemete bloedbestanddeel weer gestyg na $5.9 \mu\text{gI}\%$ en hierna weer gedaal na $5.3 \mu\text{gI}\%$. In al die bogenoemde gevalle is die waardes wat tydens die duur van die proef geneem is, laer as die kontrolewaarde vir hierdie groep.

(iv) Waarnemings en verklarings.

Dit is opvallend dat al drie die groepe so 'n noue ooreenkoms toon. In al die groepe kom daar na die eerste vier maande 'n skerp daling in die proteïen-gebonde-jodiumwaarde voor. Na die volgende vier maande kom daar weer 'n skerp styging voor en dan kan daar weer 'n dalende neiging opgemerk word. In al die

gevalle is die toetswaardes egter heelwat laer as die kontrole.

Die moontlike verklaring hiervoor lê daarin dat die proefdier 'n aanvanklike groot reaksie toon op 'n drastiese eksterne prikkel, soos met hierdie dieetwysiging. Die organisme wend egter verskeie meganismes aan ten einde die Milieu-Interieur konstant te hou.

As gevolg van die groot hoeveelheid vet in die dieet is die tiroïed sodanig beïnvloed dat die funksie daarvan aansienlik onderdruk is. Na verloop van tyd het die dier homself egter sodanig aangepas by hierdie toestande dat daar weer 'n verbetering in die funksionering van die betrokke orgaan ingetree het.

Uit die vooraangaande is dit dus weer eens duidelik dat, ook in die geval van die tiroïedfunksie daar as gevolg van 'n eksterne prikkel 'n groot reaksie waargeneem kan word, maar die sisteem was in staat om by die toestand in 'n mate aan te pas en 'n stabiliserende neiging te toon.

Tydens beplanning van hierdie eksperiment is die vraag gestel: Hoe sal die tiroïed van die konyn reageer tydens eksperimentele opwekking van aterosklerose deur toediening van 'n hoë vetdieet?

Uit die literatuur is dit duidelik dat daar wel 'n verlaagde tiroïedfunksie by pasiënte met ernstige koronêre hartsiektes voorkom. (Vergelyk Miller en Jacobson 1959 en Menof 1967 Sien bladsy 25). Daar kon egter nie in die literatuur 'n antwoord op die vraag in die vooraangaande paragraaf gevind word nie.

Daar kan wel 'n moontlike oorsaak vir die verskynsel van 'n afname in die tiroïed-aktiwiteit, soos aangetoon in figuur 4 teenoor

endokriene-regulering-sisteem, in die geval van die tiroïed gewerk. Die endokriene-sisteem funksioneer egter as 'n eenheid en 'n invloed in een deel van hierdie sisteem sal die hele sisteem beïnvloed.

As gevolg van die wysiging van die diër se eetgewoonte nl. van 'n dieet bestaande hoofsaaklik uit gras en ander plantaardige materiaal, na 'n ongewone dieet met 'n groot persentasie diervette, kan dit baie duidelik begryp word dat hierdie verandering 'n baie drastiese prikkel is op die metaboliese beheer-meganisme, soos die endokriene-sisteem en onder andere ook die tiroïed.

Die resultate dui moontlik daarop dat so 'n dieetprikkel 'n drastiese wysiging in die metabolisme tot gevolg kan hê met 'n duidelike afname in die funksie van die tiroïed, wat juis 'n beheerorgaan van die metabolisme ten opsigte van energieproduksie is. Hierdie orgaan kon dus nie hierdie geweldige stremming en wysiging in die normale metaboliese werking die hoof bied nie. Dit is egter ook aan die hand van die resultate duidelik dat die orgaan wel 'n mate van aanpassing getoon het, maar nie in staat was om ten volle by hierdie omstandighede aan te pas nie - intendeel die orgaan het 'n geleidelike verswakking in aktiwiteit getoon.

Aan die hand van die ondersoeke van Miller en Jacobson (1959) en Myasnikov (1963) soos op bladsy 25 uiteengesit, kan uit bogenoemde uiteensetting afgelei word dat 'n verswakking in die werking van die tiroïed 'n groter moontlikheid skep vir die ontwikkeling van ateroom. Die meganisme van tiroïedonderdrukking tydens hoë vetdieet moet verder ondersoek word.

Samevattend.

As gevolg van 'n drastiese wysiging in die normale dieetpatroon van die proefdiere, dit wil sê toediening van vette, was die normale beheermeganismes nie daartoe in staat om 'n normale funksie te vervul nie, en het die tiroid as gevolg van metaboliese wysiginge, 'n progressief verswakkende werking getoon. Dit beteken dat homeostase nie meer doeltreffend gehandhaaf kon word nie en om hierdie rede sou die inwendige omgewings-toestande meer gunstig vir ateroomontwikkeling kon word.

III LIPOGRAM.

(i) Algemeen.

Die lipogram is gebruik ter bevestiging van die voorafgaande werk. Uit reeds bestaande eksperimentele gegewens is dit duidelik dat die bloedvetpatroon 'n baie noue korrelasie toon met die graad van aterosklerose wat deur middel van eksperimentele ingrepe opgewek word (Vergelyk Oliver 1960 en Klein 1960 - Sien bladsye 21 en 22).

Na aanleiding van gegewens uit die literatuur, sal sekere veranderinge in die lipogram baie nou met ateroomontwikkeling geassosieer word. Volgens die navorsing van Gresham en Howard (1962) ontwikkel duidelike ateromatiese letsels op reeds genoemde patogeniese dieet.

Op grond van bogenoemde kan gesien word dat die veranderinge van die plasma-proteïene, sowel as die van die proteïengebonde-jodium, wel met die progressiewe ontwikkeling van aterosklerose geassosieer moet word.

(ii) Opvallende veranderinge in die lipogram.

Na aanleiding van die werk van Böttcher en Van Gent (1961), soos uiteengesit in Hoofstuk 3, kan dieselfde basiese veranderinge in die vetsuursamestelling van die verskillende lipiedfraksies waargeneem word, naamlik -

- (i) in die trigliseriede (figuur 7 teenoor bladsy 42) is daar 'n styging in oleïensuur en 'n daling in palmitien- en steariensuur;

- (ii) in die vry-vetsure (figuur 5 teenoor bladsy 40) is daar 'n algemene neiging tot afname in versadigde vetsure;
- (iii) die cholesterolesterfraksie getoon 'n afname in palmitien- en steariensure. (Sien figuur 6 teenoor bladsy 41);
- (iv) in die fosfolipiedfraksie (figuur 8 teenoor bladsy 43) was die veranderinge nie so opvallend ooreenstemmend nie.

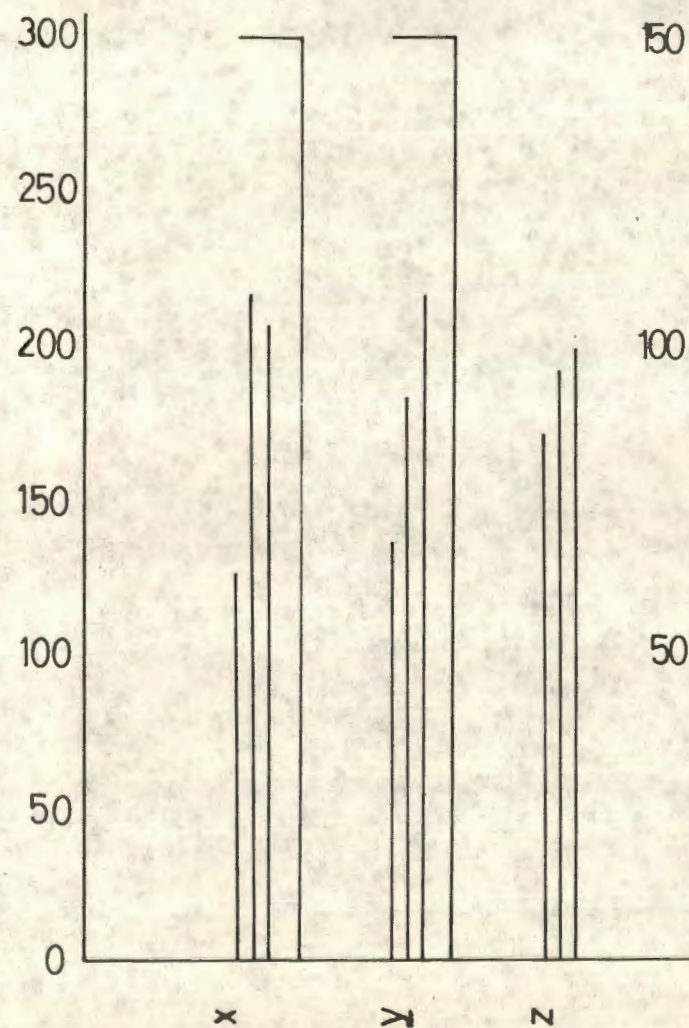
Die verskillende vetfraksies uitgedruk as mgm% het almal groot stygings getoon. Hoewel die toenames aanvanklik baie groot was, het die verskil tussen opeenvolgende bepalinge afgeneem. Dit moet waarskynlik ook aan 'n mate van aanpassing toegeskryf word.

Die verskillende fraksies wat onder bogenoemde sorteer, is die totale vetsure, totale cholesterol, cholesterolester, vry-cholesterol, trigliseriede, fosfolipiede en ook die cholesterol- tot fosfolipiedverhouding.

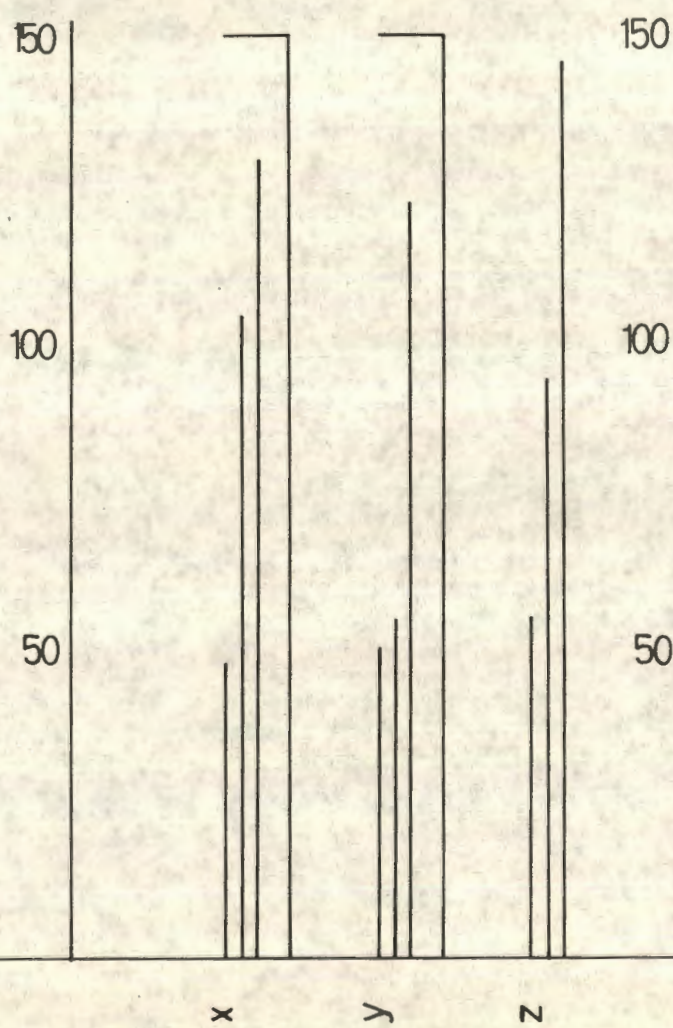
Daar was egter een uitsondering op die reël. Groep Z het met die trigliseriedfraksie 'n daling getoon in teenstelling met die ander groepe. Die veranderinge in al hierdie fraksies wat met viermaandelikse tussenposes waargeneem is, word in figure 10 en 11 teenoor bladsye 61 en 62 geïllustreer.

In figuur 9 op bladsy 44 word die cholesterol- tot fosfolipiedverhouding aange- toon. Vir al drie groepe proefdiere kan 'n merkbare toename in hierdie verhouding gesien word. Volgens White, Handler en Smith (1964)

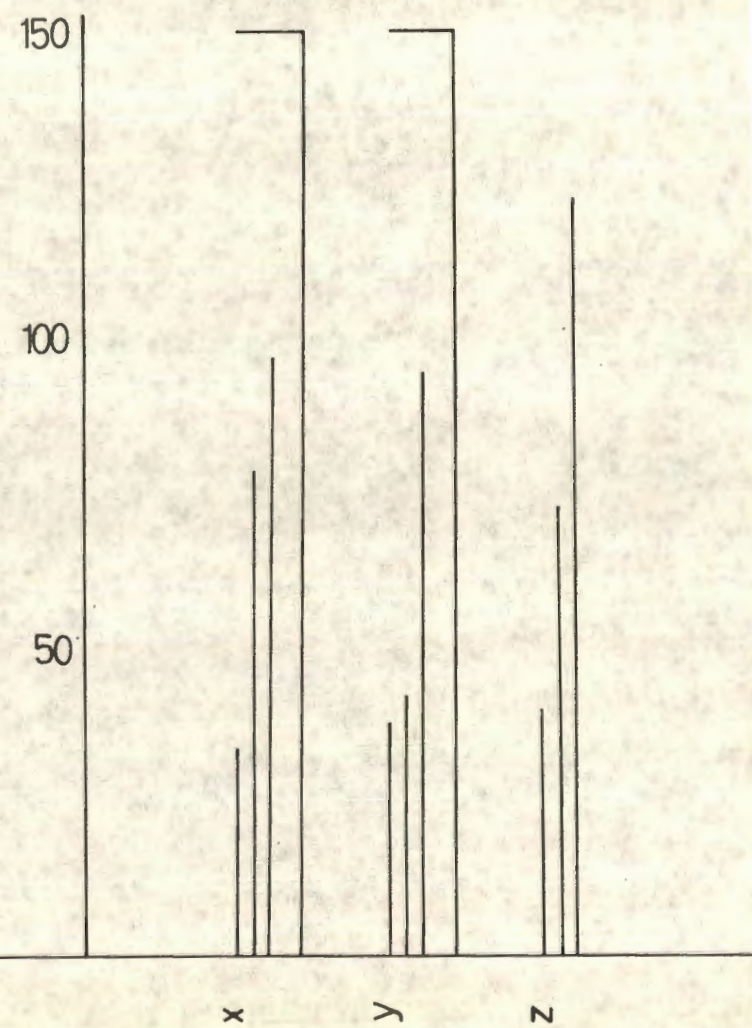
Totale Vetsure
(mgm%)



Totale Cholesterol
(mgm%)



Cholesterol-Ester
(mgm%)



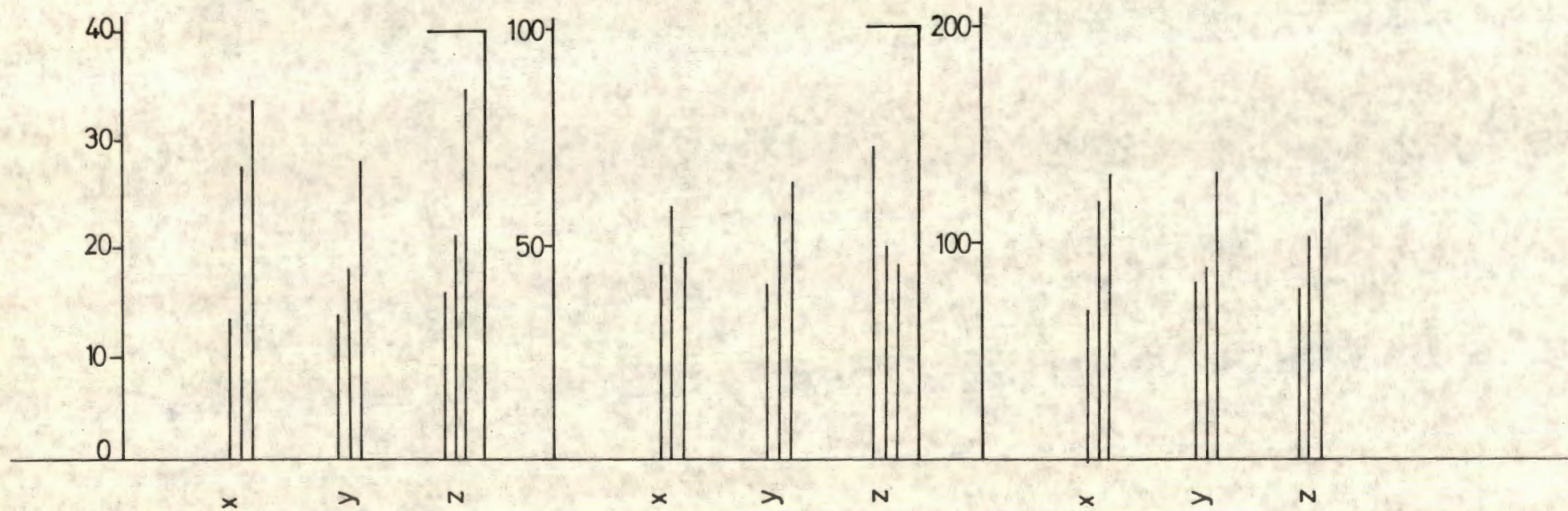
FIGUUR 10.

In figuur 10 word die viermaandelikse veranderinge van die totale-vetsure, totale-cholesterol en cholesterolester in mgm% van die drie groepe konyne aangetoon.

Vry-Cholesterol
(mgm %)

Trigli serieid
(mgm %)

Fosfolipied
(mgm %)



FIGUUR 11.

In hierdie figuur word die viermaandelikse veranderinge van vry-cholesterol, trigliseried en fosfolipied in mgm% van die verskillende groepe aangetoon.

(bladsy 478) word daar tydens ateroom-ontwikkeling, baie dikwels nie 'n merkwaardige cholesterolstyging in die plasma aangetref nie, maar 'n aansienlike styging in die cholesterol-tot fosfolipiedverhouding kom oor die algemeen voor. Hierdie resultate stem ooreen met die deur Oliver (1960) verkry.

VERGELYKING VAN INDIVIDUELE PROEFDIERE.

By die ondersoek na die veranderinge wat by die verskillende groepe proefdiere oor die onderskeie tydperke aangetref is, waarvan die gemiddelde waardes van die meetbare veranderlikes gebruik is en laasgenoemde viermaandeliks met mekaar vergelyk is, word hier 'n kort uiteensetting gegee van die veranderinge in die plasma-proteïene (soos in tabel I teenoor bladsy 35 uiteengesit), proteïen-gebonde-jodium en die lipogram by sommige van die proefdiere.

Die twee reekse wat in hierdie afdeling met mekaar vergelyk word, verteenwoordig 'n tussenpose van agt maande, dit wil sê die derde reeks verteenwoordig veranderinge wat agt maande na aanvang van die proefneming voorgekom het.

T A B E L II

PROTEÏEN-GEBONDE-JODIUM - μ gI/100 ml.

GROEP X

	<u>Eerste Reeks</u>	<u>Derde Reeks.</u>
X7	7.50	5.95
X8	7.51	4.21
X9	5.50	5.50
X11	6.10	6.39
X12	8.0	5.08

GROEP Y

	<u>Eerste Reeks</u>	<u>Derde Reeks.</u>
Y1	8.00	5.50
Y4	4.6	5.95
Y6	10.00	8.10
Y8	9.00	5.50
Y12	9.50	5.95

GROEP Z

	<u>Eerste Reeks</u>	<u>Derde Reeks.</u>
Z3	7.50	5.50
Z5	8.50	5.50
Z6	7.50	5.08
Z7	8.21	5.50
Z8	7.98	6.81

TABEL II.

Hierdie tabel toon die veranderinge van die proteïen-gebonde-jodium van die genoemde proefdiere oor 'n tydperk van agt maande vanaf die aanvang van die proef.

T A B E L III.

(i)

LIPOGRAM VAN INDIVIDUELE PROEFDIERE.

EERSTE REEKS - GROEP X

	Tot. Vets. mgm%	Tot. Chol. mgm%	Chol- ester mgm%	Vry Chol. mgm%	Trig. mgm%	Fos. mgm%	C:P verh.
X7	75	28.9	21.8	7.1	24.7	56	0.32
X8	134	60.5	44.6	15.9	42.4	91	0.67
X9	175	65.8	47.1	18.7	38.2	107	0.61
X11	131	85.1	56.3	28.8	34.1	77	1.11
X12	119	26.1	15.2	10.9	23.7	46	0.56

EERSTE REEKS - GROEP Y

Y1	128	42.6	32.1	10.5	51.4	98	0.43
Y4	85	28.6	24.1	4.5	20.4	55	0.46
Y6	97	17.1	12.6	4.5	27.3	53	0.33
Y8	123	38.9	31.7	7.2	21.8	78	0.50
Y12	142	83.4	64.9	18.5	33.7	59	1.42

EERSTE REEKS - GROEP Z

Z3	158	30.3	19.0	11.3	83.0	78	0.39
Z5	106	37.1	28.7	8.4	38.3	54	0.68
Z6	157	50.8	40.6	10.2	27.6	99	0.51
Z7	300	80.1	58.7	21.4	105.2	141	0.57
Z8	240	127.4	91.4	36.0	80.2	131	0.97

TABEL III/Vervl.

(ii)

LIPOGRAM VAN INDIVIDUELE PROEFDIERE.

DERDE REEKS - GROEP X

	Tot. Vets. mgm%	Tot. Chol. mgm%	Chol- ester mgm%	Vry Chol. mgm%	Trig. mgm%	Fos. mgm%	C:P verh.
X7	160	81.6	61.1	19.9	22.9	84.4	0.96
X8	123	82.0	61.6	20.4	31.4	97.1	0.84
X9	87	53.5	40.8	12.7	14.6	55.3	0.97
X11	180	207.5	151.1	56.4	45.4	191.7	1.08
X12	154	67.6	51.3	16.3	55.6	70.1	0.96
<u>DERDE REEKS - GROEP Y</u>							
Y1	208	69.0	57.7	11.3	84.6	119.4	1.06
Y4	118	61.2	46.4	14.8	34.9	83.7	0.73
Y6	172	78.6	61.0	17.6	55.9	98.1	0.80
Y8	264	132.6	101.5	31.1	51.7	159.5	0.83
Y12	181	95.0	74.6	20.4	66.1	99.0	0.96
<u>DERDE REEKS - GROEP Z</u>							
Z3	89	47.8	36.5	11.3	23.1	59.1	0.81
Z5	150	84.0	66.6	17.4	16.5	88.7	0.95
Z6	317	280.1	225.3	54.8	46.6	200.3	1.40
Z7	307	155.8	122.8	33.0	90.0	166.1	0.94
Z8	212	122.1	99.6	22.5	34.7	128.8	0.95

TABEL III

Hierdie tabel toon die veranderinge in die lipogram van vyf konyne uit elk van die drie groepe op 'n aterogene dieet.

'n Eerste reeks word getoon wat terselfdertyd die kontrolewaardes is, asook 'n derde reeks wat die veranderinge na 'n tydperk van agt maande op die patogeniese dieet voorstel.

(a) GROEP X:

(i) Konyn X7

Aangesien die plasmaproteïene nie aanvanklik in die proefneming ingesluit was nie, sal die kontrolegroep en die derde reeks nou met mekaar vergelyk word. Vir nr. X7 kan in tabel I op bladsy 38 'n daling in die albumienfraksie vanaf 'n kontrolewaarde van 596 mm^2 na 370 mm^2 bemerk word, terwyl die globulienfraksie as 'n geheel vanaf 'n kontrolewaarde van 383 mm^2 na 480 mm^2 styg.

In tabel III word die veranderinge wat in die lipogram van die betrokke konyne voorgekom het, weergegee.

Volgens Oliver (1960) en White, Handler en Smith (1964) is veranderinge in die plasma-cholesterol-konsentrasie, plasma-fosfolipiede en dus ook die cholesterol-fosfolipiedverhouding belangrike veranderlikes tydens ateroomontwikkeling. Die opvallende veranderinge wat in plasmalipiede van die betrokke konyn voorgekom het, blyk duidelik uit tabel III. Die aansienlike toename in C:P-verhouding vanaf 0.32 na 0.96 is veral opvallend.

In tabel II op bladsy 66 word die veranderinge van die eerste en derde reekse ten opsigte van die proteïen-gebonde-jodium uiteengesit.

In hierdie tabel kan in korrelasie met bogenoemde 'n duidelike daling in die proteïen-gebonde-jodium waargeneem word. Dit dui op 'n onderdrukking van die tiroïedfunksie.

(ii) Konyn X8

Dieselfde veranderinge kan vir nr. X8 bemerk word. Wat egter hier opvallend is wanneer tabelle I, II en III met mekaar vergelyk word, is dat die daling in die albumienfraksie van die plasmaproteïene nie so groot is as in die vorige geval nie, en dat die styging in die globuliene ook nie so opvallend hoog

is nie. Hiermee saam is die styging in die cholesterol- en fosfolipiedkonsentrasies nie so groot nie en die C:P-verhouding toon ook nie 'n baie groot toename nie.

Die proteïen-gebonde-jodium het egter van 7.51 mikrogram % na 4.21 mikrogram % afgeneem, wat dui op 'n aansienlike afname in tiroïedfunksie.

(iii) Konyn X9

Hierdie konyn het nie 'n baie groot daling in die albumienfraksie getoon nie, hoewel die globuliene (en veral α -globulien) aansienlik gestyg het.

Die totale cholesterol sowel as fosfolipiede het aanmerklik afgeneem. hoewel die C:P-verhouding, soos blyk uit tabel III, 'n merkbare styging ondergaan het.

Uit tabel II blyk dit duidelik dat die tiroïedfunksie, gemeet in terme van die proteïen-gebonde-jodium, opvallend konstant gebly het.

(iv) Konyn X11.

Vir nr. X11 is dit opvallend dat, soos blyk uit tabel I (tweede reeks), die albumienfraksie 'n styging bo die van die normale ondergaan het, terwyl die globuliene ook gestyg het.

In tabel III kan 'n opvallende hoë styging in die cholesterol- en fosfolipiedkonsentrasies bemerk word, met 'n gelyktydige effense daling in die C:P-verhouding.

Dit is hier opvallend dat die proteïen-gebonde-jodium 'n styging getoon het wat dui op 'n verbetering in die funksionele toestand van die tiroïed.

Dit wil voorkom of die albumienfraksie van die plasmaproteïene hier 'n korrelasie met die hoë konsentrasie lipiede in die plasma toon, terwyl die tiroïedaktiwiteit 'n mate van ooreenstemming met die bloedvetpatroon toon, geoordeel na die C:P-verhouding (vergelyk White, Handler en Smith 1964).

(v) Konyn X12

Hierdie konyn toon dieselfde tipe veranderinge soos die beskrywe vir konyn X7 hierbo.

(b) GROEP Y

(i) Konyn Y1

Dieselfde basiese veranderinge, soos in die voorafgaande gevalle beskrywe, word ook hier aangetref. Die globulienfraksie van die plasmaproteïene is hier egter ietwat laer as normaal.

(ii) Konyn Y4

Die lipogram skyn vir hierdie konyn dieselfde veranderinge tydens 'n patogeniese dieet as wat vir konyn X7 die geval is, te toon.

Dit is egter baie opvallend dat die proteïen-gebonde-jodium in hierdie geval 'n geringe styging toon, soos blyk uit tabel II. Dit dui op 'n verbetering in die funksionele toestand van die klier.

Geen serummonster was vir die uitvoering van proteïen-fraksionering deur middel van elektroforetiese skeiding beskikbaar nie.

(iii) Konyn Y6

Hierdie proefdier toon weereens dieselfde veranderinge soos vir konyn X7 hierbo beskrywe.

(iv) Konyn Y8

Hier word weer eens dieselfde basiese veranderinge bemerk. Daar was nie 'n elektroforetiese proteïenskeiding vir hierdie proefdier moontlik nie.

(v) Konyn Y12

Uit tabel III kan gesien word dat die lipiedfraksies 'n styging toon, hoewel die C:P-verhouding aansienlik laer is as in die eerste reeks. Hiermee saam kan 'n duidelike daling in die proteïen-gebonde-jodium uit tabel II waargeneem word.

Die plasmaproteïene, soos in tabel I op bladsy 38 weergegee, toon 'n lae albumien-konsentrasie en 'n opvallend lae globulienkonsentrasie.

Dit skyn dus weer eens of die plasmaproteïene hier 'n noue korrelasie met die plasmalipiede tydens 'n patogeniese dieet toon.

(c) GROEP Z

(i) Konyn Z3

Die veranderinge wat vir hierdie proefdier waargeneem kan word, toon weer eens die kenmerkende neigings. Geen plasmaproteïenontleding kon gemaak word nie.

(ii) Konyn Z5

Dieselfde opvallende veranderinge, soos beskryf vir konyn X7 word hier weer waargeneem.

(iii) Konyn Z6

Soos blyk uit tabel III op bladsy 66 kan in die lipogram van hierdie proefdier 'n baie opvallende styging in die plasmacholesterol, fosfolipiede en C:P-verhouding waargeneem word.

In samehang hiermee, soos in tabel II getoon, kom daar 'n merkbare afname in die tiroïed-funksie voor.

In tabel I (tweede reeks) kan 'n relatief hoë albumienfraksie waargeneem word. Die globulienfraksie is opvallend hoër as die normale veral α_2 - en β -globulien.

Dit blyk weer eens hieruit dat daar 'n noue verband tussen die plasmalipiede en die proteïen-gebonde-jodium aan die een kant en die plasmalipiede en plasmaproteïene aan die anderkant is, en ook die verskillende meetbare groothede onderling.

(iv) Konyn Z7

Hierdie proefdier toon 'n neiging tot spontane lipemie, soos uit tabel III blyk. Die verandering in die verskillende fraksies toon egter dieselfde neigings as in die vorige

gevalle. In tabel I kan egter gesien word dat daar 'n relatief laer globulienfraksie voorkom.

(vi) Konyn Z8

Dit is opvallend dat by hierdie proefdier daar 'n dalende neiging in die plasmalipiede te bespeur is, asook 'n daling in die C:P-verhouding. Soos uit tabel II blyk, het die tiroïedfunksie ook nie so 'n groot afname soos in die voorafgaande gevalle getoon nie.

Uit tabel I kan gesien word dat by hierdie proefdier 'n lae albumienfraksie aangetref word, terwyl die globuliene 'n hoë waarde toon, waaronder veral α_2 - en β -globulien.

Hieruit blyk weer eens die verband tussen die verskillende groothede.

GEVOLGTREKKINGS.

Uit die voorafgaande individuele vergelyking kan daar duidelik die afleiding gemaak word dat die veranderinge wat in die bloedvette voorkom en veral die plasmacholesterol, fosfolipiede en C:P-verhouding, waarvan laasgenoemde volgens White, Handler en Smith (1964) die belangrikste is, 'n baie noue korrelasie met die funksionele toestand van die tiroïed toon. Daar is egter ook 'n korrelasie tussen die plasmalipiede en die plasmaproteïene, soos blyk uit die voorafgaande beskrywing, naamlik 'n toestand van lipemie wat nou saamhang met 'n verhoging in die albumienfraksie van die plasmaproteïene aan die een kante 'n duidelike afname in die proteïen-gebonde-jodium aan die anderkant.

Daar is wel deeglik kennis geneem van die besware van verskeie navorsers teen die bepaling van proteïen-gebonde-jodium as 'n aanduiding van tiroïedfunksie. Dit was egter die enigste oetroubare beskikbare metode vir dié doel gewees en is dus deurgaans gebruik.

HOOFSTUK 7

GEVOLGTREKKINGS.

I. PLASMAPROTEÏENE.

Uit die bepaling van die plasma-proteïene van die proefdiere op 'n hoë vet-dieet, is die gevolgtrekking gemaak dat die plasmaproteïene basies dieselfde neiging toon as wat die geval tydens miokardiale infarksie en koronêre trombose is (vergelyk hoofstuk 5). Hieruit kan die afleiding dus gemaak word dat die eksperimentele opwekking van ateroom dieselfde veranderinge ten opsigte van die plasma-proteïene toon as wat die geval vir koronêre trombose is. Dit sou dus geregverdig wees om aan te neem dat, (1) afgesien van 'n beter histologiese ooreenkoms van die letsels in die konyn en mens wat tydens hierdie metode opgewek word, die plasma-proteïene ook dieselfde veranderinge as tydens die siekte self toon; (2) die konyn as proefdier, wat vir die doel gebruik is, as 'n goeie kriterium vir die eksperimentele ondersoek van die siekte kan dien. Na aanleiding van die voorafgaande kan dus gekonstateer word dat die analisering van die plasmaproteïene in samehang met die bloedpatroon as 'n belangrike diagnostiese metode by die vroegtydige diagnosering van hierdie siektetoestand kan dien.

Verskeie metaboliese meganismes in die proefdier word tydens eksperimentele aterosklerose versteur. Behalwe die bloedvetpatroon wat 'n aanduiding is van ernstige versteuring in die vetmetabolisme, is daar ook veranderinge in die plasmaproteïene waar te neem. Dit dui daarop dat proteïenmetabolisme nie normaal verloop nie.

II. PROTEÏEN-GEBONDE-JODIUM.

Uit die gegewens wat met die bepaling

van die proteïen-gebonde-jodium in die bloed van proefdiere op 'n hoë vetdieet verkry is (vergelyk hoofstuk 5), is die afleiding gemaak dat daar 'n duidelike onderdrukking van die tiroïedfunksie voorkom.

Aangesien die tiroïedfunksie tydens koronêre hartsiektes aansienlik onderdruk word, (vergelyk Miller en Jacobson 1959 en Menof 1967), is dit moontlik dat die bepaling van proteïen-gebonde-jodium in die plasma, moontlik as 'n belangrike diagnostiese metode vir die vroegetydige opsporing van ateroomontwikkeling kan dien.

Uit 'n individuele vergelyking wat gemaak is, blyk dit dat 'n toestand van lipemie nou saamhang met 'n verhoging van die albumien-fraksie van die plasmaproteïene aan die een kant en ook 'n duidelike afname van die proteïen-gebonde-jodium aan die anderkant.

Die reguleringsmeganismes probeer homeoastase handhaaf, maar die ingreep is so drasties dat die vermoë van een reguleringsmeganisme wat ondersoek is, naamlik tiroïedfunksie, waarskynlik oorskry word. Die onderdrukking van die tiroïedfunksie is 'n ernstige belemmering van die normale werking van die belangrike reguleringsmeganismes waardeur die oksidasietempo gewysig sou kon word.

Dit is duidelik dat hierdie bevindings op die komplekse aard van die probleem van ateriosklerose dui en dat die onderliggende meganismes verder ondersoek behoort te word.

OPSOMMING.

Die doel van hierdie studie was om vas te stel watter veranderinge plasmaproteïene en tiroïedfunksie vertoon tydens eksperimentele opwekking van teroom by proefdiere en hoe dit ooreenkom met verandering van hierdie bestanddele tydens die natuurlike ontstaan van die siekte by die mens.

Aan die proefdiere is 'n hoëvet-dieet gevoer en die plasmaproteïene is met behulp van elektroforetiese skeidingstegnieke met tussenposes van vier maande vergelyk (vergelyk hoofstuk 5). Die proteïen-gebonden-jodium van hierdie konyne is ook vier-maandeliks met mekaar vergelyk (vergelyk hoofstuk 5). Hiermee saam is die veranderinge in die lipogram oor dieselfde tydperke gekorreleer.

Uit die eksperimente wat uitgevoer is, is vasgestel dat die albumienfraksie van die plasmaproteïene tydens die eksperimentele opwekking van ateroos 'n dalende neiging getoon, terwyl die globuliene (veral α_2 - en β -globulien) 'n stygende neiging getoon het.

Die proteïen-gebonden-jodium het in hierdie eksperiment 'n dalende neiging getoon wat dui op 'n onderdrukking van die tiroïed-hormoon-sintese-meganisme.

'n Aantal van die proefdiere is individueel met mekaar vergelyk en dit het geblyk dat daar 'n noue verband bestaan tussen lipemie, 'n styging in die albumienfraksie van die plasmaproteïene en 'n afname in tiroïedfunksie. Hierdie veranderinge is geïnterpreteer in terme van versteurings van die metaboliese beheermeganismes van die liggaam.

Die afleiding is gemaak dat beide hierdie kriteria waardevol kan wees as diagnostiese metodes in die vroegtydige diagnosering van ateroosontwikkeling - ook in die mens.

SUMMARY.

The object of this study was to determine what changes the plasma proteins and thyroid function exhibit during experimental generation of atherosclerosis in experimental animals and how this corresponded with the measurable changes of these phenomena during the natural development of this disease in man.

Experimental animals were fed on a diet rich in fat and the plasma proteins were determined over periods of four months with the aid of electrophoresis (chapter 5). The protein bound iodine (P.B.I.) of the animals was also determined over periods of four months and compared (see chapter 5). Together with this the changes in the lipogram over the same periods were also correlated.

From the experiments which were conducted, it was established that the albumin fraction of the plasma proteins showed a drop during the experimental generation of atherosclerosis while the globulins (especially α_2 - and β globulin) showed a rising tendency.

In this experiment the P.B.I. showed a falling tendency which implies that the thyroid hormone synthesis mechanism was depressed.

The blood pattern changes in a few experimental animals were compared with each other. It was apparent that there was a close relationship between lipaemia, an increase in the albumin fraction of the plasma proteins on the one hand and a decrease in thyroid function on the other. These changes were interpreted in terms of disturbances of the metabolic regulating mechanisms of the body.

It was concluded that both these criteria could be useful in the early diagnosis of the development of atherosclerosis - also in man.

VERWYSINGS.

- Albert, R.F. Quantitation of plasma proteins on cellulose acetate strips.
Clin. Chim. Acta 4: 627 - 38, Sept. 1959.
- Albrink, M.J. Usefulness of serum lipids in the prediction and treatment of coronary disease. Part one and two.
Conn. Med. 24: 27 - 30, January 1960.
- Altschul, R. Selected studies on arteriosclerosis.
Charles C. Thomas: Springfield, 1950.
- Ambs, E. Separation and production of blood protein fractions with the help of high voltage electrophoresis.
Med. Welt. 17: 897 - 900, 23 (Ger.)
23 April 1960.
- Anitschkow, N. Arteriosclerosis. A survey of the problem.
MacMillan: New York 1933.
- Ansell & Hawthorne. Phospholipids.
Elsevier Publishing Co: Amsterdam, 1964.
- Ansell, G.B., Hawthorne, J.N. Phospholipids - chemistry, metabolism and function.
(B.B.A. Library) Vol. 3
Elsevier Publishing Co: Amsterdam, 1964.
- Antonis, A. Bersohn, I. Serum triglyceride levels in South African Europeans and Bantu and in ischemic heart disease.
Lancet 1: 998 - 1002, 7 May 1960.
- Barnes, B.O. Prophylaxis of ischemic heart disease by thyroid therapy.
Lancet 2: 149 - 52, 22 August 1959.
- Baumann (1896)
(Aangehaal deur Brink 1957)
- Böttcher, C.J. & Van Gent, C.M. Changes in the composition of phospholipids and of phospholipid fatty acids associated with atherosclerosis in the human aortic wall.
J. Atherosclerosis Res. 1: 36, 1961.
- Bowyer, D.E., Howard, A.N., Gresham, G.A.
Lipid synthesis in perfused normal and atherosclerotic rabbit aortas.
The Bioch. J. 103 No. 2: 54 p.
May 1967.

- Boyd, G.S., Oliver, M.F. Thyroid hormones and plasma lipids.
Brit. Med. Bull. 16: 138 - 42, May 1960.
- Brink, H.E. Menslike Fisiologie Deel II.
Tweede hersiene uitgawe.
Die Universiteits-Uitgewers en -Boekhandelaars, Stellenbosch/Grahamstad, 1957.
- Bronsky, D.
Am. J. Med. Sci.: 244 - 54, 1962.
(Aangehaal uit Ind. Med. Junie 1962)
- Buck, R.C., & Rossiter, R.J.
A.M.A. Arch. Pathol.: 51, 224, 1951.
(Aangehaal uit Ind. Med. Desember 1951)
- Carlton, H.M. & Short, R.H.D. Shafer's essentials of Histology sixteenth edition (new impression.)
Longmans: London 1961.
- Cecil & Loeb. Medicine. Ninth edition.
Saunders Company: Philadelphia, London, 1956.
- Constantinides, P. Experimental Atherosclerosis.
Elsevier Publishing Company: Amsterdam, 1965.
- Denis, P.S.
Bréchet, jeune: Paris, 1838.
(Aangehaal deur Sandor 1965)
- Donzelot, E., Kaufmann, H. & De Mende, S.
Presse med.: 57, 701, 1949.
(Aangehaal uit Biol. Abstracts, Vol. 23, 1949)
- Diaconow, C. & Strecker, A.
Ann. Chem. Pharm.: 148, 77, 1868.
(Aangehaal deur Ansell & Hawthorne 1964)
- Anselme, J. & Creyssel, R.
J. méd. Lyon: 36, 843, 1953.
(Aangehaal uit Biol. Abstracts, Vol. 27 1953)
- Friedman, M. Some local factors effecting irridic lipid infiltration in hypercholesteremic rabbits.
Amer. J. Physiol. 197: 842 - 6, 1960.

- Fuller, C.H., Sommers, S.C. The thyroid status
in relation to arteriosclerotic disease.
B.M.Q.10: 105 - 7, December 1959.
- Gley (1891)
(Aangehaal deur Brink 1957)
- Gobley, M.
J. Pharm. Chim: Paris, 9(series 3)
1, 81, 161. 1846
J. Pharm. Chim: Paris, 11 (series 3)
409, 12. 1847. (series 3) 1, 1847
(Aangehaal deur Ansell en Hawthorne,
1964)
- Greep, R.O. Histology. Second edition.
McGraw-Hill Book Company: New York,
London, Sydney, Toronto, 1965.
- Gresham & Howard. Atherosclerosis produced by
semisynthetic diet with no added
cholesterol.
Arch. of Path. 74: 1 - 5, July 1962.
- Gull, W. On a cretinoid state supervening in
adult life in women.
Tr. Clin. Soc. 7: 180, 1873.
- Hammersten, O.
Ergebn. Physiol. I: 330, 1902.
(Aangehaal deur Sandor 1965)
- Hammond, J.D., Ross, R.S. The proteins of serum
and oedema fluid in heart failure studied
by paper electrophoresis.
Clin. Sci. 19: 119 - 31, 1960.
- Hardy, W.B.
J. Physiol. London, 24, 158, 1899
(Aangehaal deur Sandor 1965)
- Harrington, C.R. & Barger, G. Chemistry of thyrozone
III. Constitution and synthesis of
thyrozone.
Biochem. J. 21: 169, 1927.
- Heidelberger, M. & Kendall, F.E.
J. Exp. Med: 50, 809, 1929. 55, 555,
1932. 59, 513, 1934. 62, 467, 697,
1935.
(Aangehaal deur Sandor 1965)
- Hill, P.B., & Holman, R.L.
Amer. J. Clin. Nutr. 6: 1957.

- Hirschfeld, J. Individual precipitation patterns of normal rabbit sera. A preliminary report.
Acta. Path. Microbiol. Scand. 46: 229 - 38, 1959.
- Holman, R.T. The lipids in relation to atherosclerosis.
Amer. J. Clin. Nutr. 8: 95 - 103, January - February, 1960.
- Horsley (1886)
(Aangehaal deur Brink 1957)
- Ingbar, S.H. The interaction of the thyroid hormones with the proteins of human plasma.
Ann. NY Acad. Sci. 86: 440 - 53.
23 April 1960.
- Insull, W.J. Cholesterol, trigliseride and Phospholipid content of intima, media and atherosclerotic fatty streak in human toracic aorta.
J. Clin. Invest. 45: 513, 23 April 1966.
- Jevons, S. Glover, J. Phospholipids in prealbumin fraction of human serum.
The Bioch. J. 103 No. 2: 30 p. May 1967.
- Jones, R.J. Cohen, L., Corbus, H. The serum lipid pattern in hyperthyroidism, hypothyroidism and coronary atherosclerosis.
Ann. NY Acad. Sci. 72: 980 - 8, 16 June 1959.
- Kendall, E.C. The isolation in crystalline form of the compound containing iodine which occurs in the thyroid: Its chemical nature and physiological activity.
J. Biol. Chem. 20: 501, 1915.
- Klein, P.D. Dietary fat and plasma cholesterol.
Ann. J. Clin. Nutr. 8: 104 - 111 February 1960.
- Kohn, Feinberg. Instrument application.
Nr. 11: 1965.
- Kummerow. A.
Amer. J. Clin. Nutr. 8: 1960.
(Aangehaal uit Ind. Med. Aug 1960)

- Kurland, G.S. Relation of thyroid state to myocardial catecholamine concentration.
Amer. J. Physiol. 205: 1270 - 4
December 1963.
- Landsteiner, K. en Pauli W.
Wien. med. Wochschr. 58, 1010, 1908.
(Aangehaal deur Sandor 1965)
- Leffler, R.J. An evaluation of coronary artery disease with paper electrophoresis.
J. Fenn. Med. Ass. 52: 404 - 7,
October 1959.
- Lewis, L.A., & Page, L.H.
J. Exp. Med. 86: 185, 1947.
(Aangehaal uit Biol. Abstracts Vol. 21 1947)
- Luddy, F.E., Barford, R.A., and Riemenschneider R.W.
Fatty acid composition of component lipids from human plasma and atheromas.
J. Biol. Chem. 232: 843, 1958.
- Lugovay, J.K. Prevention of cross-contamination in the dry-ash method for P.B.I.
A note.
Clin. Chem. 5: 445, October 1959.
- Macgregor, A.G. Discussion on the diagnosis of thyroid disease: The use of radioactive iodine and serum protein bound iodine determinations.
Proc. Roy. Soc. Med. 52: 525 - 8
July 1959.
- Magnus-Levy, A. Ueber den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluss der Thyriodeasowie unter verschiedenen pathologischen Zuständen.
Berl. klin. Wochschr. 32: 650, 1895.
- Mathieu, L.
Semaine Heb. 31B: 178, 1955.
(Aangehaal uit Chem. Abstracts Vol. 49 1955)
- McMillan, G.C., Weigensberg, E.I., Ritchie, A.C.
Effect of dietary fats in rabbits fed cholesterol.
Severity of atherosclerosis in rabbits fed highly saturated and unsaturated

- Mendez, J., Scrimshaw, N.S., Abrams, M.D., Forman, E.N.
Serum lipids and P.B.I. levels of
Guatemalan pregnant women from two
different socio-economic groups.
Amer. J. Obstet. Gynec. 80: 114 - 8
July 1960.
- Menof, P. High blood fats and thyroid insufficiency.
S.A. tydskrif vir Geneeskunde 41:
555 - 558, Junie 1967.
- Michaelis, L.
Biochem. Z.: 19, 181, 1909.
(Aangehaal deur Sandor 1965)
- Mieny, C.J. Ateroom in die konyn - 'n vergelyking
met die siekte in die mens.
Geneeskunde Vol. 9 nr. 4: 81 - 6
29 April 1967.
- Miller, W.N., Jacobsen, L.E. Alterations of thyroid
function in severe heart disease, as
measured by I¹³¹ techniques.
J. Clin. Endocr. 19: 949 - 52, August,
1959.
- Murray (1891)
(Aangehaal deur Brink 1957)
- Myasnikov, A.L., Myasnikov, L.A. & Zaitzev, V.F.
The influence of thyroid hormones on
cholesterol metabolism in experimental
atherosclerosis in rabbits.
J. Atheroscler. Res. 3: 295 - 300,
1963.
- Oliver, M.F. Plasma lipids and atherosclerosis.
Proc. Roy. Soc. Med. 53: 15 - 8,
January 1960.
- Ord, W.M. On myxedema, a term proposed to be applied
to an essential condition in the
"Cretinoid" affection occasionally
observed in middle aged women.
Med. Chir. Tr. 61: 57, 1878.
- Page, I.H., Lewis, L.A. Lipoproteins, cholesterol
and serum proteins as predictors of
myocardial infarction.
Circulation 20: 1011 - 27, December
1959.
- Panum, P.

Pauli, W.

Beitr. Chem. Physiol. Pathol: 7, 531,
1906.

(Aangehaal deur Sandor 1965)

Picton, H. en Linder, S.E.

J. Chem. Soc: 61, 148, 1892.

71, 568, 1897.

(Aangehaal deur Sandor 1965)

Robbins, J., Rall, J.E. Proteins associated with
the thyroid hormones.

Physiol. Rev. 40: 415 - 89, July 1960.

Sandor, G. Serum proteins in health and disease.

Chapman & Hall: June 1965.

Schiff (1884)

(Aangehaal deur Brink 1957)

Schwenk, E. Stevens, D.F., Altschul, R.

Experiments on cholesterol atherosclerosis
in rabbits.

Soc. Exp. Biol. Med. Proc. 102:

42, 1959.

Shedlovsky, T. & Scudder, J. A comparison of
erythrocyte sedimentation rates and
electrophoretic patterns of normal and
pathological human blood.

J. Exp. Med: 75, 119, 1942.

Smith, E.B.

Biochem. J. 73: 34, 1959.

(Aangehaal uit Ind. Med. Junie 1959)

Soerensen, S.P.L.

Compt. red. Trav. Lab: Carlsberg 1915.

(Aangehaal deur Sandor 1965)

Spalter, H.F. Abnormal serum proteins and retinal
rein thrombosis.

AMA Arch. Ophthal. 62: 868 - 81,

November 1959.

Svedberg & Lewis, N.,

J. Am. Chem. Soc: 50, 525, 1928.

(Aangehaal deur Sandor 1965)

Swell, L. Dynamic aspects of cholesterol ester
metabolism in rabbits with atherosclerosis.

J. Nutr. 81: 263 - 70, November 1963.

Tessellius, A.

Nova Acta Regiae Soc. Sci. upsaliensis,

4th series 7. No 4 1930

- Thudichum, J.L.W. Researches on the chemical constitution of the brain.
Eyre and Spottiswood: London, 1974.
(Ansell en Hawthorne p. 10, 1964)
- Tizanni, G. & Catanni, G.
Sentr. Bakteriöl. Parasitenk. I. II:
325, 1892.
(Aangehaal deur Sandor 1965)
- Toupin, C. Electrophoretic and enzymatic studies in myocardial infarct.
Canad. J. Med. Techn. 22: (Fr.) 33 - 43,
June 1960
- Van Handel, E. Zilversemit, D.B. Comparisons of atherogenesis in rabbits fed liquid oil, hydrogenated oil, wheat germ and sucrose.
J. Nutr. 69: 202 - 8, October 1959.
- Van Zyl, A. Thyroid function in the rat in relation to bile cholesterol, lipid phosphorus, cholic acid and deoxycholic acid in recirculation.
S. Afr. J. Med. Sci. 24: 125 - 39,
December 1959.
- Varley, H. Practical clinical biochemistry 3rd ed.
William Heinemann Medical Books Ltd:
London, 1963.
- Vauquelin, L.N.
Ann. Mus. Hist. Nat. 18, 212. 1811
(Aangehaal deur Ansell en Hawthorne 1964)
- White, Handler and Smith. Principles of Biochemistry
3rd edition.
McGraw-Hill Book Company: New York,
Toronto, London 1959.
- Wilkinson, A.W.
Lancet 1: 315, 1951.
Thoughts on the thyroid.
Lancet 2: 192 - 3, 23 July 1960
Further studies of cholesterol, fats and fatty acids.
Nutr. Rev. 18: 146 - 7, May 1960.
Nutrition and lipogenesis.
Nutr. Rev. 17: 316 - 8, October 1959.
Coronary heart disease and dietary habits.

Diet and cholesterolemia in the rat.
Nutr. Rev. 18: 21 - 3, January 1960.
The reduction of serum lipo-protein
and cholesterol by L-thyrosine,
Nutr. Rev. 17: 303 - 4, October 1959.
