

HEMODINAMIESE VERANDERINGE TYDENS HARTGLIKOSIED
VERGIFTIGING BY SKAPE MET SPESIALE VERWYSING
NA EPOKISCILLIROSIDIE

deur

SAMUEL ORTON BECKER

Verhandeling ingedien ter gedeeltelike nakoming
van die vereistes vir die graad
Magister Scientiae (Fisiologie)

aan die

POTCHEFSTROOMSE UNIVERSITEIT
VIR
CHRISTELIKE HOËR ONDERWYS

Potchefstroom
November 1977

AFKORTINGS GEBRUIK

DUF - Doppler-Ultrasoniese Vloeimeter

E.K.G. - Elektrokardiogram

ES. - 1 α , 2 α - epoksiscillirosidien

INHOUD

INLEIDING

HOOFSTUK I

	Literatuuroorsig	7
1.1	Chemiese struktuur van hartglikosiede... ..	7
1.2	1 α , 2 α -Epoksiscillirosidien.	8
1.3	Fisiologiese effekte	12
1.3.1	Inotrope effek..	12
1.3.2	Elektrofisiologiese effekte	20
1.3.2.1	Kronotrope effekte	20
1.3.2.2	Prikkelbaarheid.	21
1.3.2.3	Otomatisiteit..	21
1.3.2.4	Refraktêre Periode	22
1.3.2.5	Geleidingsnelheid	23
1.3.3	Perifere bloedvate	24
1.3.4	Neurologiese effekte	25
1.3.4.1	Otonome senuwees	26
1.3.4.2	Sensitisering van Baroreseptore	34
1.3.4.3	Sentrale senuweestelsel	38
1.3.5	Sellulêre effekte... ..	40
1.3.6	Sensitiwiteitsverskille.	47
1.3.7	Diuretiese effekte	50

1.3.8	Effek op spysvertering	51
1.4	Absorpsie van hartglikosiede..	52
1.5	Metabolisme en uitskeiding van hartgliko- siede..	53
1.6	Die ontwikkeling van teëliggaampies... ..	54

HOOFSTUK II

	Metode	57
2.1	Proefdiere	57
2.2	Apparaat	57
2.3	Inplanting van vloeiopnemer	58
2.4	Eksperimentele metode.	63

HOOFSTUK III

	Bespreking van resultate	65
3.1	Hartfrekwensie	65
3.2	E.K.G.-veranderings... ..	68
3.2.1	AV-geleiding..	68
3.2.2	QRS-golf..	75
3.2.3	T-golf	81
3.2.4	P-golf	84
3.3	Vloeikurwe veranderings	86

3.4	Respirasie	103
3.5	Senuwee-effekte... ..	105
3.6	Effek van verskillende dosisse 1 α , 2 α -Epok- siscillirosidien op skape... ..	105
3.7	Nadoodse ondersoeke... ..	108

HOOFSTUK IV

4.1	Gevolgtrekking	110
	Opsomming.	117
	Summary... ..	119
	Bedankings	121
	Literatuurverwysings	123

INLEIDING

Hartglikosiede is al meer as 200 jaar aan die mensdom bekend. Ten spyte van intensiewe studie die afgelope 40 jaar is die presiese aksies van hierdie glikosiede nog nie bo enige twyfel opgeklaar nie.

Die hoofbron van digitalis-glikosiede is *Digitalis purpurea* („purple foxglove“) en *Digitalis lanata* („wooly foxglove“). Die blare en sade van hierdie plante word gewoonlik in die vervaardiging van digitalis gebruik.

Hierdie glikosiede het effekte op hoofsaaklik drie sisteme van die liggaam, naamlik die senuweestelsel, spysverteringstelsel en kardiovaskulêrestelsel. Weens hierdie middels se sterk inotropiese op die miokard, word hulle meestal gebruik vir die behandeling van kongestiewe hartversaking. Dit vorm vandag een van die belangrikste hartstimuleermiddels in die geneeskunde.

Weens die algemene gebruik daarvan kom gevalle van vergiftiging in mense ook dikwels voor.

In die V.S.A. gebruik ongeveer 400,000 pasiente daaglik digitalis. Dit is bepaal dat 15% van hierdie pasiente wat digitalis gereeld gebruik, en opgeneem word in hospitale, toksiese simptome toon. Die probleem is so ernstig dat indien die toksiese tekens nie herken en behandel word nie, sal 40% van die pasiente gedurende dieselfde hospitalisasieperiode sterf.

Dit is ongelukkig nie altyd maklik om te bepaal of 'n pasient wel aan digitalisvergiftiging ly nie. Daar bestaan nog geen

enkele spesifieke sensitiewe toets vir digitalis-vergiftiging nie. Verskeie hulpmiddels kan egter gebruik word om die regte diagnose te maak. Byvoorbeeld Elektrokardiogram-registrasies, bepaling van plasma-digitaliskonsentrasie, bepaling van kalsium en kaliumioonkonsentrasies in speeksel, berekening van die totale gestoorde digitalis in die liggaam, die onttrekking van digitalis en die observasie van kardiaale aritmie.

Daar bestaan egter baie faktore wat die diagnose kan bemoeilik. Sekere siektetoestande kan soortgelyke simptome as digitalis-vergiftiging veroorsaak, byvoorbeeld miokardiale infarksie.

Ander faktore wat die probleem meer kan kompliseer is dat pasiënte onder verskillende omstandighede meer gevoelig kan word vir digitalis, byvoorbeeld tydens nierversaking, hipokalamie en hipotiroïdisme. Wanneer 'n pasiënt digitalis oor 'n tydperk van jare moet gebruik, kan ander faktore ontstaan, byvoorbeeld nierversaking wat hom meer gevoelig maak vir 'n spesifieke dosis digitalis. 'n Dosis wat dus jare lank korrek was, word nou 'n oordosis en vergiftiging ontstaan.

Persone wat baie vet is mag maklik 'n toksiese dosis digitalis inneem indien die dosis slegs op liggaamsmassa bereken is en nie op vetvrye liggaamsmassa nie.

Ouderdom speel ook 'n belangrike rol. Jong mense is minder vatbaar vir vergiftiging as ou mense deur 'n spesifieke dosis digitalis.

'n Oormaat digitalis mag ook per ongeluk ingeneem word, soos in die welbekende geval in Veenendaal. Die digitalis-tablette

is foutief vervaardig en 179 pasiente wat van hierdie tablette gebruik het, het toksiese simptome ontwikkel. Hierdie geval is volledig beskryf deur Lely & Van Enter (1970).

'n Toksiese dosis digitalis mag ook met opset ingeneem word in gevalle van selfmoord of poging tot selfmoord. Smith & Willerson (1971) het vyf bevestigde gevalle volledig beskryf.

Dit is dus baie duidelik dat digitalisvergiftiging by mense 'n komplekse en ingewikkelde probleem is.

By diere is die gebruik van digitalis egter baie meer beperk. Dit word slegs oor lang tydperke by honde in gevalle van kroniese hartversaking gebruik. By perde en beeste word dit meestal slegs in gevalle van gevorderde Babesiose en Anaplasmose as hartstimulant gebruik.

Waar hartglikosiedvergiftiging egter 'n baie groot en wesenlike gevaar is, is by die inneem van gifplante wat hierdie glikosiede bevat. Hierdie gifplante veroorsaak jaarliks 'n belangrike vergiftigingsindroom onder veeverliese in Suid-Afrika.

Hartglikosiede is die belangrikste giftige bestanddeel van hoofsaaklik 3 groepe gifplante:

Die *Iridaceae* waaronder die verskillende tipes tulp ressorteer. Veral *Moreae*- en *Homeria*- spesies. Steyn (1949).

Die *Liliaceae* waaronder die verskillende tipes Slangkop ressorteer, veral die *Urginea*-spesies. Steyn (1949).

Die *Grassulaceae* waaronder die plakkies ressorteer. Veral *Cotyledon* spesies. Naude & Schultz (1975).

Daar is egter nog 'n groot aantal ander plante wat 'n digitallisagtige vergiftigingsindroom kan veroorsaak, byvoorbeeld *Acokanthera*-spesies, *Thevetia nerifolia*, *Nerium oleander*, *Asclepias*-spesies, *Cestrum*, *Melianthus comosus*, e.a.

Verskeie van hierdie plante kan onder gewone praktiese boerderytoestande ernstige veeverliese tot gevolg hê. Veral beeste en soms skape word dikwels aangetas. Vergiftiging van hierdie herkouers vind gewoonlik plaas onder abnormale omstandighede soos wanneer diere baie honger is tydens droogtes. Dit kom ook dikwels voor as diere oor lang afstande aangejaag word of by diere wat in 'n weikamp of gebied geplaas word waaraan hulle nie gewoon is nie. Diere wat op stal staan kan ook die vergiftiging opdoen deur die vreet van byvoorbeeld droë lusern wat besmet is met tulpblare. Die droë plantmateriaal is net so giftig as die groen materiaal, volgens Steyn (1949).

By diere is die simptome basies dieselfde as by mense. Die spysverteringskanaal word aangetas en rumenstase en diarree ontstaan. Verstopping kan ook soms voorkom, veral met *Hemeria glauca*-vergiftiging. Die kardiovaskulêre stelsel vertoon aanvanklik 'n stadiger hartritme, maar 'n sterker polsdruk. Kardiale aritmie met AV-blok, AV-disosiasie, ventrikulêre tagikardie wat oorgaan in terminale ventrikulêre-fibrilasie is algemene simptome. Tulpvergiftiging veroorsaak ook baie sterk senuweesimptome bestaande uit ataksia, parese en algemene spierswakheid wat progressief vererger tot paralise.

Weens die algemene voorkoms van hierdie siektesindroom word dit dikwels van die vearts verwag om sulke diere te behandel. Behandelings wat toegepas word is hoofsaaklik na aanleiding van behandelingsmetodes by die mens met digitalisvergiftiging.

Die belangrikste aktiewe gifstof in *Hemeria glauca* (Nataalse geeltulp) is $1\alpha, 2\alpha$ -Epoksiscillirosidien en is deur Naude en Potgieter (1966) geïsoleer en geïdentifiseer. Behalwe die ES is daar ook nog ander minder belangrike gifstowwe aanwesig in *Hemeria glauca*.

Die doel van hierdie studie was om die hemodinamiese veranderinge na die toediening van die geïsoleerde gifstof waar te neem. Om inligting oor die verandering in kardiaal kontraktiliteit te verkry, is gebruik gemaak van kardiovaskulêre metodes wat vloei-snelheid en vloeiversnelling kan bepaal.

Die eerste afgeleide van die vloeisnelheid wat elektronies bepaal is, gee 'n goeie aanduiding van die versnelling van die bloed in die aorta. Dit dui dus op die krag en snelheid van die kardiaal kontraksie en gee gevolglik 'n indikatie van die kontraktiliteit van die ventrikels.

Deur die bloedvloei en EKG te korreleer kan geleidingsafwykings en sellulêre effekte van die gifstof waargeneem word. Aangesien daar baie min literatuur bestaan oor die presiese invloed van hierdie aglikon, is 'n intensiewe studie van die fisiologiese effekte van hartglikosiede in die algemeen gemaak. Uit hierdie studie is dan gepoog om die fisiologiese effekte van ES te verklaar.

Eers wanneer die Fisiologie van 'n gifstof behoorlik verstaan word, kan daar na doeltreffende behandelingsmetodes gesoek word.

HOOFSTUK I

LITERATUUROORSIG

1.1 Chemiese struktuur van hartglikosiede

Glikosiede varieer aansienlik wat hulle chemiese samestellings betref. Na ensiem- of suurhidrolise produseer hulle egter almal 'n suiker en 'n stof bekend as 'n genien of 'n aglikon. Die aglikon mag 'n alkaloid 'n tannien of 'n stof met 'n onbekende struktuur wees. Laasgenoemde is bekend as 'n neutrale komponent. Sommige glikosiede produseer hidrosiaansuur na ensiemhidrolise en word 'n sianogenetiese glikosied genoem. Ander glikosiede het 'n spesifieke effek op die hart en word hartglikosiede genoem. Aangesien die studie oor hartglikosiede de handel sal slegs laasgenoemde verder oorweeg word.

Farmakologies lê die hoofaktiwiteit van die glikosied in die genien- of aglikongedeelte. Alhoewel die aglikon verantwoordelik is vir die karakteristieke aksie van die spesifieke glikosied en die suiker geen spesifieke farmakologiese aksie het nie, is hulle kombinasie as glikosied baie meer aktief. Tamm, (1963) bepaal dat daar 'n sinergistiese werking tussen die twee is. Die suiker verhoog die oplosbaarheid van die aglikon en sy vermoë om 'n sel binne te dring.

Volgens Tamm (1963) besit die aglikon alleen nie die vermoë om aan hartspier te bind nie. Die effek van die aglikon alleen sal dus van korte duur wees. Die spesifieke affiniteit vir die hartspier word alleen verkry deur binding met een of meer suikers. Die kardio-aktiewe aglikone is lede van 'n

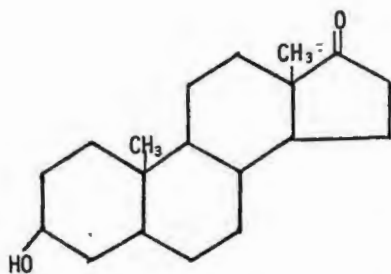
groot familie steroïde. Hulle het strukturele eienskappe wat hulle chemiese en fisiologies onderskei van ander steroïde-groepe soos geslagshormone en adrenokortikale hormone. Sien figuur 1.1. Struktureel het digitalisglikosied 'n steroïdevorm met 'n laktoonring by koolstof 17 en die suiker is aangeheg by koolstof 3 deur die OH-groep. Sien figuur 1.2.

Die aglikone kan in twee hoofgroepe verdeel word: Die kardenoliede groep wat 23 koolstofatome en 'n vyfledige enkelversadigde laktoonring het en die bufadienoliede wat 24 koolstofatome het met 'n sesledige dubbelonversadigde laktoonring. Digitoksigenin en bufalinen kan beskou word as die eenvoudigste voorbeeld van elk van die twee groepe. Sien figuur 1.3. Hulle bevat die minimum strukturele vereistes vir 'n kardiotoniese effek. Dit bestaan uit 'n cis-trans-cis-fusie van die A en B, B en C, C en D-ringe respektiewelik. Hidroksielgroepe kom voor by koolstof 3 en 14 en by koolstof 17 is 'n sikliese laktoonring aangeheg.

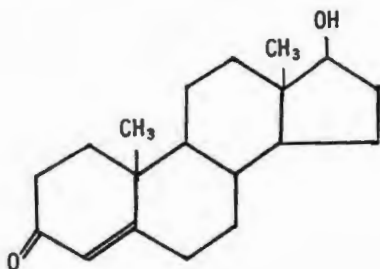
1.2 1 α , 2 α -epoksiscillirosidien

1 α , 2 α -epoksiscillirosidien is 'n bufadenoliede aglikon wat tersame met ander minder belangrike toksiese stowwe uit *Hemeria glauca* geïsoleer is. Naude & Potgieter (1966) wat die isolasie gedoen het, het ook die LD 50 vir marmotte en muise bepaal. Hulle het gevind dat, ten spyte van die feit dat dit een van die digitalis-groepverbindings is dit 'n sterker aksie op die senuweestelsel as op die hart het. Verder het dit ook geblyk om 'n baie kragtige lokale verdowingsmiddel te wees.

Pretorius e.a. (1969) en Pretorius & Naude (ongepubliseerde



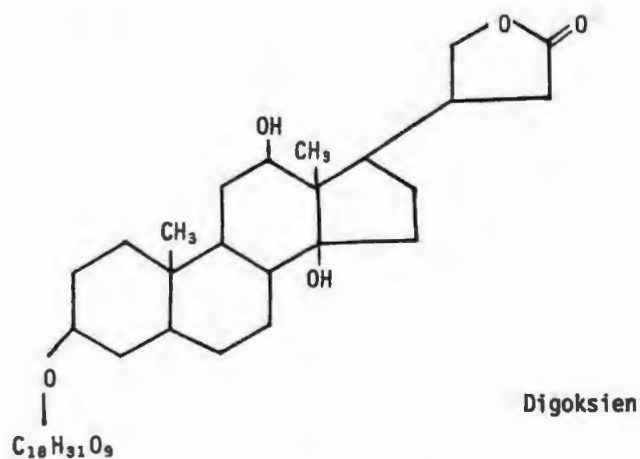
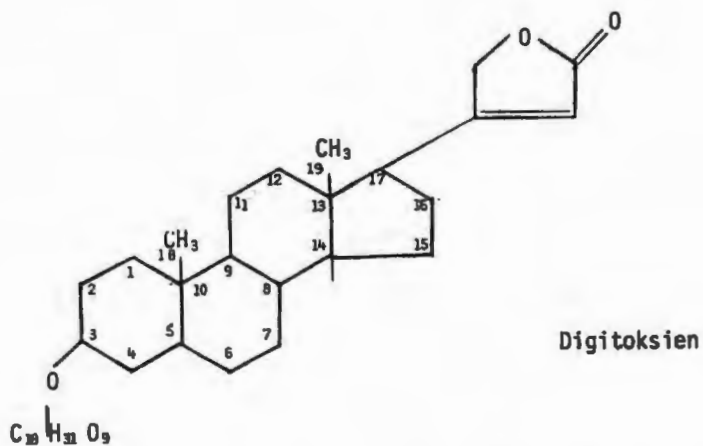
Androsteron



Testosteron

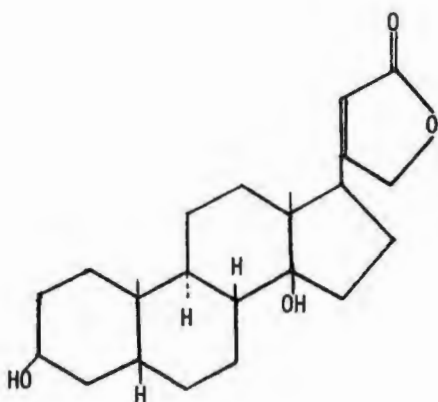
FIGUUR 1.1

STRUKTUURFORMULES VAN GESLAGSHORMONE EN ADRENOKORTIKALE=
HORMONE

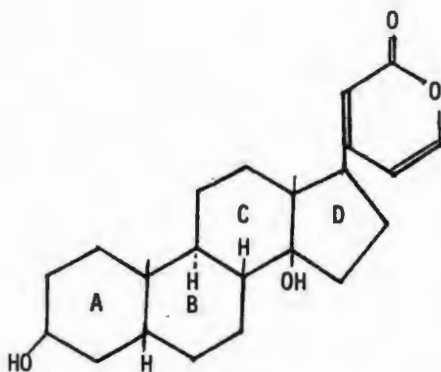


FIGUUR 1.2

STRUKTUURFORMULES VAN DIGITALIS-GLIKOSIEDE



Digitoksigenien



Bufalien

FIGUUR 1.3

STRUKTUURFORMULES VAN DIE KARDENOLIEDE EN BUFA=
DIENOLIEDEGLIKON

data) het dit as die belangrikste toksiese stof in *Homeria glauca* bewys.

Die eerste simptome wat deur Naude & Potgieter (1966) opgemerk is, was die van 'n senuweegif. Marmotte was aanvanklik hipersensitief en het later parese en dan paralise ontwikkel. Dood het weens respiratoriese paralise ingetree.

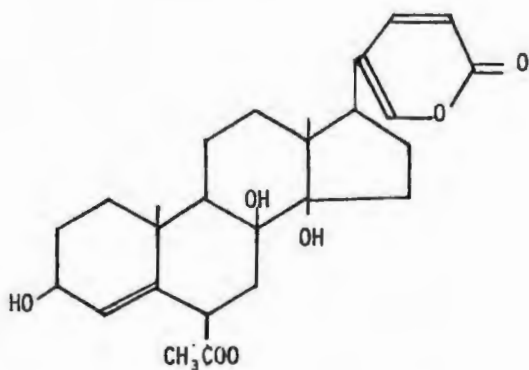
Uit die werk van Pretorius e.a. (1969) en Pretorius & Naude (ongepubliseerde data) blyk dit egter baie duidelik dat die stof by skape ook 'n digitalis-agtige werking op die hart het, geassosieer met sterk invloed op die senuweestelsel.

Enslin e.a. (1966) het die volledige chemiese struktuur van die 1α , 2α -epokscillirosidien bepaal en gevind dat dit baie nou verwant is aan scillirosidien. Sien figuur 1.4.

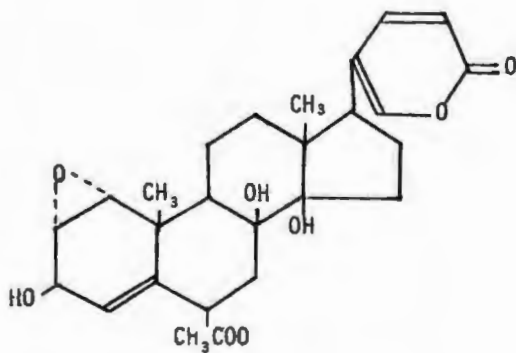
1.3 Fisiologiese effekte

1.3.1 Inotrope-aksie

Die ou geloof dat hartglikosiede slegs 'n effek het op harte wat in 'n toestand van versaking verkeer, is weerlê deur verskeie navorsers soos Rodman & Pastor (1963), Braunwald e.a. (1961), Rodman e.a. (1961) en Cotten & Stopp (1958). Die farmakologiese effek van hartglikosiede is volgens hierdie navorsers dieselfde op gesonde sowel as verswakte harte. Smith & Willerson (1971), Lely & Van Enter (1970) het egter aangetoon dat gevalle met 'n geskiedenis van hartpatologie digitalisvergiftiging meer geneig is om multifokale ventrikulêre premature depolarisasies, ventrikulêre tagikardie, ventrikulêre fibrilasi-



Scillirosidien



FIGUUR 1.4

1 α , 2 α -EPOKISCILLIROSIDIEN
STRUKTUURFORMULES VAN SCILLIROSIDIEN EN ES

sie en ektopiese slae te veroorsaak. Terwyl in gevalle sonder vorige hartpatologie was AV-blok en SA-uitgangsblok meer algemene simptome. Indien 'n ernstige graad van vergiftiging egter voorkom, sal eersgenoemde veranderings ook verkry word.

In der waarheid het digitalis 'n effek op willekeurigespier, gladdespier en hartspeer. Dit veroorsaak byvoorbeeld 'n styging in perifere weerstand en bloeddruk as gevolg van kontrak sie van arteriolêre gladdespeer.

Rodman e.a. (1961) het aangetoon dat na die intraveneuse toediening van lanatosied c 'n daling in kardiaale omset plaasvind in normale harte. Hierdie daling in kardiaale omset vind plaas voor enige betekenisvolle effek van die hartglikosied op die hartspeer self plaasgevind het. Dit verdwyn sodra die maksimum miokardiaale effek bereik word. Indien die vermindering in kardiaale omset as gevolg van verswakte miokardiaale funksie was sou 'n mens 'n verdere verlaging in kardiaale omset verwag met oefening. 'n Verbetering is egter met oefening verkry. Dit beklemtoon die feit dat hartglikosiede 'n sterker kontrak sie van die hartspeer veroorsaak.

Volgens Bigger & Strauss (1972) is die konsentrasie hartglikosied in hartspeer hoër as in serum en skeletspier. Daar is dus 'n duidelike affiniteit by hartglikosiede vir die hartspeer as sulks.

Rodman & Pastor (1963), Braunwald e.a. (1961) het dan ook duidelik aangetoon dat profilaktiese digitalisering tot verbeterde funksionering van die hart onder spanningstoestande lei, byvoorbeeld aan pasiënte voordat hulle hartoperasies ondergaan. Dit dien as beskerming teen hartspierversaking en voorkom aritmie.

Verder is ook aangetoon dat dit die hart beskerm teen die onderdrukkende effek van narkosemiddels. Of dit van veel kliniese belang is, is te betwyfel.

Uit die werk van Cattell & Gold (1938), Cotten & Stopp (1958), Braunwald e.a. (1961), Rodman & Pastor (1963) blyk dit dat terapeutiese dosisse digitalis 'n versterkte sistoliese ventrikulêre kontraksie tot gevolg het.

Hierdie versterkte kontraksie gaan egter gepaard met 'n verlaagde kardiaale omset by normale harte. Die verlaging is geassosieer met 'n verlaagde linker en regter atriale druk wat dui op 'n verminderde veneuse terugvloei na die hart. Wanneer die druk in die linker of regter atrium konstant gehou word deur die infusie van bloed, kan die val in kardiaale omset voorkom word.

Wens die verminderde veneuse druk en die styging in druk in die lewerpoortaar, wil dit voorkom of bloed in die lewerpoortaarsisteem ophoop as gevolg van kontraksie van die leweraar. Of aktiewe vasokonstriksie van die leweraar hiervoor verantwoordelik is, word egter betwyfel.

Die verminderde ventrikulêre vullingsdruk verhoed dus die verhoogde kontraksie krag in die ventrikel om 'n verhoogde kardiaale omset tot gevolg te hê. Hierdie observasie maak dit duidelik dat veranderinge in kardiaale omset van min waarde is om verandering in miokardiaale kontraktiliteit te voorspel.

Werk wat deur Harrison e.a. (1969) gedoen is kon geen bewys lewer vir bogenoemde bevindings nie. Hulle het 'n betekenisvolle verhoging in sistemiese weerstand gevind. Geen duidelike

like veranderings in portale veneuse druk, splangniese bloedvloei, orgaangewigte of lewerbloedvolume is gevind nie. Die belangrikste splangniese vaskulêre verandering wat plaasvind na die toediening van ouabain, is 'n arteriolêre vasokonstriksie.

Hartglikosiede kan ook 'n versterkte atriale kontraksie tot gevolg hê en dit lei tot verhoogde ventrikulêre vullingsdruk.

Nadat besef is dat kontraktiliteit nie noodwendig gelyk gestel kan word aan die kardiaale omset nie, maar dat dit bepaal moet word deur die intrinsieke eienskappe van die kontraktiele elemente van die miokardiale vesels, het navorsers meer aandag begin gee aan presiese metodes om kontraktiliteit te ondersoek en die effek van digitalis daarop. Hierdeur is gevind dat ouabain die maksimum snelheid van styging van intraventrikulêre druk (dp/dt) en die intramiokardiale spanning gedurende isovolumetriese kontraksie verhoog.

Digitalis verkort ook die periode van isovolumetriese kontraksie en verhoog die gemiddelde sistoliese ejeksiesnelheid. Massumi e.a. (1972). Dit is ook aangetoon dat die maksimum intrinsieke snelheid van verkorting van die kontraktiele elemente in normale harte verhoog word deur ouabain.

Uit bogenoemde is dit duidelik dat die digitalis nie fundamenteel verskillende effekte op gesonde harte en swak harte het nie. Dit verbeter kontraktiliteit in beide. Die hemodinamiese veranderings as gevolg van die verbeterde kontraktiliteit hang af van die toestand van die kardiovaskulêre sisteem op daardie stadium.

Indien die kardiaale omset op daardie stadium voldoende is vir die metabolismiese behoeftes, sal die primêre verbeterde kontraktiliteit teengewerk word deur refleksaanpassings. Die vinnige binnearse toediening van hartglikosiede veroorsaak veral in die hond 'n styging in arteriële druk. Die verhoogde baroreseptoraktiwiteit wat 'n verminderde simpatiese stimulasie na die hart en venas veroorsaak. Die gevolg is vaso-dilatasie as gevolg van opheffing van simpatiese tonus en swakker kontraksie deur die ventrikel. Dit mag die rede wees vir die verlaagde kardiaale omset wat Cotten & Stopp (1958) en Rodman e.a. (1961) in hulle eksperimente gekry het. In gevalle waar die hartglikosied nie binnears toegedien word nie, geskied die reaksie meer geleidelik, en soos die hartglikosied 'n sterker inotrope-aksie op die hart uitoefen, so kompenseer die baroreseptore deur refleksaksie die hemodinamiese veranderinge. Die gevolg is dat daar in die normale dier of mens nie veel verandering in kardiaale omset plaasvind nie.

Rodman & Pastor (1963), Braunwald, e.a. (1961), Cotten & Stopp (1958) se bevindings dat daar 'n verlaagde kardiaale omset in normale harte plaasvind na die digitalis en 'n verhoogde kardiaale omset in verswakke harte, kan moontlik ook deur die volgende verklaar word: Volgens Moe & Farah (1975) het die omset van geïsoleerde harte gestyg tot maksimum en dan weer gedaal soos veneuse vullingsdruk verhoog het. Die verswakke hart was egter reeds op die dalende deel van die Starlingkurwe; dus in 'n toestand waar 'n verminderde veneuse terugvloei 'n verhoogde kardiaale omset veroorsaak. Sien figuur 1.5.

Indien digitalis primêr die kapasiteit van die venas sou verhoog kan dit die kardiaale omset alleen verbeter as die hart al op hierdie dalende deel van die kurwe is. Met ander woorde as

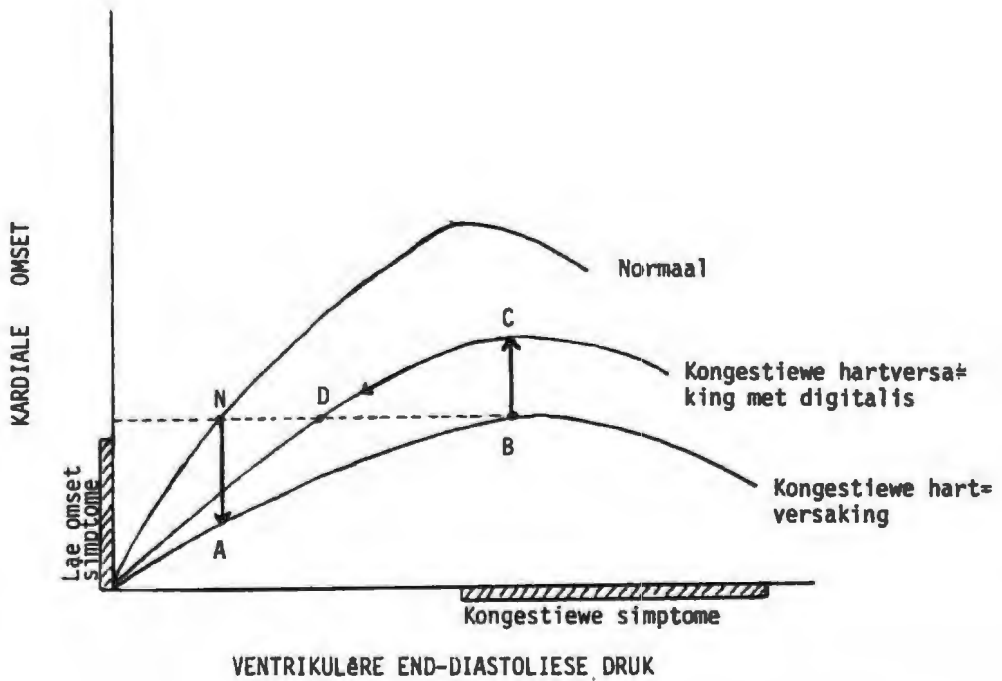
die kardiaale reserwe uitgeput is. Op enige vlak van vullingsdruk wat net minder as dié waarby maksimum kardiaale omset verkry word, sal 'n primêre vermindering van veneuse druk die kardiaale omset verlaag. Digitalis verbeter dus die werksvermoë van die hart by 'n gegewe vullingsdruk.

Digitalis verskuif nie die toestand van die hart van een punt na 'n ander op 'n enkele kurwe wat ventrikulêre werk tot vullingsdruk weergee nie. Dit verskuif na 'n ander kurwe. Alhoewel digitalis dus kardiaale omset en atriale druk verlaag het in die eksperimente van Cotten & Stopp (1958), het die funksiekurwes van werk tot vullingsdruk verskuif na verbeterde kontraktiliteit.

Verklaring. Figuur 1.5

Die drie kurwes dui op ventrikulêre funksie van normale harte, van kongestiewe hartversaking en van kongestiewe hartversaking met digitalisbehandeling. Punte N tot D verteenwoordig 'n reeks gebeure.

- N-A aanvanklike verminderde kontraktiliteit as gevolg van kongestiewe hartversaking.
- A-B Frank Starling-kompensasie om kardiaale omset te handhaaf.
- B-C Verhoogde kontraktiliteit na toediening van digitalis.
- C-D Vermindering van Frank-Starling-kompensasie wat toege-



FIGUUR 1.5

Volgens Moe & Farah (1975)

DIAGRAMATIESE VOORSTELLING VAN DIE FRANK-STARLINGMECHANISME AS KOMPENSASIE VIR KONGESTIEWE HARTVERSAGING

laat word deur digitalis.

Punte N,B en D lê op dieselfde lyn in die vertikale as en teenwoordig dus dieselfde kardiaale omset maar elkeen by 'n verskillende end-diastoliese druk op die horisontale as.

1.3.2 Elektrofisiologiese effekte

1.3.2.1 Kronotrope effekte

Lae dosisse digitalis vertraag hartfrekwensie in normale persone met slegs 5-15 slae per minuut. Kontraktiliteit mag egter verbeter sonder veel vertraging van die hartfrekwensie. Die vertraging vind plaas hoofsaaklik as gevolg van drie duidelike meganismes, volgens Massumi, e.a. (1972).

- i. Verhoogde kardiaale omset lei tot stimulasie van arteriële baroreseptore en moontlik ook deur dekompressie van rekesseptore in die atria en groot venas wat lei tot 'n vermindering in refleks-simpatiese-stimulasie van die SA-knoop.
- ii. Verhoogde vagusaktiwiteit wat vertraagde SA-knoopontlading tot gevolg het.
- iii. Tydens atriale trilling en fibrilasie, ontstaan 'n funksionele AV-blok weens,
 - a) verhoogde vagusaktiwiteit,
 - b) direkte effek van die middel op die AV-knoop.Die gevolg is dat minder impulse vanaf die atria die ventrikels bereik en dit lei tot ventrikulêre vertraging wat aanleiding kan gee tot aritmie wat op digitalisvergiftiging kan dui. Met toksiese dosisse digitalis kan 2 verdere meganismes 'n rol speel;

- a) 'n Uitgangsblokkering van die impuls tussen die SA-knoop en die atriale miokardium, ten spyte van normale SA-knoop-ontlading.
- b) Die voorkoms van 'n bykomstige stadige ontspanningsritme. Dit ontstaan gewoonlik by die AV-aansluiting of in die Purkinje stelsel. Hierdie fokusse word aktief na oormatige vertraging van die SA-knoop deur digitalis.

1.3.2.2 Prikkelbaarheid

Digitalis het 'n effek op die transmembraan-aksie-potensiaal van hartweefsel en verander dus hulle prikkelbaarheid. Die elektriese prikkelbaarheid van die atriale miokard word effens verhoog met lae dosisse digitalis, maar sterk onderdruk met toksiese dosisse. Die prikkelbaarheid van ventrikulêre spier word egter nie onderdruk nie, selfs nie met toksiese dosisse nie. Massumi, R.A. e.a. (1972), Moe & Farah (1975).

1.3.2.3 Outomatisiteit

Wanneer digitalis die sinusritme vertraag tot 'n vlak laer as die intrinsieke bindingsfrekwensie, vind daar spontane depolarisasies van ektopiese fokusse plaas, veral by die AV-aansluiting of in die Purkinje-vesels.

Hierdie spontaneïteit word baie duidelik verhoog deur digitalis. Die verhoogde spontaneïteit by die ektopiese pasaangeër-areas is 'n gevolg van die sneller diastoliese depolarisasie gedurende fase 4 van die aksiepotensiaal. Moe & Farah (1975). Die helling van fase 4-depolarisasie word dus vergroot in die rustende pasaangeërselle.

Dit word verkry deur die inhibisie van die Na-K-pomp. Hierdeur word die vermoë van die selmembraan om natrium buite te hou en kalium binne te hou verminder. Die natrium wat die outomatiese selle verlaat gedurende fase 4 van die transmembraneuse elektriese potensiaal, het tot gevolg dat die ruspotensiaal na die drumpelwaardepotensiaal beweeg, wat lei tot volledige depolarisasie, selfs as sinusritme nie vertraag is nie. Indien sinusritme voldoende vertraag is deur digitalis, mag spontane volledige depolarisasies in die ektopiese pasaangeërselle voorkom met gevolglike enkel slaes of aanhoudende stadige verbindings of ventrikulêre ritmes. Met verdere dosisse digitalis ontstaan nie-paroksimale verbindings tagikardie. Tydens die ritme vind dissosiasie tussen die atria en ventrikels plaas sodat die P-golwe nie meer die QRS-kompleks voorafgaan nie. Aangesien die atria nou nie meer effektief help met ventrikulêre vulling nie, lei dit tot verlaagde kardiaal omslag en bloeddruk wat die AV-knoop verder kan onderdruk volgens Massumi, e.a. (1972).

1.3.2.4 Refraktêre periode

Die refraktêre periode word op verskillende wyses, afhangende van die tipe weefsels en die mate van outonome aktiwiteit, deur digitalis geaffekteer.

Uit werk wat deur Massumi e.a. (1972) en Moe & Farah (1975) gedoen is blyk dit dat met 'n intakte vagussenuwee, verkort digitalis die atriale refraktêre periode en verleng die funksionele refraktêre periode van die AV-geleidingsstelsel. In ontsnede of geatropiniseerde harte verleng digitalis egter die atriale refraktêre periode. Wanneer die vagus-effek verwyder word, is die verlenging van die refraktêre periode by die AV-knoop minder tydens terapeutiese dosisse digitalis. Tydens

toksiese dosisse is hierdie verlengingsaksie egter baie prominent en nie sensitief vir atropien nie. Volgens Massumi is hierdie verlenging by die AV-knoop hoofsaaklik weens vertraagde geleiding deur die knoop.

Dit het tot gevolg dat die aantal impulse wat die ventrikels kan bereik tydens atriale trilling betekenisvol verminder. 'n 1:1-Verhouding van AV-geleiding word verander na 3:1 of 4:1 en dikwels word AV-geleiding ook onreëlmatig.

Digitalis verkort ook die refraktêre periode van die ventrikulêre weefsels en dit lei tot 'n verkorte QT-tyd by die mens. Behalwe vir die frekwensie-afhanklike-veranderings word die ventrikulêre refraktêre veranderings deur digitalis nie beïnvloed deur die vaguseffekte nie, volgens Moe & Farah (1975).

1.3.2.5 Geleidingsnelheid

Geleidingsnelheid word verskillend beïnvloed in die onderskeie hartweefsels. In die atrium en ventrikel verhoog dit effens as lae dosisse en verminder as toksiese dosisse digitalis toegedien word. In die AV-knoop en Purkinjevesels verminder die geleidingsnelheid na toediening van digitalis volgens Moe & Farah (1975).

Verhoogde vagusaktiwiteit is in 'n groot mate verantwoordelik vir die AV-blok, maar 'n direkte negatiewe kronotrope effek van digitalis op die AV-knoop self is duidelik. Hierdie effek is verantwoordelik vir baie gevalle van 2de en 3de graad AV-blok tydens digitalisvergiftiging. Tydens atriale trilling en fibrillasie word ventrikulêre frekwensie vertraag deur die aantal atriale impulse wat die ventrikels bereik te verminder.

Die impulse bereik die AV-knoop, maar weens swak geleiding deur die knoop verlaat hulle nie weer die knoop deur die N-H-area nie. As gevolg van die verlengde refraktêre periode in die laer dele van die knoop veroorsaak deur voorafgaande impulse, verdwyn sommige van die daaropvolgende impulse net.

Weens die verkorte refraktêre periode van die atriale miokard en die verhoogde atriale frekwensie, word die boonste dele van die AV-knoop gebombardeer deur 'n groot aantal impulse. Die moontlikheid van swak geleiding en verberging word dus verhoog en die totale aantal impulse wat die bondel van His bereik word verder verminder.

Die volledige hartblok wat met digitalisvergiftiging gesien word is onafhanklik van die atriale meganismes, maar reflekteer die elektrofisiologiese effekte van digitalis op die selle van die AV-knoop, volgens Massumi, e.a. (1972).

1.3.3 Effek op perifere bloedvate

Ouabain veroorsaak 'n klein maar betekenisvolle styging in bloeddruk in gedeserebreerde en rugmurgvernietigde diere. Dit dui dus daarop dat ouabain ook 'n direkte aksie op perifere strukture het. Hierdie effek word nie deur simpatiese senuwees veroorsaak nie, aangesien middels soos phentolamien en phenoksietanbenasamien geen effek op hierdie reaksie het nie. Dit is dus 'n direkte effek van die hartglikosied op die gladdespier van die perifere bloedvate. Hierdie effek is ook deur verskeie navorsers beskryf, byvoorbeeld Gillis e.a. (1969), Braunwald e.a. (1961), Cotten & Stopp (1958), Daggett & Weisfeldt (1965), Massumi e.a. (1972), Daggett en sy medewerkers het aange-
toon dat die perifere vaskulêre weerstand onmiddellik na die

toediening van die hartglikosied toeneem. Hierdie effek, te= same met die verhoogde kardiaale kontraktiliteit, veroorsaak 'n verhoogde arteriële bloeddruk. Dit stimuleer die barorese= tore wat 'n verminderde simpatiese stimulasie na die perifere bloedvate tot gevolg het. Die kardiaale kontraktiliteit en die perifere weerstand verminder dus. Tensy die simpatiese ganglia dus geblokkeer is, word die effek van hartglikosiede op die pe= rifere bloedvate in 'n groot mate deur hierdie refleks-aksie versluier.

Alle perifere bloedvate in die liggaam word ook nie in dieselfde mate geaffekteer nie. Die arteriolêre konstriksie is die groot= ste in die ingewande en milt; dan volg die niere en die swak= ste in die vel en in die brein, volgens Daykin (1960).

1.3.4 Neurologiese effekte

Sedert die begin van die gebruik van digitalis as geneesmiddel, is besef dat daar 'n noue verband bestaand tussen die direkte effekte op die hartspier en die neurotoksiese effekte. Gillis e.a. (1975). Sekere effekte van die hartglikosiede op die sen= trale senuweestelsel mag plaasvind voor, gelyktydig of na die toksiese effekte op die hartspier.

'n Groot verskeidenheid effekte op die sentrale senuweestelsel is deur Lyon & De Graaf (1963) Massumi e.a. (1972) beskryf, soos gesigsteurings, byvoorbeeld dowwe kolle voor die oë, geel of groen flikkerings, emblyopia en skotomata. Hierdie visuele afwykings word toegeskryf aan 'n neuritis van die N. opticus, volgens Lely en Van Enter (1970). Minder duidelik omskrewe simptome soos rusteloosheid, swakheid en hoofpyne. Ook meer drastiese effek= te soos konvulsies, hallusinasies, dronkheid en selfs bewuste=

loosheid is al waargeneem. Verder is aangetoon dat die anoreksie, naarheid en braking veroorsaak deur oordosering van digitalis hoofsaaklik sentraal van aard is. Nie-kardiale simptome is duidelik voordat hartaritmie duidelik word, volgens Massumi e.a. (1972).

Indien al hierdie simptome in ag geneem word, is die neurotoksisiteit die mees algemene manifestasie van digitalis-vergiftiging.

Die mees belangrike senuweeëffekte van hartglikosiedvergiftiging kan hoofsaaklik ingedeel word in die volgende groepe:

- a. Outonome senuwees.
- b. Baroreseptore.
- c. Direkte effekte op sentrale senuweestelsel.

1.3.4.1 Outonome senuwees

Daar bestaan duidelike bewyse dat die outonome senuweestelsel 'n baie belangrike rol speel in die manifestasie van hartglikosiedvergiftiging. Hierdie effekte kan verdeel word in:

- a. Vagomimetiese effekte.
- b. Simpatomimetiese effekte.

a. Vagomimetiese effekte

Hartglikosiede verminder die frekwensie van impulsontlading by die SA-knoop en verleng die refraktêre periode van die AV-geleidingsstelsel. Hierdie effekte word gedeeltelik teëgewerk deur atropien en word dus ten minste gedeeltelik aan vagusak-

tifwiteit toegeskryf. Gaffney e.a. (1958). Daar bestaan verskeie menings om die vaguseffek te verklaar.

- i. Verhoogde sensitiwiteit van die hart vir vagusstimulasie.
- ii. Verhoogde sentrale vagusstimulasie.
- iii. Verhoogde vagusstimuleerbaarheid.
- iv. Verhoogde gevoeligheid van die baroreseptore.

i. Verhoogde sensitiwiteit van die hart vir vagusstimulasie

Vroeëre navorsers het reeds aangetoon dat 'n verlengde diastoliese periode verkry word met vagusstimulasie na die toediening van digitalis. Gaffney e.a. (1958) het hierdie resultate bevestig deur uitgebreide proewe op gevagotomiseerde, gedeserebreerde en hart-longpreparate van honde uit te voer. Hulle het gevind dat by gevagotomiseerde honde ouabain die bradikardie, veroorsaak deur vagusstimulasie, vergroot het. Dit toon 'n verhoogde sensitiwiteit van die SA-knoop vir vagusstimulasie.

Uit die eksperimente van McLain e.a. (1959), Toda & West (1966), is dit egter duidelik dat die bradikardie veroorsaak deur digitalis nie alleen weens die verhoogde sensitiwiteit van die SA-knoop vir vagus stimulasie is nie.

Die bradikardie na digitalis in geatropiniseerde diere is minder as dié wat voorkom in nie-geatropiniseerde diere. Daar moet dus ook ekstra-vagusmeganismes wees wat 'n bradikardie veroorsaak. In nie-geatropiniseerde diere is die bradikardie weens 'n kombinasie van vagus en ekstra-vagusmeganismes.

Die verskil in die absolute hartfrekwensievlakke was as gevolg van die blywende effek van vagus tonus in nie-geatropiniseerde

diere waarby ekstra-vagusvertraging gevoeg word soos die toegediende digitoksien akkumuleer.

Uit hierdie resultate postuleer McLain (1959) dan dat daar geen rede is om te aanvaar dat daar verhoogde vagusaktiwiteit ontstaan na die toediening van digitoksien nie.

Hierdie stelling word egter deur McLain (1969) self weerlê toe hy gevind het dat in 71% van sy proewe daar 'n besliste verhoogde vagusaktiwiteit ontstaan na digitalis-toediening. In erg vergiftigde gevalle was daar 'n onderdrukking van vagusaktiwiteit.

Uit hierdie gegewens blyk dit dus dat die intakte vagusmechanisme die algemene vlak van hartfrekwensie bepaal waar digitalisvertraging plaasvind.

Gaffney e.a. (1958) het aangetoon dat in gedeserebreerde honde ouabain die effek van vagusstimulasie op die kritiese atriale frekwensie (dit is die laagste atriale frekwensie waar verlore slae voorkom) aansienlik vergroot. Hieruit kan afgelei word dat die refraktêre periode van die AV-sisteem baie meer verleng het onder die invloed van ouabain as tydens vagusstimulasie alleen. Dit dui dus ook op verhoogde sensitiviteit vir vagusstimulasie in die AV-sisteem.

Verder het hulle ook getoon dat in 'n hart-longpreparaat daar 'n verlenging van die AV-refraktêre periode plaasvind na die toediening van asetielkolien. 'n Verhoogde sensitiviteit vir asetielkolien kan aangetoon word deur die toediening van ouabain. Verdere toedienings van die glikosied het die dosisreaksiekurwe verder na links verskuif wat daarop dui dat 'n duidel-

like verhoogde sensitiviteit vir asetielkolien veroorsaak is deur die glikosied en nie deur 'n verhoogde hoeveelheid asetielkolien wat vrygestel word nie.

ii. Sentrale vagusstimulasie

Verhoogde vagusefferente aktiwiteit is deur McLain (1969) gedemonstreer na die toediening van ouabain. Dit dui daarop dat die vagus sentraal gestimuleer is deur die glikosiede. Hierdie verhoogde aktiwiteit is egter net waargeneem gedurende die vroeë stadia van glikosiedvergiftiging. In die latere stadia het vagusaktiwiteit afgeneem. Hierdie eksperimente het nie 'n konstante korrelasie tussen die hartfrekwensie en vagusimpuls-aktiwiteit getoon nie. Dit kan moeilik verklaar word, maar dit lê moontlik in die uitgebreide operatiewe voorbereiding van die diere of selfs in die toedieningskediule van die glikosiede. Soortgelyke bevindings is ook deur ander navorsers gerapporteer.

Chai e.a. (1967) het ook aangetoon dat wanneer digitalis in die 4de ventrikel gespuit word, stimuleer dit die sentrale vagusnukleus wat 'n bradikardie tot gevolg het.

iii. Verhoogde vagusstimuleerbaarheid

Ten Eich & Hoffman (1969) het duidelik getoon dat ouabain die stimuleerbaarheid van die vagus verhoog. Na intraveneuse ouabain is veselgroepe wat impulse stadiger gelei en nie onder normale omstandighede geaktiveer word nie, wel geaktiveer. Hierdie verhoogde elektriese stimuleerbaarheid van die vagus mag 'n verklaring wees vir die versterking deur digitalis van die effek van vagusstimulasie op sinusritme. Hierdie effek

sal funksioneer saam met ander aksies van digitalis wat sinusritme sal vertraag.

Chai e.a. (1967) het ook getoon dat die stimuleerbaarheid van die vagus verhoog kan word deur die toediening van klein hoeveelhede asetielstrofantien.

iv. Verhoogde gevoeligheid van baroreseptore

Uit navorsing gedoen deur Garvey (1972) wil dit blyk dat verhoogde gevoeligheid van die baroreseptore na toediening van digitalis, gereflekteer word as verhoogde vagusaktiwiteit in areas wat voorsien word deur die postganglioniese vagussenuwee-eindpunte na die hart, byvoorbeeld die SA-knoop, atria en AV-knoop.

Volgens Chai e.a. (1967) vind daar 'n aktivering van reseptorareas in die ganglion nodosa plaas wat 'n baie pertinente rol speel in die voorkoms van bradikardie na toediening van digitalis. Moontlike reseptorareas is sensoriese neurone in die ganglion, sensoriese eindpunte in die skede van die ganglion, of die kromofienagtige vagusliggaampies in die ganglion of in sy omgewing.

b. Simpatomimetiese effekte

Die simpatiese stelsel speel 'n belangrike rol in die toksiese effekte van hartglikosiede. Aangesien hartglikosiede die baroreseptore sensitiseer, word die vasomotoriese en kardiale sentra in die medulla oblongata tot 'n mindere of meerdere mate geaffekteer, afhangende van die dosis hartglikosied wat toegedien is. Efferente outonome senuwee vanaf die sentra

vervoer dan impulse na die hart en ander organe om sekere veranderinge te weeg te bring.

Direkte stimulasie van die sentrale sentra mag ook aanleiding gee tot verhoogde efferente-aktiwiteit. Garvey (1972).

Hartglikosiede het die positiewe kronotrope effek van epinefrien en simpatiese stimulasie op die SA- en AV-knope vermindert. Hierdie inhiberende aksie was afhanklik van die dosis. Mendez e.a. (1961).

Eksperimente met ouabain wat op die efferente simpatiese aktiwiteit van katte, wat deur McLain (1969) uitgevoer is, het getoon dat daar geen spesifieke invloed op die vlak van efferente aktiwiteit was voor die voorkoms van hart-aritmieë nie. Sodra hart-aritmieë ontstaan, het simpatiese aktiwiteit sterk toegeneem. Garvey (1972) het gevind dat daar eers 'n onderbreking in die simpatiese aktiwiteit was na lae dosisse en sodra toksiese dosisse ouabain toegedien is, was daar 'n dramatiese toename in die simpatiese aktiwiteit net voordat ventrikulêre aritmieë ontstaan het. Dit is konstant waargeneem dat die ontwikkeling van kardiaal aritmieë voorafgegaan is (binne 3-5 minute) deur verhoogde simpatiese senuwee-aktiwiteit.

Gillis (1969) het gevind dat die effek van ouabain op die simpatiese senuwees na die hart afhanklik was van die dosis ouabain en die tyd na toediening. Inhibisie is gevind met lae dosisse en verhoogde aktiwiteit met toksiese dosisse.

Gedurende die latere stadia van glikosiedvergiftiging is daar dikwels 'n fasiese swaai van hipotensie na hipertensie. In dieselfde tydperk is daar ook 'n swaai van simpatiese efferente-

aktiwiteit waargeneem deur McLain (1969). Met hipertensie het aktiwiteit afgeneem en met hipotensie het aktiwiteit toegeneem. Die terminale val in bloeddruk is geassosieer met kragtige simpatiese aktiwiteit, selfs minute na sirkulasie gestaak het. Dit is ook deur Garvey (1972) gerapporteer.

Uit die eksperimentele werk wat deur Ten Eich & Hoffman (1969) gedoen is, is dit duidelik dat ouabain die elektriese stimuleerbaarheid van die postganglioniese servikale simpatiese senuwees verhoog. Dit veroorsaak dat 'n submaksimale stimulus 'n groter hoeveelheid vesels aktiveer en dus 'n meer dramatiese reaksie tot gevolg het.

Aangesien al hierdie data daarop dui dat die verhoogde simpatiese efferente-aktiwiteit nou geassosieer is met die voorkoms van hart-aritmië na ouabain, wil dit voorkom of daar 'n spesifieke verband tussen die twee entiteite bestaan. Indien katekolamiene vrystelling deel is van die farmakologiese invloed op die hart van glikosiede kan die verhoogde simpatiese aktiwiteit wel verantwoordelik wees vir ten minste 'n gedeelte daarvan en op dié wyse dan 'n bydrae tot die ontwikkeling van hart-aritmië na die toediening van hartglikosiede lewer.

Werk deur Ertij & Mendez (1964) het getoon dat wanneer die adrenergiese invloede op die intakte hart verwyder word deur die toediening van reserpien en die verwydering van die adrenale sowel as die deursny van die torakale simpatiese senuwee, het die diere hartstilstand ontwikkel na letale dosisse hartglikosiede en nie hartfibrilasie soos in kontrolediere nie. Verder is aangetoon dat die toksiese dosis van digitalis verhoog is en dat die ventrikulêre aritmië, wat normaalweg voorkom, afwesig was. Dit dui op die belangrike rol

wat die simpatiese sisteem in die simptomatologie van hartglikosiedvergiftiging speel. Boyajy & Nash (1966) het soortgelyke resultate verkry.

Die gebruik van reserpien om die katekolamienstore uit te put, toon aan dat die elektrofisiologiese effekte van so 'n uitputting in die normale hart minimaal is. Onder abnormale toestande, byvoorbeeld digitalisvergiftiging, is die hart egter meer afhanklik van die katekolamienaksie. Hoffman & Singer (1967).

Tanz (1964) het aangetoon dat deur gebruik te maak van reserpien of dikloro-isoproterenol die positiewe inotrope-effek van ouabain in geïsoleerde papillêrespier verander word. Hierdie verandering word verklaar deur 2 hipoteses:

- i. Ouabain mag deur sy aksie op die hart die katekolamien vrystel wat verantwoordelik is vir die positiewe inotrope-reaksie.
- ii. Die positiewe inotrope-reaksie van ouabain is afhanklik van 'n sekere vlak van katekolamiene wat dan 'n sinergistiese aksie saam met die ouabain het.

Spann, e.a. (1966) het egter gevind dat die inotrope-reaksie na strofantien dieselfde was in papillêrespiere vanaf normale kateharte as vanaf kronies totaal ontsnude harte. Hulle kom tot die gevolgtrekking dat die intakte norepinefrienstore en intakte senuwees na die hart nie essensieel is vir die positiewe inotrope-effek van digitalis nie. Hulle het egter ook gevind dat na langdurige behandeling met reserpien daar 'n onderdrukking in die positiewe inotrope-effek van gli-

kosiede was. Hierdie onderdrukking kan egter nie verklaar word deur die uitputting van die norepinefrienstore deur reserpien nie, aangesien die ontsnude katharte normaal gereageer het. Die meganisme waardeur reserpien die reaksie van glikosiede beïnvloed, is nie duidelik nie.

Hierdie waarneming het gelei tot die vraag of die aritmië verwant was aan die aktivering van die simpatiese senuwees deur ouabain. Gillis (1969) het toe eksperimente uitgevoer waarin hy d,l-propranolol binnears toegedien het om die kardiale elektriese aktiwiteit te herstel. Die ventrikulêre ritme het terug gekeer na normaal en die simpatiese senuweeaktiwiteit is of genormaliseer, of heeltemal gestaak. In 'n paar gevalle waar spontane ventrikulêre aritmië voorgekom het voordat ouabain toegedien is, was daar ook 'n noue verband tussen die simpatiese aktiwiteit en die aritmië. Toe senuwee-aktiwiteit terug gekeer het na normaal, het die aritmië ook verdwyn.

Kelliher & Robertse (1974) het ook duidelik getoon dat 'n beza-blokkerende stof soos Practolol of Sotalol die hart kan beskerm teen die toksiese effekte van digitalis.

1.3.4.2 Sensitisering van baroreseptore

Die sensitisering van die baroreseptore deur hartglikosiede is deur verskeie navorsers gerapporteer soos Garvey (1972), Gillis e.a. (1969), Gillis e.a. (1975), Quest & Gillis (1971), Aquino-cias e.a. (1967).

Inspuitings van ouabain en asetielstrofantien in die karotissinus van katte het duidelik tot gevolg gehad dat die karotis-

sinussenuwee se impulsaktiwiteit verhoog het. Die verhoogde aktiwiteit was ook afhanklik van die dosis.

Verder het Quest & Gillis (1971) ook waargeneem dat daar 'n verlaging in kardiale kontraksiekrag, bloeddruk en in sommige gevalle hartfrekwensie voorgekom het. Die dosisse van digitalis wat verhoogde senuwee-aktiwiteit veroorsaak het, het ook betekenisvolle veranderinge in kardiovaskulêre funksie tot gevolg gehad. Hierdie veranderinge het parallel met mekaar voorgekom.

Maksimum senuwee-aktiwiteit het voorgekom ongeveer 1 minuut na toediening van die middel en dit het saamgeval met die maksimum vermindering in kontraksiekrag en bloeddruk. Sodra senuwee-aktiwiteit afgeneem het, het kontraksiekrag en bloeddruk weer na normaal terug gekeer.

Die afsny van die karotissinus-senuwee het die voorkoms van hierdie veranderinge nie alleen voorkom nie maar selfs 'n verhoogde kontraksiekrag en bloeddruk veroorsaak.

Die karotissenuwee bevat vesels vanaf die baroreseptore in die karotissinus en chemoreseptore in die karotisliggaampie. Stimulasie van baroreseptore het 'n vermindering in kardiale kontraksiekrag, bloeddruk en hartfrekwensie tot gevolg, terwyl stimulasie van chemoreseptore 'n verhoging in kontraksiekrag en bloeddruk tot gevolg het. Die intrakarotistoediening van digitalis het konstante verminderings in kontraksiekrag en bloeddruk tot gevolg gehad en dui dus op stimulasie van baroreseptore meer as stimulasie van chemoreseptore. Quest & Gillis (1971).

Besliste bewys hiervan is verkry deur die chemoreseptore te inaktiveer met asynsuur. Aangesien die reaksie kleiner was as voor inaktivering van die chemoreseptore, wil dit voorkom of die chemoreseptore tog 'n bydrae tot die respons gelewer het. Dit is ook reeds deur ander navorsers gerapporteer. Gillis (1969).

Intraveneuse toedienings van subaritmiese dosisse digitalis het ook karotissenuwee-aktiwiteit verhoog sonder betekenisvolle veranderings in bloeddruk. Dit dui dus op direkte aktivering van baroreseptore deur digitalis en nie deur indirekte aktivering weens styging in bloeddruk nie. Geassosieer met die styging in senuwee-aktiwiteit, was daar ook 'n vermindering in kontraksie-krag en hartfrekwensie.

Deur al die refleks te ontsenu, is 'n positiewe inotrope-effek, asook 'n duidelike styging in bloeddruk en geen verandering in hartfrekwensie verkry. Hierdie resultate dui dus daarop dat:

1. Intraveneuse digitalis 'n negatiewe inotrope-reaksie op normale harte tot gevolg het weens aktivering van die karotissinusreseptore.
2. 'n Bradikardie veroorsaak deur die aktivering van reseptormeganismes wat voorsien word deur vagusvesels.
3. 'n Drukrespons voorkom word deur die aktivering van reseptormeganismes wat voorsien word deur karotissenuwees en ook efferente vagusvesels. Quest & Gillis (1971).

Gillis e.a. (1969) het getoon dat die kardiovaskulêre refleks 'n belangrike bufferaksie het op die responsreaksies na die toediening van hartglikosiede. Soortgelyke resultate is ook deur Garvey (1972), Quest & Gillis (1971), Daggett & Weisfeldt

(1965) gerapporteer.

Ouabain het bloeddruk laat styg in katte met deurgesnyde karotissinus en vagussenuwees en het geen effek gehad op bloeddruk van katte met hierdie senuwee intakt nie.

In die teenwoordigheid van 'n intakte refleksboog word die potensiële styging in bloeddruk onderdruk deur 'n refleksihibisie van die simpatiese tonus van die perifere bloedvate en refleksaktivering van die parasimpatiese senuwees na die hart. Hartfrekwensie daal dus, perifere weerstand verminder en geen duidelike verandering in bloeddruk vind plaas nie.

Slegs wanneer die refleksareas van die karotis en die aortaboog albei ten volle ontsenu word, of wanneer die simpatiese senuweesisteem onderdruk word deur òf die deursny van die rugmurg, òf deur die gebruik van alfa-adrenergiese blokkeerders, is daar 'n totale afwesigheid van die kompensatoriese reaksies.

'n Verdere waarneming wat deur Gillis e.a. (1969) gemaak is, is dat die kardiovaskulêre reflekse meer effektief die drukrespons na ouabain-toediening sal kompenseer as na norepinefrien-toediening. Dit dui ook op 'n hipergevoeligheid van die reseptore, spesifiek vir hartglikosiede.

Karotissinusstimulasie kan egter ook gebruik word om subkliniese gevalle van hartglikosiedvergiftiging te diagnoseer. Garvey (1972), Lown & Levine (1961), Alexander & Ping (1966).

Deur karotissinusstimulasie word die ventrikulêre ritme vertraag en dit kan daartoe lei dat 'n P-golf, wat in die QRS-kompleks van die EKG verskuil was, duidelik aangetoon word.

Dit mag die eerste en enigste aanduiding wees dat 'n paroksis= male atriale tagikardie teenwoordig is. Karotissinusstimula= sie sal ritme-afwykings weens digitalisvergiftiging dus gouer laat verskyn as wat dit normaalweg sou voorkom.

Dit is wel bekend dat digitalisering die hart mag sensitiseer vir karotissinusstimulasie. Die vergrootte vagusreaksie op sinusstimulasie mag 'n groter vertraging, hartstilstand of meer komplekse aritmië tot gevolg hê.

Wanneer digitalistoediening gestaak word, sal die karotissinus= stimulasie nie meer aritmië of selfs hartstilstand tot gevolg hê nie. Lown & Levine (1961).

1.3.4.3 Sentrale senuweestelsel

Daar bestaan min twyfel omtrent die feit dat hartglikosiede 'n direkte effek op die sentrale senuweestelsel het. Uit resul= tate verkry deur Gillis e.a. (1969) is getoon dat ontbufferde diere (met afgesnyde vagus- en karotissinussenuwees) meer geneig is om fatale aritmië te ontwikkel na ouabaintoediening as normale diere. Afsnyding van die rugmurg herstel die beskerming wat deur die ontbuffering verwyder is. Die diere is dus minder geneig om aritmië te ontwikkel wanneer die invloed van die breinstam verwyder is deur chirurgie of verminder word deur aktiwiteit van die perifere refleksaksies.

Verder is ook aangetoon dat die styging in bloeddruk wat veroorsaak word deur ouabain, duidelik minder in gedeserebreerde diere as in ontbufferde diere is. Dit dui daarop dat ten minste 'n gedeelte van die drukeffek in die supraspinale areas ontstaan.

Aquino-ciaš e.a. (1967) het dan ook aangetoon dat wanneer ouabain of strofantien intraveneus of oppervlakkig op die kortikale areas van die brein toegedien word, verminder die drumpelwaarde en verhoog die duur van die senuwee-aanval veroorsaak deur elektriese stimulasie van die korteks. Dit is bekend dat hartglikosiede die aktiewe vervoer van natrium-ione blokkeer. Dit lei tot die vrystelling van intrasellulêre kalium-ione na die ekstrasellulêre ruimtes en 'n aansameling van natrium-ione in die intrasellulêre ruimtes. Hierdie uitvloeï van kalium-ione en die invloed van natrium-ione, tesame met die onvermoë van die membraan om die interne kalium-ioonkonsentrasie konstant te hou, sal die drumpelwaarde verminder en die duur van 'n aanval verleng. Die verhoogde intrasellulêre natrium-ione bevorder ook die vrystelling van asetielkolien wat ook 'n sterk epileptogene-effek het.

Hartglikosiede wat in die serebrale ventrikulêre sisteem ingespuï is, het ernstige hart-aritmië veroorsaak, volgens Stickney & Lucchesi (1969). Die meganismes waardeur hierdie aritmië veroorsaak word is nie heeltemal duidelik nie. Aangesien voorafbehandeling met reserpien die voorkoms van die aritmië voorkom, mag dit wees dat die sentraaltoegediende hartglikosied die vrystelling van 'n adrenergiese oordragstof tot gevolg gehad het. Die feit dat sentraaltoegediende hartglikosiede kardiaale aritmië veroorsaak, tesame met die waarnemings dat diere sonder funksionele simpatiese stelsel hartstilstand ontwikkel, wil daarop dui dat dodelike dosisse hartglikosiede ten minste gedeeltelik 'n aksie het op dorsale areas van die sentrale senuweestelsel van waar perifere simpatiese aktiwiteit gereguleer word.

Chai e.a. (1967) het ook getoon dat die inspuiting van asetielstrofantien in die vierde ventrikel ook bradikardie veroorsaak deur stimulasie van die vaguskern.

1.3.5 Sellulêre effekte

Volgens farmakologiese beginsels sal 'n middel eers met 'n spesifieke reseptor bind voordat 'n reaksie tussen die twee middels plaasvind.

Wanneer hartglikosiede dus 'n reaksie op die hart uitoefen, moet daar eers 'n binding tussen die hartglikosied en 'n spesifieke sisteem in die selle plaasvind.

Werk wat deur 'n groot aantal navorsers gedoen is dui daarop dat die Na^+K^+ -ATPase-sisteem die mees waarskynlike sisteem is waarop hartglikosiede werk. Schwartz e.a. (1969), Allen & Schwartz (1969), Allen & Schwartz (1970), Rosen e.a. (1975), Besch e.a. (1970) Repke (1961).

Die hartglikosiede word gebind aan die Na^+K^+ -ATPase en oefen 'n inhiberende effek uit op die aktiwiteit van die ensiem-sisteem. Hierdie binding word beïnvloed deur die teenwoordigheid van kalium. In die afwesigheid van kalium, is die binding binne 3 minute voltooi, terwyl die binding in die teenwoordigheid van kalium tydsafhanklik was en eers na 30 minute voltooi is. Kalium onderdruk dus die snelheid van binding eerder as die maksimumkapasiteit van binding, volgens Allen & Schwartz (1970).

Bigger & Strauss (1972) het baie duidelik getoon dat die toediening van kalium in die behandeling van digitalisvergiftiging 'n baie belangrike rol kan speel. Dit moet egter slegs gedoen

word wanneer die pasiënt se EKG en serum-kaliumioonkonsentrasie aanhoudend gemonitor kan word.

Alhoewel die presiese wyse waarop ouabain Na^+K^+ -ATPase inhibeer nie bekend is nie, het verskeie navorsers membraankonformasieveranderings voorgestel. Rosen e.a. (1975), Allen & Schwartz (1970), Besch e.a. (1970). Eksperimente het getoon dat beide natrium en kalium nodig is vir die inhiberende effek van ouabain en dat kalium onder spesifieke omstandighede ouabain-geïnduseerde inhibisie van die Na^+K^+ -ATPase-sisteem kan oorkom.

Vorige studies deur dieselfde navorsers het getoon dat hartglikosiede nie direk kompeteer met kalium vir 'n kalium-afhanklike lokus, vermoedelik aan die buitekant van die selmembraan, nie. Hulle aksie is ook nie direk op 'n natrium-afhanklike lokus aan die binnekant van die selmembraan nie. Beide natrium en kalium word egter benodig vir hartglikosiedaksie. Die mees waarskynlike verklaring is dat die glikosiede funksioneer as allosteriese inhibeerders wat 'n interaksie het met 'n spesifieke glikosiedreseptor vir ATPase-inhibisie wat nie by die natrium- of kaliumlokus is nie. Die presiese plek van hierdie reseptor is nog onbekend, volgens Schwartz e.a. (1969).

Hierdie binding met Na^+K^+ -ATPase beïnvloed die aktiewe transport van ione deur die selmembraan. Dit lei tot vermindering in intrasellulêre kaliumkonsentrasie, verhoogde intrasellulêre natriumkonsentrasie en gevolglik word die konsentrasie gradient van hierdie ione oor die selmembraan verander.

Die vermindering van intrasellulêre kalium en/of die vermeerdering van die ekstrasellulêre kalium, sal die intra- en ekstrasellulêre kaliumkonsentrasieverhouding verander en gevolglik die rustende membraanpotensiaal verminder. Dit veroorsaak verminderde aksiepotensiaal amplitude en V_{max} , vertraagde geleiding en versnelling van repolarisasie. Rosen e.a. (1975), Smith & Willerson (1971), Toda & West (1969), Hoffman & Singer (1964).

Besch e.a. (1970) het die *in vitro*-resultate vergelyk met *in vivo*-resultate. Duidelike inhibisie van Na^+K^+ -ATPase wat geïsoleer is uit harte wat onder maksimum inotrope-effek van hartglikosiede is, is gevind. Geen betekenisvolle verandering is gevind by enige van die ander biochemiese funksies van ander organellas of sisteme wat bestudeer is nie. Hulle het ook gevind dat die inhibisie van Na^+K^+ -ATPase nie as gevolg van toksiese effekte van die hartglikosiede was nie, aangesien die konsentrasie ouabain *in vivo* geen tekens van toksisiteit veroorsaak het nie. Verder het die perfusie van ouabain vir korter periodes kleiner maar nog betekenisvolle inotropereaksies getoon. Die effekte op die ATPase-sisteem was dus kwalitatief gekorreleer met die inotrope-effekte van die hartglikosiede.

Ander stowwe soos oligomycin, oktielquanidien, tributieltin, N-etielfmaleimied en P-chlorokwikbensoaat kan ook Na^+K^+ -ATPase inhibeer, maar het nie 'n positiewe inotrope-reaksie veroorsaak nie, volgens Besch e.a. (1970).

Al hierdie inhibeerders beïnvloed egter ook ander ensiemsisteme. Die interaksie van hartglikosiede en Na^+K^+ -ATPase en die inhibisie van hierdie ensiemsisteem deur die hartglikosiede is

hoogs spesifiek en vereis spesifieke ioniese toestande. Hierdie unieke verwantskap impliseer dat geen ander bekende stof Na^+K^+ -ATPase presies so sal affekteer as hartglikosiede nie.

Indien dit aanvaar word dat Na^+K^+ -ATPase 'n reseptor vir hartglikosiede bevat en dat binding en inhibisie wel plaasvind, hoe word die terapeutiese *in vivo*-effek van hartglikosiede dan verklaar?

Besch e.a. (1970) bied 2 moontlike hipoteses vir die rol wat Na^+K^+ -ATPase speel in die aksie van hartglikosiede:

1. Die inisiële interaksie van die hartglikosied met die ensiemsisteem veroorsaak 'n konformasieverandering in die nabyheid van die natriumbindingslokus op die ensiem self of op 'n nabygeleë funksionele area. Dit verander dus die area se voorkeur vir Na^+ na Ca^{++} . So 'n verandering kan 'n interne labiele kalsiumstoor veroorsaak wat kardiaale kontraksie kan bevorder. Die kompetisie tussen Na^+ en Ca^{++} is reeds deur ander navorsers in paddaventrikelspierselle gedemonstreer.
2. Die inisiële interaksie van die glikosied inhibeer die ensiemsisteem. Dit veroorsaak 'n verhoogde intrasellulêre natrium wat weer 'n kalsiuminvloed veroorsaak of vrystelling van kalsium uit 'n spesifieke bron of die inaktivering van aktiewe kalsium voorkom. Schwartz e.a. (1969) onderskryf ook laasgenoemde hipotese.

Aangesien die presiese morfologiese posisie van Na^+K^+ -ATPase en die verslappingsisteem in hartspier nie bekend is nie, is dit tot dusver nog onmoontlik om te sê watter hipotese die

korrekte is en of daar nie dalk ander verklarings is nie.

Beide die hipoteses van Besch kom egter daarop neer dat daar 'n verhoogde hoeveelheid beskikbare kalsium gelewer word wat verantwoordelik is vir die positiewe inotrope-effek van hart-glikosiede.

Dit is wel bekend dat die wisseling van kalsium oor die sarkom-lemma op hoofsaaklik twee wyses geskied:

1. Die invloed van kalsium-ione in die vorm van kalsiumstroom gedurende die platofase van die aksiepotensiaal. Dit vorm 'n belangrike stap in die stimulasiekontraksekoppelingsproses, volgens Beeler & Reuter (1970).

Die hoeveelheid kalsium wat die sel binnevloei is een van die belangrikste faktore wat die krag van die kontraksie bepaal.

Die krag van die kontraksie is dus afhanklik van die duur van die aksiepotensiaal weens die feit dat die hoeveelheid inwaartse kalsiumvloei weer afhanklik is van die aksiepotensiaal. Indien die membraan vinnig gerepolariseer word, sal die kalsiumstroom vinnig afgesluit word, volgens Noble, (1975).

Kalium kan egter hier ook 'n rol speel. Verhoogde kalium veroorsaak 'n verkorte duur van die aksiepotensiaal en dit verklaar in 'n mate die negatiewe inotrope-effek van verhoogde plasma-kalium, volgens Cohen, e.a. (1975).

'n Gedeeltelike verklaring van die positiewe inotrope-effek van verlaagde plasma kalium mag wees as gevolg van die verlengde aksiepotensiaal. Dit mag egter ook wees dat by 'n lae ekstrasellulêre kaliumioonkonsentrasie die Na^+K^+ uitruiling verminder word wat aanleiding gee tot verhoogde intrasellulêre natrium. Die $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$ uitruilingsverhouding lei dan tot verhoogde intrasellulêre kalium om 'n positiewe inotrope-effek te gee.

Tydens hartglikosiedvergiftiging word verhoogde hoeveelhede kalium in die speeksel uitgeskei wat as diagnostiese hulpmiddel gebruik kan word. Wotman e.a. (1971). Dit kan bydra tot 'n verlaagde plasma-kaliumkonsentrasie en mag dus 'n rol speel in die positiewe inotrope-effek. Allen en Schwartz (1970). Die verhoogde kaliumverlies is egter slegs in gevalle van vergiftiging verkry, volgens Farah & Witt (1961).

Volgens Noble (1975) mag daar ook 'n direkte kompetisie tussen kalsiuminvloef en kaliumuitvloef bestaan. Dit is egter nog nie sonder twyfel bewys nie.

2. Die Na-K-pomp meganismes is reeds lank bekend, maar eers redelik onlangs is die bestaan van kalsiumpompe ook gedemonstreer. Noble (1975). Daar bestaan twee meganismes:
 - a. Direkte uitwaartse kalsiumpomp wat gebruik maak van energie vanaf ATP.
 - b. Transmembraneuse beweging van kalsium wat primêr afhanklik is van die natriumgradient. Dit is dus sekondêr van die Na^+-K^+ -pomp afhanklik.

In die geval van stimuleerbare selle is die natrium-afhanklike kalsiumpomp die belangrikste en is volgens Noble (1975) deur verskeie navorsers in hartspeer gedemonstreer.

Hartglikosiede veroorsaak, soos reeds bespreek, 'n inhibisie van die Na^+K^+ -ATPase en gevolglik 'n blokkering van die Na-K-pomp. Dit het egter geen effek op die Na-Ca-pompmeganisme nie. Daar ontstaan 'n verhoogde intrasellulêre natrium-ioonkonsentrasie en 'n verlaagde ekstrasellulêre natriumioonkonsentrasie. Omdat daar 'n vaste verhouding bestaan in die uitruiling van natrium en kalsium van 2:1 sal daar vir elke twee natriumione wat uitbeweeg, een kalsiumioon inbeweeg. Die spanning wat ontstaan oor die selmembraan is baie afhanklik van die $\frac{[\text{Ca}^{2+}]_o}{[\text{Na}^+]_o^2}$. Die intrasellulêre kalsiumioonkonsentrasie verhoog dus en meer kalsium is dus beskikbaar vir 'n sterker positiewe inotrope-aksie, volgens Mc. Cans e.a. (1974).

Dit moet ook in gedagte gehou word dat intrasellulêre kalsium in 'n groot mate in 'n gebonde vorm voorkom; Gedeeltelik aan proteïene maar die meeste is geassosieer met intrasellulêre strukture soos die mitogondria en die sarkoplasmiese retikulum. Omdat dié gedeelte kalsium wat so gebonde is baie groot is, mag klein variasies in opname groot effekte hê op intrasellulêre kalsiumkonsentrasie, volgens Noble (1975) en Mc. Cans e.a. (1974).

Uit die navorsing van Klaus (1967) is dit ook duidelik dat hartglikosiede ook die vrystelling van hierdie gebonde intrasellulêre kalsium tot gevolg mag hê om sodoende verhoogde hoeveelhede kalsium beskikbaar te stel vir die inotrope-effekte.

Lee & Choi (1966) het ook getoon dat ouabain en strofantien 'n inhiberende effek het op die kalsiumopname van die sarkoplasmiese retikulum *in vitro*. Hieruit kan afgelei word dat daar 'n groter hoeveelheid Ca^{+} intrasellulêr beskikbaar sal wees vir gebruik deur die miofibrille tydens kontraksie. Hulle maak dus ook die afleiding dat die hartglikosiede hulle inotrope-effek op die hart uitoefen deur die beskikbaarstelling van meer vrye intrasellulêre kalsium.

Roth-Scheckter e.a. (1970) het duidelik getoon dat kontraksie van hartspier, aansameling van hartglikosiede in die spier bevorder. Dit het egter geen effek op die binding van die hartglikosiede aan 'n reseptor nie. Daar is egter 'n duidelike verskil tussen die kontraksiekrag van die digoksienbehandelde, kontrakterende hartspier en die nie-kontrakterende hartspier wat ook met digoksien behandel is. 'n Moontlike verklaring hiervoor kan wees dat die hartglikosiede hulle positiewe inotrope-effek uitoefen deur 'n omkeerbare interaksie met een of ander reseptor en om daardeur 'n kontraksieafhanklike proses te begin of te bevorder wat sekondêr die mate van positiewe inotrope-effek bepaal.

1.3.6 Sensitiwiteitsverskille

a. Spesiesverskille

Dit is algemeen bekend dat sekere spesies meer sensitief is en ander weer 'n baie sterker weerstand het teen die effekte van hartglikosiede. Gevoelige spesies sluit die hond, konyn, bees, mens en die marmot in. Die rot is by uitstek 'n spesies met 'n baie sterk weerstand teen die effekte van hartglikosiede. Lyon & De Graff (1963) toon aan dat baie sterk binding van

glikosiede in die hart van die kat plaasvind terwyl baie min of geen binding in die harte van rotte plaasvind nie. Uit die navorsingsresultate van Allen & Schwartz (1969) kan 'n moontlike verklaring hiervoor verkry word. Hulle resultate dui op kwalitatiewe verskille in beide die glikosied- Na^+K^+ -ATPase-kompleks en ook moontlik in veranderinge in die ensiemstruktuur veroorsaak deur die glikosied in die verskillende spesies.

Die binding van die glikosied met die geïsoleerde ATPase-ensiem van die bees, hond en rot was maksimaal binne 3 minute of minder. Rotpreparate vertoon egter maksimale ensieminhibisie binne 3 minute, terwyl die inhibisie van bees en hond ATPase vermeerder, selfs al is die binding op 'n baie vroeë stadium voltooi. Hierdie feit dui daarop dat nadat die glikosied met die ensiem van die sensitiewe spesies gebind het, daar verdere ensiemstruktuurveranderinge plaasvind om dit minder aktief te maak om die substraat ATP te hidroliseer.

Verder is ook aangetoon dat aansienlik meer glikosied gebind word per eenheid ensiemaktiwiteit met die rotensieme as met die bees- of honde-ensieme. Dit mag verklaar word deur te aanvaar dat daar meer digitalisreseptorareas op die ensiem van die rot-weefsel is, maar dat die areas nie verband hou met die ATPase-inhibisie nie, selfs al besit hulle dieselfde karaktertrekke vir binding. Die glikosied- Na^+K^+ -ATPase-kompleks by die rot is baie minder stabiel as in die geval van die bees en die hond. Lyon & De Graff (1963). Repke (1961) het getoon dat die vermoë van verskillende spesies om glikosiede te ontgif ook baie verskil. Die padda (*Bufo vulgaris*), wat 'n sterk weerstand teen digitalisvergiftiging het, kan nie digitalis ontgif nie, terwyl die baie sensitiewe marmot die

hoogste ontgiftigingsnelheid van al die spesies, wat tot dusver bestudeer is, toon.

b. Individuele verskille

Tydens ons eksperimente is ook gevind dat sekere skape baie meer gevoelig is vir 'n spesifieke dosis ES as ander. Dit mag moontlik verklaar word deur die ontwikkeling van 'n immuniteit by sommige skape. Ensiemverskille tussen die verskillende tipes mag egter ook 'n rol speel. Baie meer navorsing in dié verband sal egter nodig wees om die individuele variasie tussen gesonde, eenvormige diere te verklaar.

Massumi e.a. (1972) maak ook melding van die groot individuele variasie by mense en die voorkoms van toksiese simptome by 'n gegewe serumvlak. Hierdie variërende respons word toegeskryf aan die tipe en graad hartsiektes waarvoor die pasiënt die digitalis ontvang asook die elektrolietbalans van die liggaam.

Ander faktore wat 'n verhoogde gevoeligheid vir hartglikosied kan veroorsaak is nierversaking, hipokalemie, hipotiroidisme, akute hartspierinfarsie en kroniese longsiektes wat lei tot hipoksemie, volgens Morrison en Killip (1971).

'n Laer gevoeligheid vir hartglikosiede kan weer verkry word in gevalle van byvoorbeeld hipertiroïdisme by kinders, volgens Massumi (1972).

Daar bestaan ook ander faktore wat oënskynlik individuele verskille tot gevolg kan hê: swak absorpsie uit die dermkanaal weens slymvliesdefekte of hipermotiliteit; die gebruik van antibiotika wat die deurvloeyd deur die ingewande verander.

Selfs 'n enkele dosis neomisien *per os* kan die absorpsie van digoksien vertraag en die maksimum serumvlakke van digoksien verlaag, volgens Bigger & Strauss (1972).

Ewy e.a. (1971) het gevind dat die konsentrasie digoksien in spierweefsels baie hoër is as in die vetweefsel van dieselfde individu. Die terapeutiese dosis digitalis moet dus bereken word op die benaderde vetvrye massa. Indien dit slegs op liggaamsmassa bereken word, kan 'n toksiese dosis toegedien word as die pasiënt baie vet is.

Jong diere wat goed gespierd is sal dus 'n groter dosis kan trotseer as diere wat baie vet is.

1.3.7 Diuretiese effekte

Digitalis het 'n diuretiese effek op diere en mense wat aan kongestiewe hartversaking ly. In normale mense of mense met hartversaking sonder oedeem veroorsaak digitalis nie diuresis nie. Die oedeem wat ontwikkel in hart-pasiënte is hoofsaaklik as gevolg van verhoogde hidrostatiese drukke in die kapillêre vate. Die hidrostatiese drukke is hoër as die osmotiese druk van die plasmaproteïene en gevolglik ontstaan oedeem.

Digitalis verbeter die hart funksie wat dan die veneuse druk verlaag en die oedemateuse vloeistowwe keer terug na die bloedvate. Die hedremia wat ontstaan, gee aanleiding tot diuresis. Weens die verbeterde sirkulasie vloei daar nou ook groter volumes bloed deur die niere wat die vorming van groter volumes uriene tot gevolg het.

Die nierfunksie word ook verbeter deur die opheffing van die

vaskulêre kongestie wat in die nier geheers het.

'n Ander oorsaak van kardiaale oedeem is die kompenserings= reaksie van die nier vir verminderde bloedvloei. Dit lei tot die verhoogde vorming van aldosteroon wat die herabsorpsie van water bevorder. Na die toediening van digitalis is gevind dat die aldosteroonvlak onmiddellik begin daal het. Volgens Chen (1961) is dit dus moontlik dat hartglikosiede aldosteroon of die produksie daarvan kan antagoniseer, veral gesien in die lig van die feit dat ander spirolaktone wat geen kardio= niese effekte het nie wel aldosteroon kan antagoniseer.

Moe & Farah (1975) noem dit egter dat in diere met ernstige hartklepletsels, waar hartglikosiede nie 'n verbeterde kardiaale omset tot gevolg gehad het nie, daar ook geen effek op die aldosteroon produksie was nie. Hulle is van mening dat die antagonisering van aldosteroon bloot die gevolg is van verbeterde bloedvloei deur die niere en nie weens 'n direkte effek van die middel op die adrenale of niere nie.

Dit is dus duidelik dat die diuretiese effek van hartglikosiede nie 'n primêre funksie is nie maar slegs plaasvind weens verbeterde kardiaale funksie, volgens Daykin (1960).

1.3.8 Effek op spysvertering

Onder normale terapeutiese doseringstoestande het hartglikosiede feitlik geen effek op die spysverteringstelsel nie. Die spysverteringskanaal is egter die eerste sisteem wat tekens van vergiftiging by 'n pasiënt aantoon. Gebrek aan eetlus, naarheid en braking is van die eerste tekens van digitalisvergiftiging wat by mense opgemerk word. Perodes van naarheid

en braking met oormatige speekselvloed mag skielik onderbreek word en dan weer ontstaan met groter intensiteit. Lely & Von Enter (1970).

Diarree en abdominale pyn mag ontstaan en soms is dit die enigste teken van digitalistoksiteit. By beeste wat tulp (ES) gevreet het, is dit dikwels die eerste simptome van vergiftiging. Hulle toon ook abdominale pyn. In gevalle van beeste wat *Homeria glauca*-plante gevreet het, het dermstase met konstipasie ontstaan.

Die meganisme vir die ontstaan van naarheid en braking is waarskynlik sentraal of weens die sistemiese aksie van die middel. Daar is gevind dat dieselfde simptome verkry word deur die parenterale toediening van hartglikosiede aan diere waarvan die hele gastro-intestinale kanaal verwyder is. Dit kan dus nie alleenlik deur 'n irriterende effek op die dermkanal veroorsaak word nie. Refleks of direkte stimulering van die braaksentrum in die brein was in hierdie gevalle waarskynlik die oorsaak.

Volgens Moe & Farah (1971) het navorsers bewys dat die braking wat ontstaan kort na binnearse toediening, veroorsaak is deur stimulering van 'n chemoreseptorsentrum in die medulla.

1.4 Absorpsie van hartglikosiede

Oraaltoegediende digitalis word goed geabsorbeer uit die dermkanal. Selfs toestande van dermslymvlieskongestie, hipoksia en diarree het min effek hierop. Uit die maag self vind geen absorpsie plaas nie.

Sekere hartglikosiede word geïnaktiveer deur die gastro-intestinale afscheidings en kan selfs parenteraal toegedien word, byvoorbeeld ouabain en deslanosied.

Volgens Moe & Farah (1975) word verskillende hartglikosiede tot verskillende mate uit die dermkanaal geabsorbeer. Digiteksten word 90-100% uit die dermkanaal geabsorbeer en neem effek na $\frac{1}{2}$ tot 2 uur terwyl digoksien 60-85% geabsorbeer word en effek neem na 15 tot 30 minute. Die mate van absorpsie verklaar egter nie die variasie in tyd vir die ontstaan van die maksimum kardiaal effek nie. Sulke variasies word ook gevind selfs na binnearse toediening.

'n Moontlike verklaring hiervoor is die verskille in die binding van die hartglikosiede met die plasma-albumien, die snelheid van penetrasie in die hartspier en die snelheid van akkumulering in die hartspier.

1.5 Metabolisme en uitskeiding van hartglikosiede

Hartglikosiede word hoofsaaklik in die lewer gemetaboliseer deur mikrosomale ensieme, volgens Bigger & Strauss (1972).

Die snelheid van uitskeiding van hartglikosiede varieer baie en vind hoofsaaklik plaas deur die gal en die niere. Die stadium uitskeiding van digoksien en digiteksten is verantwoordelik vir hulle kumulatiewe effekte. Ouabain word relatief vinnig uitgeskei en het dus geen kumulatiewe effek nie.

Volgens Moe & Farah (1975) word onveranderde glikosiede en hulle gemetaboliseerde eindprodukte hoofsaaklik deur die niere uitgeskei. Galsekresie vind egter ook in die hond, rot en mens plaas, maar speel 'n minder belangrike rol.

Volgens Bigger & Strauss (1972) word digitoksien deur die lewer gemetaboliseer na onaktiewe geniene en in die gal en deur die niere uitgeskei terwyl digoksien hoofsaaklik deur die niere in 'n onveranderde vorm uitgeskei word. Daar vind ook aktiewe uitskeiding van digoksien plaas, aangesien die hoeveelheid wat uitgeskei word nie in 'n vaste verhouding tot die volume uriene is nie. Die duur van digoksienaksie sal dus verleng indien nierfunksie vertraag is.

1.6 Die ontwikkeling van teëliggaampies

Werk wat deur verskeie navorsers soos Butler & Chen (1967), Ciofalo & Ashe (1971) en Smith e.a. (1970) gedoen is het aangetoon dat spesifieke digitalis-teëliggaampies verwek kan word.

Butler & Chen (1967) het digoksien met bees-serum-albumien gekoppel en die konjugaat gebruik as antigeen om teëliggaampies op te wek by konyne. Hulle het gevind dat 12 uit 14 antibeesserumalbumiendigitalis sera in 'n verdunning van 1:5 meer as 98% van toegediende digoksien $-H^3$ gebind het. Kromatografies geïsoleerde gamma globuliene van antibeesserumalbumiendigitalis serum het sterk digitalis- H^3 bindingseienskappe getoon terwyl gamma globuliene van normale konynserum en konynantiserum teen ander antigene nie die vermoë gehad het nie. Dit is dus baie duidelik dat spesifieke teëliggaampies teen digitalis ontwikkel het. Digitalis spesifieke teëliggaampies kan van groot waarde wees by die diagnose van digitalisvergiftiging. Veral by mense is dit nie altyd maklik om die toestand klinies te diagnoseer nie. Deur gebruik te maak van teëliggaampies kan digitalis immunologies in serum en weefselvloei-stowwe bepaal word.

As 'n hulpmiddel by die behandeling van ernstige digitalisvergiftiging kan teëliggaampies 'n groot rol speel. Die antigeniteit van die heterogene serum beperk egter die gebruik hiervan. Smith e.a. (1971) het getoon dat die gebruik van Fab-fragmente van die gesuiwerde digoksien spesifieke teëliggaampies die gevaar van anafalaktiese skokreaksies op die vreemde proteïen baie verminder. Hy het honde wat ventrikulêre tagikardie ontwikkel het na die toediening van toksiese dosisse digoksien, behandel met Fab-fragmente van gesuiwerde digoksien spesifieke teëliggaampies. Die honde het na 8 ± 3 minute teruggekeer na normale sinusritme terwyl kontrole diere 157 ± 26 minute geneem het om terug te keer na normale sinusritme.

Digitalisspesifieke teëliggaampies kan ook gebruik word in die studie van die meganismes van digitalisaksie.

Die vorming van teëliggaampies teen hartglikosiede mag 'n verklaring wees van die verskynsel dat sekere diere op tulpbesmette weiding kan wei sonder om tekens van tulpvergiftiging te toon, terwyl ander diere wat op dieselfde weiding gejaag word binne ure tekens van ernstige tulpvergiftiging kan toon. Diere wat weerstand bied teen die tulpvergiftiging is gewoonlik diere wat reeds 'n geruime tyd op die betrokke weiding gewel het en wat selfs in die betrokke gebied gebore is. Hulle het dus die geleentheid gehad om 'n sterk weerstand teen hartglikosiedvergiftiging op te bou. Dit is ook opvallend dat jong kalwers onder ± 3 maande baie selde tulpvergiftiging opdoen. Verskeie faktore mag hier 'n rol speel. Dit mag 'n pre-immuniteit vanaf die moederdier wees of dit mag wees dat die kalf, omdat hy nog nie baie self vreet nie, te min van die tulplanste inkry.

Aangesien baie min plantmateriaal nodig is om 'n dier te vergiftig mag 'n pre-immuniteit hier tog 'n baie belangrike rol speel. Slegs 1.5g/Kg droë *Homeria glauca*-blare is nodig om 'n skaap dodelik te vergiftig, volgens Naude T.W. e.a. (on-gepubliseerde data).

Tydens die proewe met ES was dit ook duidelik dat sommige skape baie meer gevoelig vir die gifstof was as ander. 'n Immuniteit mag dus ook hier 'n groot rol speel.

HOOFSTUK II

Metode

2.1 Proefdiere

Daar is gebruik gemaak van manlike en vroulike skape van onbekende erflike oorsprong. In alle gevalle is diere gebruik van gebiede waar daar nie tulp voorkom nie. Die rede hiervoor is om die moontlikheid van 'n verworwe immuniteit of weerstand teen tulpvergiftiging tot 'n minimum te beperk.

Die diere is gehou in die proefdierstalle van die Fisiologie-departement van die P.U. vir C.H.O. waar hulle 'n daaglikse rantsoen van *ad lib* droë lusern en 500 gram konsentraat gekry het. Water was vrylik beskikbaar.

2.2 Apparaat

Vir die eksperimente is gebruik gemaak van ultrasoniese of elektromagnetiese bloedvloeimeters vir die bepaling van aorta-bloedvloei. Die Doppler-ultrasoniese vloeimeter van Ward Associates is gebruik. Die basiese beginsels van hierdie apparaat word volledig bespreek deur Franklin e.a. (1961), Franklin e.a. (1963), Franklin e.a. (1964) en Reneman e.a. (1973).

Heelwat probleme is met hierdie vloeimeter ondervind. Die omhulsel van die kables is baie maklik beskadig en dan is die metaalgedeelte deur die liggaamsvloeistowwe vernietig.

Hierdie probleem is in 'n groot mate verbeter deur die kables met Dow Corning-mediese lak te behandel.

Omdat die vloeiopnemers se omhulsels van polistreen gemaak is, het dit ook baie maklik gebreek.

Aangesien die elektroniese gedeelte van die apparaat ook probleme begin gee het, het die Fisiologiedepartement besluit om 'n elektromagnetiese vloeiometersisteem aan te koop.

Die Statham-elektromagnetiese vloeiometersisteem is hierna vir alle vloeiometings gebruik. Hierdie stelsel het baie minder probleme verskaf en die opnemers is van 'n baie meer duursame materiaal vervaardig. Die werking en die vloeiometer is volledig deur Gordon e.a. (1970), Franklin (1965) en Gordon (1971) beskryf.

Die eerste afgeleide van die vloei is elektronies met 'n operasionele versterker bepaal. Aangesien hierdie parameter die vloeierversnelling aandui, gee dit 'n baie beter indikasie van die krag van kardiaale kontraksie.

Hierdie parameters is met behulp van 'n 8-kanaal-Elmaminograaf geregistreer op vierkante milimeter ingedeelde papier.

Twintig eksperimente is uitgevoer op 7 verskillende skape. Tydens hierdie eksperimente is ES 71 keer toegedien teen verskillende dosisse.

2.3 Inplanting van vloeiopnemer

1. Vorbereiding

Dit is dwingend noodsaaklik om skape voor operasie minstens 24 uur uit te hongers; dit voorkom dat hulle onder narkose

braak.

Die opnemer wat ingeplant moet word moet noukeurig geselekteer word sodat dit van die regte grootte is. Verkieslik moet 2 of 3 verskillende groottes beskikbaar wees. Dit word aanbeveel dat hulle gesteriliseer word in Zephrochloried-oplossing, maar aangesien dit nie beskikbaar was nie, is chloorheksidien-glikonaat 5% g/v (Hibitane I.C.I.) gebruik, met goeie resultate. Verdunning was soos volg: 1 Deel konsentraat, 1,5 dele gedistilleerde water en dan aangevul tot 10 dele met industriële brandspiritus. Die opnemer is minstens 15 minute in die oplossing gelaat voor inplanting. Dit is veral baie belangrik by die elektromagnetiese vloeimeter dat die elektrodes deeglik skoongemaak word voordat die opnemer ingeplant word.

Voordat narkose toegedien word, word die wol oor die operasie-area en oor die trachea afgeskeer. Die vel word verder glad geskeer met 'n skeermes en deeglik ontsmet met Hibitane (I.C.I.).

2. Operasie

Pentobarbitalnatrium (Sagatal M & B) word binnebaars toegedien tot voldoende vlak van narkose bereik is. Die dosis wissel van 0,1-0,145 gram/5Kg liggaamsgewig, volgens Wright & Hall (1961). Deur gebruik te maak van 'n No. 15 naald in die jugularis en dan 'n dun politeenkateter daardeur te druk tot in die bloedvat waaraan die spuit met die narkose verbind is, kan die spuit nou langs die skaap lê en as die dier nog narkose nodig het, kan dit maklik toegedien word. Indien nie van die politeenkateter gebruik gemaak word nie, ruk die skaap die naald maklik uit die aar uit.

Na die skaap onder narkose geplaas is word 'n trageotomy gedoen en 'n endotracheale buis gepasseer. Die voering van die buis word opgeblaas sodat dit 'n goeie verbinding met die trachea maak en die skaap gemaklik deur die buis kan asemhaal.

Gesteriliseerde afdekdoeke en instrumente word gebruik.

'n Insnyding van ongeveer 15 cm. word gemaak deur die vel regoor die 5de tussenribspasie aan die linkerkant van die borskas. Die oppervlakkige en tussenribspiere word deurgesny tot in die borsholte.

Bloedvate wat baie bloei word met 'n arterietang afgeknyp.

Sodra pneumotoraks ontstaan, word begin met die toediening van suurstof. Dit word gedoen deur die suurstofpypie van die silinder met die hand teen die endotracheale buis se opening te druk en daar te hou vir 2 - 3 tellings; dan weer weg te neem sodat die skaap kans kry om uit te asem. 'n T-buissisteem kan ook gebruik word. Die dier kan op dié wyse gehiperventileer word en sodoende staak asemhaling 'n paar tellings. Dit help baie wanneer die opnemer ingeplant word.

Daar word nou gebruik gemaak van 'n wondoprekker wat die wond groot genoeg oop rek sodat daar in die borskas gewerk kan word.

Die apikale lob van die linkerlong word weggedruk en die stygende aorta net bokant die hart word gelokaliseer. Die weefsel om die aorta word nou met 'n arterietang of skêr los gemaak totdat die aorta reg rondom los is. Hier moet veral versigtig gewerk word om nie die V.Azygos of die kleiner arteries wat uit die aorta vertak te skeur nie.

Met behulp van 'n lang krompunterarterietang word een punt van die band aan die opnemer om die aorta geplaas en deurgetrek. Die opnemer word mooi in posisie geplaas en eers net met die vingers toegedruk om te kyk of dit die regte grootte is. Indien wel, word die bande geknoop en die punte afgesny. In die geval van die elektromagnetiese vloeiopnemer word die sluitskyfie in posisie gedruk. Hierna word die grondkabel aan na-bygeleë spiere geheg.

Die hoofkabel word nou op een of twee plekke aan die binnekant van die borsholte met 'n enkel steek vasgeheg. Die kabel kom deur die wond by die boonste punt uit. Spanningsteke word nou om die 5de en 6de ribbe geplaas en die wondoprekker daarna verwyder.

Die long word nou met die suurstof opgeblaas en as maksimum volume bereik is, word die spanningsteke vas getrek om sodoende die borsholte te sluit met minimum lug daarin. Die eerste laag spiere word geheg en dan die 2de laag met die kabel wat tussen die twee lae ongeveer 5-6cm loop om dan weer na die oppervlakte te kom. Dit word gedoen om te verhoed dat 'n pneumotoraks ontstaan deur die opening waardeur die kabel die borsholte binnedring.

Net onder die vel word die kabel s-vormig gebuig en met 'n enkele steek lossies in posisie gehou. Dit is om te verhoed dat, indien daar aan die buitedeel van die kabel getrek word, die opnemer en inwendige strukture beskadig word.

Hierna word die vel geheg met enkel steke of horisontale matrassteke. Nadat die skaap sy bewussyn ten volle herwin het en in staat is om regop te lê, word die endotracheale buis

verwyder. Die opening gaan vanself weer toe na 'n paar dae. Geen steke word ingesit nie.

3. Praktiese punte van belang by inplanting van die opnemer

Dit is van groot belang dat die regte grootte opnemer gebruik word. Indien kroniese inplanting gedoen word, moet die opnemer los sit rondom die aorta. 'n Speling van tot 5 mm. kan toegelaat word. Bindweefsel wat in die ruimte ingroei voorsien spoedig die nodige noue kontak vir geleiding van klankgolwe of die elektromagnetiese golwe. Ten einde die opnemer te toets voor die borskas toegemaak word, kan agargel gebruik word.

Die opnemer moet nooit by 'n kroniese implantasie styf pas tydens operasie nie om die volgende redes:

- i. Die vaso-vasorum van die bloedvat word afgedruk en dit lei tot raptuur van die bloedvat en die vroeë dood van die eksperimentele dier.
- ii. Die deursnit van 'n blootgestelde bloedvat in die oop borsholte tydens narkose sal kleiner wees as wat dit gaan wees nadat die dier herstel het.

'n Ander baie belangrike punt is die hantering van die kabel. Vergelyk Gordon (1971). Dit moet baie versigtig gedoen word en nooit met 'n arterietang hanteer word nie. Voor inplanting moet die kabel met 'n vergrootglas ondersoek word vir die geringste tekens van barsies of breuke in die omhulsel.

Die geringste breuk in die omhulsel lei tot infiltrering van liggaamsvloei stowwe wat 'n vretende reaksie op die kabel het en dit geheel en al nutteloos maak. Binne 2 - 3 weke kan 'n kabel nutteloos word weens hierdie effek.

Om hierdie toestand te voorkom, kan die kabel met Dow Corning-Mediese graadlak behandel word voor inplanting.

2.4 Eksperimentele metode

Vier dae na die operasie waartydens die vloeiopnemer ingeplant is, het die skaap voldoende herstel om voort te gaan met die eksperimente.

Voor elke eksperiment is die skaap geweeg en die nodige aanpassing vir die lengte van wol gedoen. Hierna is die skaap in 'n staander geplaas. Met behulp van 'n seilhangmat, leerbande en 'n halter is die dier stewig vasgemaak sodat dit gemaklik kon staan. Geen narkose of kalmeringsmiddels is toegedien nie.

Die vloeiometer is met die verbindingskabels aan die res van die apparaat gekoppel.

Die EKG-registrasies is met naaldelektrodes volgens die gemodifiseerde tegniek van Schultz e.a. (1972) gedoen. Die voordele van hierdie metode is dat die posisie van die dier se ledemate nie die EKG beïnvloed nie. Die dier kan dus gemaklik staan sonder die gebruik van verdowingsmiddels. Aangesien hartglikosiede 'n sterk invloed op die senuweestelsel het, is gepoog om geen verdowende middels te gebruik nie ten einde die volle effek van die glikosiede waar te neem.

Die naaldelektrodes is deur die vel gedruk en omgebuig om meer stabiliteit te verkry en ook om te verseker dat hulle nie tydens die registrasies uittrek nie.

Weens die feit dat die ES 'n baie sterk sentrale senuwee-effek het, vertoon die diere baie kragtige senuwee-aanvalle na toksiese simptome van ES-vergiftiging ontwikkel. Tydens hierdie aanvalle spartel die diere baie en dit het gelei tot die uittrek van die verbindingskabels uit die naaldelektrodes. Om die probleem te oorkom is die verbindings-kabels met toutjies aan die elektrodes vasgemaak.

Die skaap is 'n paar minute lank na die hantering alleen gelaat om te kalmeer en om gewoon te raak aan die staander en die omgewing.

Afleiding II van die EKG is geregistreer en is gestandaardiseer sodat 1mV 'n uitwyking van 1 cm. gee. Registrasies is gemaak teen papiersnelhede van 25mm/sek en 100mm/sek.

Hierna is normale registrasie van vloei en EKG gemaak.

Die berekende hoeveelheid ES is vinnig intraveneus in die V. jugularis gespuit en onmiddellik is met registrasies voorgegaan. Ten einde seker te maak dat die geringste afwykings of veranderings geregistreer word, is aanhoudend geregistreer ongeveer 2 uur na die laaste toediening of totdat die skaap dood is.

Op alle skape wat dood is, is 'n nadoodse ondersoek uitgevoer.

HOOFSTUK III

BESPREKING VAN RESULTATE

3.1 Hartfrekwensie

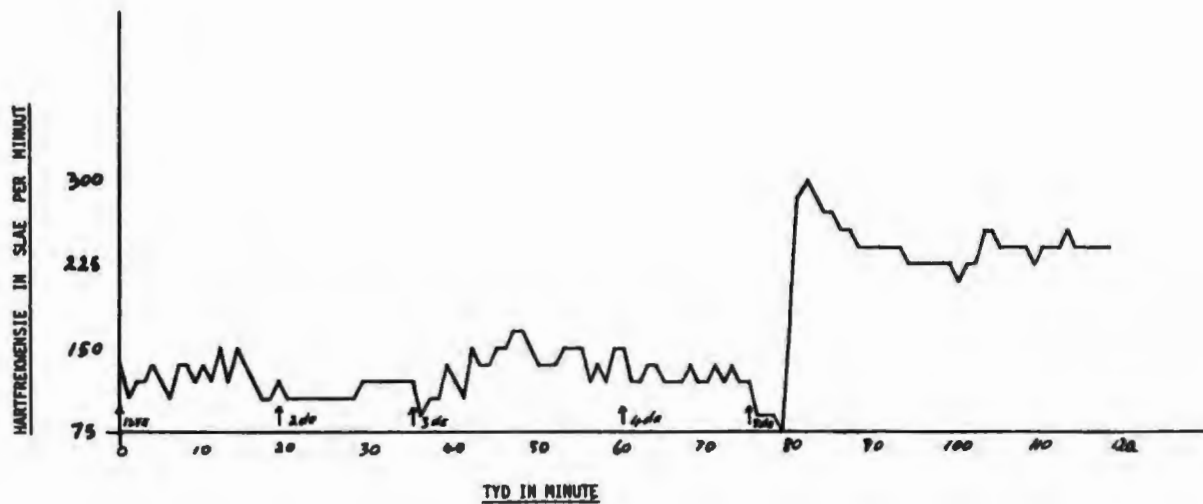
In al die eksperimente wat met ES uitgevoer is, is gevind dat die stof aanvanklik 'n vertraging in die hartfrekwensie veroorsaak, en wanneer toksiese simptome begin ontwikkel, vind daar 'n versnelling in hartfrekwensie plaas. Die tagikardie gaan oor in fibrilasie kort voor die dood intree.

In sommige van die eksperimente is gevind dat daar onmiddellik na toediening van die gifstof 'n styging in hartfrekwensie voorkom. Hierdie styging duur slegs 'n paar sekondes en word gevolg deur 'n vertraagde hartfrekwensie.

'n Moontlike verklaring is dat die inspuitingsnaald 'n pynlike stimulus in die vel veroorsaak wat 'n verbygaande tagikardie kan veroorsaak.

Die daling in hartfrekwensie het baie konstant voorgekom. In gevalle waar baie lae dosisse toegedien is, is gevind dat die vertraging eers 2 tot 4 minute later ingetree het, veral as dit 'n 2de en 3de inspuiting in 'n betrokke eksperiment was. By hoër dosisse het die vertraging binne 1 minuut voorgekom.

Hierdie vertraging is moontlik as gevolg van die verhoogde vagusaktiwiteit of verhoogde gevoeligheid van die SA-knoop vir vagusaktiwiteit soos bespreek in die literatuur. Sien figuur 3.1.



FIGUUR 3.1

DIE EFFEK VAN ES OP HARTFREKSENSIE

Die vertraging in hartfrekwensie het in gevalle waar lae dosisse toegedien is voortgeduur tot aan die einde van die eksperiment. Waar toksiese simptome egter ontwikkel het, het die bradikardie in 'n tagikardie oorgegaan. Hierdie oorsaking was soms baie vinnig. In geval van skaap 3, eksperiment 6, het die hartfrekwensie binne drie minute gestyg van 75 na 300 slae per minuut. Sien figuur 3.1.

Dit het geleidelik weer gedaal maar aan die einde van die eksperiment, 120 minute na toediening, was die hartfrekwensie nog 240 slae per minuut. Dit het egter geleidelik gedaal en 24 uur later was die hartfrekwensie weer op 'n kontrolevlak van 120 slae per minuut.

Hartfrekwensie tot so hoog as 360 slae per minuut is gevind in geval van skaap 6, eksperiment 3. Die hart het egter kort hierna oorgegaan in fibrilasie en die dier is dood.

Dit was ook die patroon wat ons verkry het in al die gevalle waar skape dood is van die gifstof. Die hart gaan vanaf tagikardie oor in fibrilasie kort voor dood.

By laer dosisse het die hartfrekwensie op 'n laer vlak gebly as voor die toediening van ES, byvoorbeeld skaap 3, eksperiment 4. Dit is te wyte aan die terapeutiese effekte van hartglikosiede. By laer dosisse word die simpatiese senuwees gehibereer terwyl die vagusaktiwiteit verhoog word. Dit lei dus tot verlaagde hartfrekwensie en gevolglik beter koronêre bloedsirkulasie. Hierdie bevindings stem ooreen met die literatuur. Vergelyk Daykin (1960) en Moe en Farah (1975).

Daar is ook gevind dat by laer dosisse daar soms 'n paar vinnige kontraksies plaasvind en dan weer normale ritme, sonder enige geleidingsteurings. Dit word moontlik veroorsaak deur die simpatiese effekte wat die parasimpatiese effekte 'n kort rukkie oorheers. Die verhoogde vagusaktiwiteit kry egter gou weer die oorhand en veroorsaak weer 'n stadiger hartfrekwensie.

Uit die literatuur is dit ook duidelik dat die simpatiese stimulasie verantwoordelik is vir die tagikardie. Hierdie simpatiese effekte van hartglikosiede speel 'n baie belangrike rol tydens vergiftiging. Volgens Gillis (1969) en McLain (1969) is die effek van hartglikosiede op die simpatiese senuwees afhanklik van die dosis. Inhibisie van simpatiese senuwees is gevind met lae dosisse en verhoogde aktiwiteit met toksiese dosisse.

As gevolg van verhoogde stimuleerbaarheid van die postganglioniese simpatiese senuwees, is slegs 'n submaksimale stimulus nodig om 'n dramatiese reaksie in hartfrekwensie tot gevolg te hê. Vergelyk Ten Eick & Hoffman (1969). Byvoorbeeld skaap 3, eksperiment 6 soos reeds genoem. Sien figuur 3.1.

3.2 EKG-veranderings

Veranderinge wat waargeneem is, was hoofsaaklik te wyte aan geleidingsteurings en verskillende tipes ekstrasistoliese slae.

3.2.1 AV-geleiding

Verskillende grade van AV-blokkering is konstant waargeneem

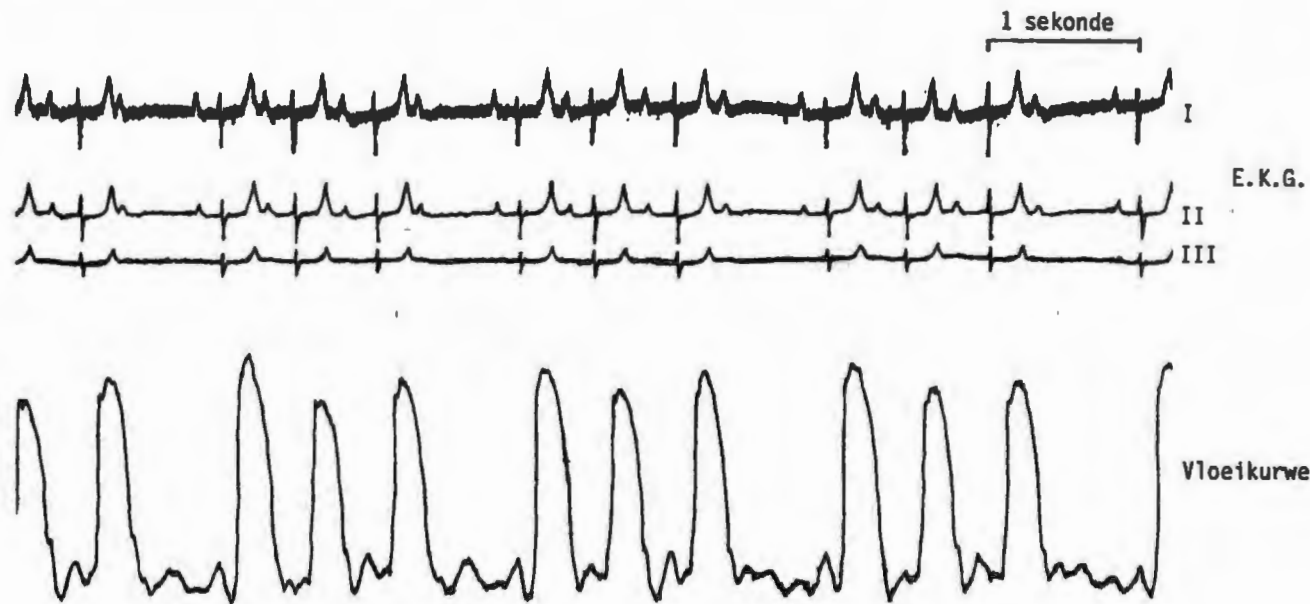
by al die skape na die toediening van 'n letale dosis ES. Die blokkering is ook waargeneem by sommige subletale toksiese dosisse.

In die geval van skaap 3, eksperiment 6, het tipiese AV-blokkering plaasgevind 3 minute na die toediening van 'n toksiese dosis ES. Sien figuur 3.2. Hierdie blokkering het met kort tussenposes voorgekom en toe verdwyn om ongeveer een minuut later weer te verskyn. Tydens die eerste paar blokkerings kan geïsoleerde P-golwe duidelik onderskei word met tipiese verlore slae. Soos die toestand vererger het, het totale dissosiasie tussen atria en ventrikels ontstaan.

'n Sinus-tagikardie ontwikkel met 'n verhouding van atriale kontraksies tot ventrikulêre kontraksies van 2:1 en 3:1. Sien figuur 3.3. Tydens die aanvalle het P-golwe dikwels verdwyn of was net gedeeltelik sigbaar aangesien hulle verberg is deur die QRS-komplekse.

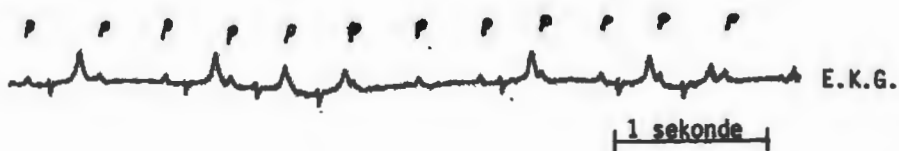
Die oorsaak hiervan is waarskynlik dieselfde as by hartglikosiede. Die refraktêre periode van die atriale miokard verkort en die refraktêre periode van die AV-knoop verleng volgens Massumi e.a. (1972), Gaffney e.a. (1958). Tydens atriale tagikardie word die AV-knoop nou gebombardeer met impulse wat nie gelei kan word nie, omdat hy nog in 'n refraktêre toestand verkeer. Daar word dan net een uit elke twee of drie impulse gelei wat aanleiding gee tot ventrikulêre depolarisasie en kontraksie.

Hierdie toestand het 2 minute lank voortgeduur voordat meer normale slae die blokkerings afgewissel het. Dit het geleidelik verbeter tot normale sinusritme bereik is.



FIGUUR 3.2

AV-BLOKKERING NA DIE TOEDIENING VAN ES



FIGUUR 3.3
SINUS-TAGIKARDIE EN TOTALE ATRIO-VENTRIKULÈRE
DISSOSIASIE

Vyftien minute nadat die laaste AV-blokkering voorgekom het, is 'n baie lae dosis (.005 mg/Kg) ES toegedien. Drie minute later het 'n enkele AV-blok voorgekom, gevolg deur 'n hele reeks blokkerings 9 minute na die inspuiting. Die lae dosis was dus voldoende om weer tipiese toksiese veranderings te weeg te bring.

Nadat die skaap weer herstel het, is 'n verdere .01 mg/Kg ES toegedien. Binne sekondes het die eerste AV-blokkerings voorgekom en dieselfde patroon gevolg as na die eerste inspuiting, behalwe dat die AV-dissosiasie ongeveer 4 - 5 minute voortge= duur het en gevolg is deur 'n ventrikulêre tagikardie. Die tagikardie het geleidelik teruggekeer na normaal oor 'n tyd= perk van 24 uur.

In skape wat hoë toksiese dosisse gekry het, was die patroon almal dieselfde. In gevalle waar laer dosisse toegedien is, het daar nie AV-blokkering plaasgevind nie, maar slegs 'n ver= andering in die ontladingsinterval van die SA-knoop. Die ge= volg is dat daar 'n verlengde P-P-interval ontstaan. Byvoor= beeld skaap 5, eksperiment 3. Sien figuur 3.4. Hierdie verskynsel is by al die skape opgemerk, selfs nadat baie klein dosisse ES toegedien is.

Daar is ook 'n sinusaritmie waargeneem by skaap 5 voordat enige ES toegedien is. Die voorkoms van verlengde P-P-intervalle het egter baie meer opvallend geword na die toediening van ES. Hierdie sinusaritmie is ook deur Naude e.a. (ongepubliseerde data) verkry.

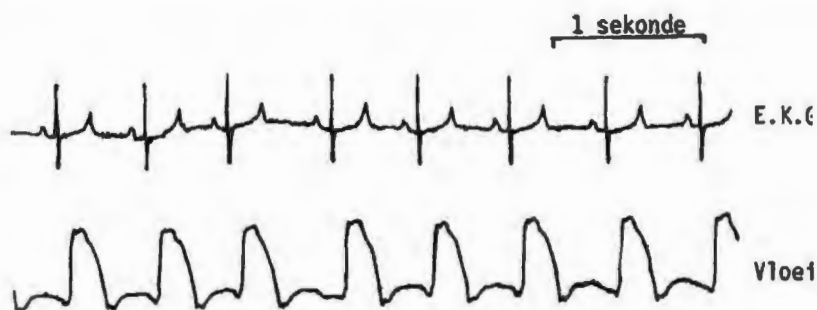
Die voorkoms van verlengde P-P-intervalle na toediening van ES het onreëlmatig en sonder 'n vaste patroon voorgekom. Meestal

was dit ook net een enkele slag, gevolg deur 'n normale geleidingspatroon. Die slag wat gevolg het op die verlengde P-P-interval, was gewoonlik geassosieer met 'n vergrote vloeikurwe. Dit dui moontlik onder andere op 'n vergrote slagvolume as gevolg van 'n langer diastoliese tyd wat aanleiding gee tot 'n groter presistoliese ventrikulêre volume. Sien figuur 3.5.

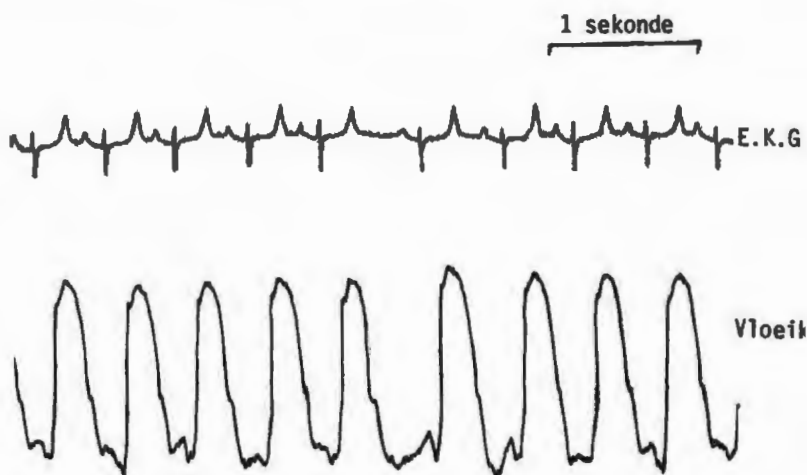
Volgens Massumi e.a. (1972) en Bigger & Strauss (1972) kom 'n soortgelyke verskynsel voor by digitalisvergiftiging by die mens. Daar is ook 'n verlengde P-P-tydsinterval. Dit is egter altyd ongeveer 2X die normale P-P-tydsinterval. Dit is dus 'n enkele SA-knoopontlading wat geblokkeer is. Die SABlokkering word toegeskryf aan verhoogde vagus-aktiwiteit en verhoogde gevoeligheid van die SA-knoop vir die vaguseffekte van die digitalis volgens Massumi e.a. (1972), Gaffney e.a. (1958).

Volgens McLain (1959) is daar egter ook ekstra vaguseffekte wat aanleiding kan gee tot vertraagde SA-knoopontlading tydens digitalisvergiftiging. Sien literatuurbespreking.

Met ES-vergiftiging is ook SABlokkerings waargeneem, maar baie meer dikwels gevalle waar die P-P-interval verleng is, maar nie soveel as 2X die normale nie. Sien figuur 3.4. Dit is dus net vertraging in die depolarisasie van die SA-knoop. Hierdie vertraging van die impuls vind waarskynlik plaas tussen die SA-knoopselle en die atriale miokard volgens Massumi e.a. (1972). Die mate van vertraging is nie altyd dieselfde nie en dikwels ontstaan 'n sinusaritmie. Sien figure 3.4 en 3.5.



FIGUUR 3.4
VERLENGDE P-P-INTERVAL NA TOEDIENING
VAN ES



FIGUUR 3.5
VERLENGDE P-P-INTERVAL GEVOLG DEUR
VERGROTE VLOEIKURWE

Die ontstaan van die SA- en AV-blokkering asook die vertraagde SA-knoopontlading kan dus toegeskryf word aan 'n kombinasie vaguseffekte en direkte effekte deur die gifstof. Uit die literatuur is dit duidelik dat hartglikosiede vagusaktiwiteit verhoog, asook 'n direkte negatiewe kronotrope-effek op die AV-knoop het. Dit is laasgenoemde effek wat veral aanleiding kan gee tot die AV-blokkering.

3.2.2 QRS-golf

In al die gevalle het duidelike QRS-veranderings plaasgevind. Ventrikulêre tagikardie het ontwikkel in al die skape binne 10 minute nadat toksiese dosisse ES toegedien is; in sommige gevalle selfs so gou as 3 minute.

Ventrikulêre ektopiese ritme het ontwikkel met die ontstaan van impulse uit die AV-knoop of AV-bundel. Die ektopiese QRS-komplekse is baie groter as die normale en kom voor in 'n bepaalde verhouding van ektopiese slae tot normale slae. In geval van skaap 4 het daar hele reekse ektopiese slae, afgewissel met normale slae, voorgekom. Die normale slae vermeerder geleidelik en na 3 minute het die ektopiese slae verdwyn. Sien figuur 3.6.

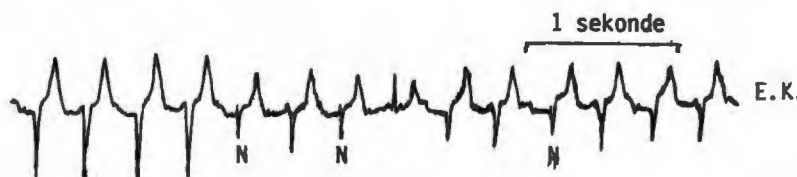
Skaap 3 het ook ektopiese QRS-komplekse getoon in 'n wisselende verhouding van een normale tot een abnormale vanaf AV-knoop of AV-bundel tot een vanaf 'n ander fokus in die ventrikel met 'n teenoorgestelde polariteit. Sien figuur 3.7.

By skaap 2 het daar 9 minute na inspuiting van .06 mg/Kg ES 'n verhouding van abnormale QRS-golwe tot normale golwe van



FIGUUR 3.6

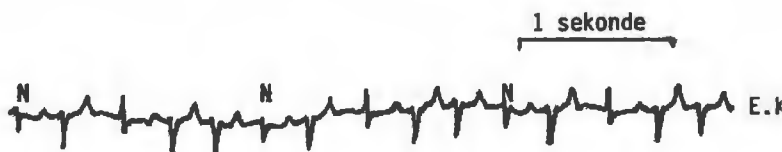
EKTOPIESE VENTRIKULÈRE RITME



FIGUUR 3.7

WISSELENDE EKTOPIESE VENTRIKULÈRE RITME

N - NORMALE QRS



FIGUUR 3.8

WISSELENDE EKTOPIESE VENTRIKULÈRE RITME, ABNORMALE
QRS-GOLWE TOT NORMALE QRS-GOLWE IN VERHOUDING VAN

4:1. N - NORMALE QRS

4:1 en 2:1 ontstaan. Sien figuur 3.8 en 3.9. Die voorkoms van hierdie ekstrasistoliese slae het baie gewissel. Soms was daar 'n hele reeks abnormale golwe, gevolg deur een of twee normale golwe. Ander kere het daar slegs af en toe 'n enkele ektopiese slag voorgekom. Sien figuur 3.10.

'n Verklaring vir hierdie gekoppelde ritme mag gevind word in die werk van Pretorius e.a. (1969).

ES het 'n soortgelyke aritmiese patroon *in vitro* veroorsaak. In mikro-elektrode eksperimente het hulle gevind dat die SA-knoopselle en die Purkinje-vesels meer gevoelig is vir ES as die gewone miokardiale selle. By konsentrasies so laag as 10^{-7} M ES kan veranderinge in die pasaangeëraksiopotensiaal waargeneem word. Hierdie veranderinge het nie veel invloed op die frekwensie van die spontaanpolserende preparaat gehad nie. Alhoewel die helling van die diastoliese depolarisasie verhoog is, het die frekwensie van ritmisiteit nie verander nie omdat die aksiepotensiaal se drumpelwaarde ook verhoog is.

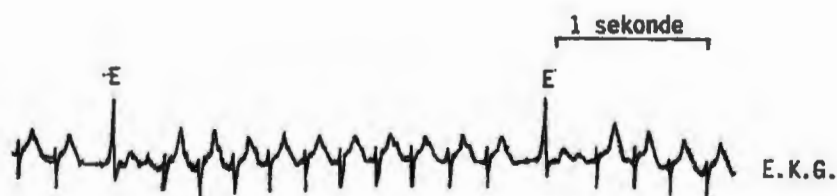
Tien minute na die toediening van ES het 'n aritmiese patroon ontwikkel waar elke twee normale slae gevolg is deur 'n onreëlmatige slag. Hierdie onreëlmatigheid word waarskynlik veroorsaak deur 'n periodieke verhoging van die drumpelwaarde. Dit word deur bogenoemde werkers betwyfel of so 'n onreëlmatige slag kan lei tot stimulasie van die atriale spier. Die stadige depolarisasie mag lei tot adaptasie van die aangrensende selle vir die vloei van stroom.

In papillêrespier moet die konsentrasie ES verhoog word na 10^{-6} M voordat veranderinge waargeneem is. Die volgorde van veranderinge was dieselfde as vir Purkinjevesels, naamlik de-



FIGUUR 3.9

WISSELENDE EKTUPIESE VENTRIKULÈRE RITME. ABNORMALE QRS-GOLWE TOT
NORMALE QRS-GOLWE IN VERHOUDING VAN 2:1
N - NORMALE QRS



FIGUUR 3.10
ENKELE EKTPIESE SLAE
E - EKTPIESE SLAG

polarisasie van die membraan gevolg deur spontane impulsontlading.

Hierdie spontane impulsontladings was altyd in groepe wat geduur het van 'n paar sekondes tot een minuut. Die groepe is ook met onreëlmatige tussenposes herhaal.

Die periodieke verhoging van drumpelwaarde mag veroorsaak word deur die inhibisie van Na^+K^+ -ATPase wat 'n groot rol speel in die beheer van intra- en ekstrasellulêre ionkonsentrasie. Volgens Rosen e.a. (1975), Smith T.W. & Willerson (1971). Presies waarom hierdie veranderings so periodiek voorkom tydens ES-vergiftiging is egter nog onbekend.

Dit mag egter wees dat daar 'n onstabiliteit in die membraan-ionbeheermeganisme ontstaan wat aanleiding gee tot ossillasie van die membraanionkonsentrasies.

Premature ventrikulêre depolarisasies

In skaap 3, eksperiment 4, en ook by verskeie ander skape is gevind dat daar premature ventrikulêre depolarisasies plaasvind. Dit het voorgekom nadat 'n toksiese dosis ES toegedien is (.03 mg/Kg ES) en voordat AV-blokkering plaasgevind het. Die QS-tyd is in die gevalle verleng weens die feit dat die impuls hoofsaaklik deur die spierweefsel van die ventrikel geleidelik word en nie deur die Purkinjevesels nie. Die QRS-golf is ook baie groter as die normale golwe; wanneer 'n normale impuls deur die hart beweeg, word beide ventrikels gelyktydig gedepolariseer en die depolarisatiegolwe van die twee kante neutraliseer mekaar gedeeltelik, aldus Massumi (1972) en Bigger & Strauss (1972). In die geval van 'n premature ventrikulêre

depolarisasie vind geleiding van die impuls slegs in een rigting plaas en dit lei tot 'n baie hoër elektriese potensiaal. Die QRS-kompleks word ook gevolg deur 'n baie vergrote T-golf. Die TP-tyd van die daaropvolgende depolarisasie is duidelik verleng. Sien figuur 3.11.

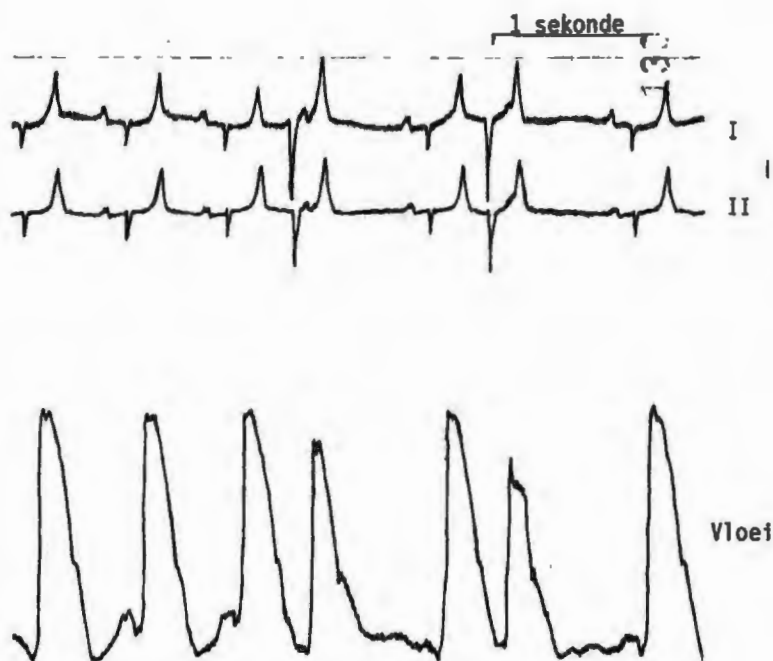
Hierdie premature ventrikulêre depolarisasie is ook tipies van digitalisvergiftiging. Die prikkelbaarheid van die ventrikel word verhoog en spontane depolarisasies vanaf ektopiese fokusse kom voor. Vergelyk Massumi e.a. (1972).

3.2.3 T-golf

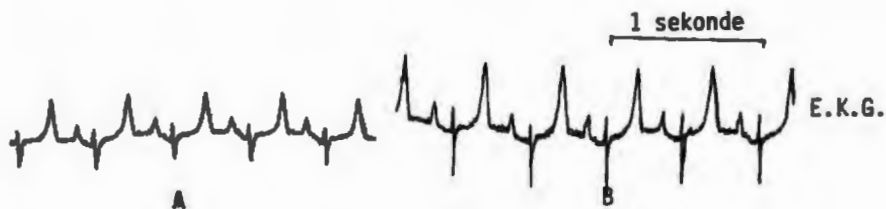
In al die gevalle wat toksiese simptome ontwikkel het, het daar 'n vergroting van die T-golfamplitude plaasgevind. Sien figuur 3.12.

Verder het T-golwe ook 'n bifasiese vorm of omgekeerde polariteit vertoon. Daar kan dus 'n U-golfeffek ontstaan. Sien figuur 3.13. Hierdie afwykings van die T-golwe is ook algemeen waargeneem by digitalisvergiftiging.

Digitalis kan terapeuties gebruik word om die krag van kardiaale kontraksie te verhoog, maar dit verleng ook die periode van depolarisasie van die hartspier. Gewoonlik word hierdie periode in dieselfde verhouding verleng deur die hele ventrikulêre spier. Tydens oordosering van digitalis mag die periode van depolarisasie van een deel van die hart buite verhouding tot die ander dele verleng word. As gevolg hiervan kan daar dan T-golfafwykings soos omgekeerde T-golwe of bifasiese T-golwe voorkom. Al hierdie veranderinge is ook waargeneem tydens die eksperimente met ES.

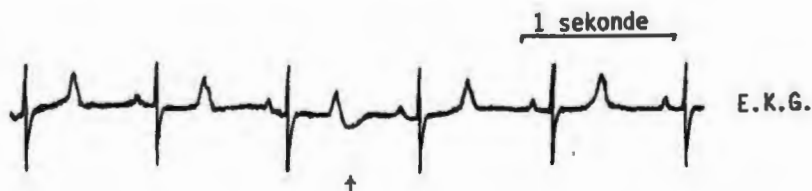


FIGUUR 3.11
PREMA^TURE VENTRIKULÈRE DEPOLARISASIES



FIGUUR 3.12
VERGROTING VAN T-GOLWE NA ES-TOEDIENING

A - VOOR TOEDIENING VAN ES
 B - NA TOEDIENING VAN ES



FIGUUR 3.13
DIE ONTSTAAN VAN 'N BIFASIESE T-GOLF
U-GOLF-EFFEK

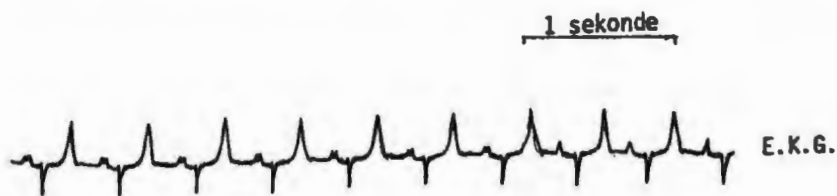
Waar T-golfafwykings egter as van die vroegste tekens van digitalisvergiftiging beskou word, was dit nie die geval met die ES nie. Behalwe vir die vergroting van T-golwe is T-golfafwykings eers opgemerk nadat geleidingsteurnisse soos AV-blokkering, sinusaritmie, en AV-dissosiasie reeds voorgekom het.

Onderdrukking van die S-T-segment, soos beskryf by digitalisvergiftiging by die mens, is nie in een geval waargeneem nie. Ook Naude e.a. (ongepubliseerde data) het nie hierdie afwyking by skape wat ES ingespuut is, waargeneem nie.

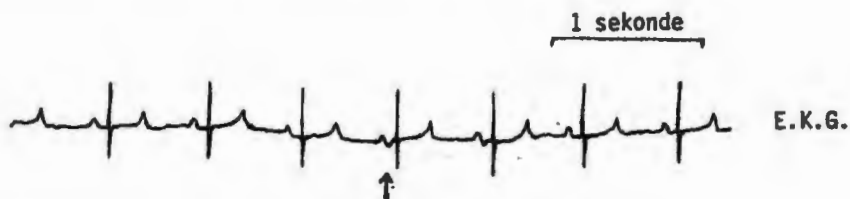
3.2.4 P-golf

Baie min verandering is in die P-golf waargeneem. In skaap 2B het gesplete P-golwe tydens laer dosering hulle verskyning gemaak en al hoe meer dikwels voorgekom met hoër doserings. Sien figuur 3.14. In geval van skaap 3 het die gesplete P-golwe eers met kort periodes voorgekom en toe verdwyn. Soos die toksiese simptome toegeneem het, het hulle 'n konstante verskynsel geword tot aan die einde van die eksperiment. Die neiging tot vorming van bifasiese P-golwe is ook waargeneem in geval van skaap 5 en 6. Dit het egter net by enkele slae voorgekom en was nie 'n permanente verandering na ES-toediening nie. Sien figuur 3.15.

Die mees waarskynlike verklaring vir die P-golfabnormaliteite is die verhoogde vagusaktiwiteit wat 'n vertraging in impulsontlading by die SA-knoop veroorsaak en terselfdertyd ontstaan daar 'n verhoogde prikkelbaarheid weens inhibisie van die Na^+K^+ -ATPase. Die gevolg is dat impulse in ander dele van die SA-knoop of selfs in aanliggende atriale weefsel kan ontstaan. Hierdie abnormale impulse veroorsaak dan ook afwykings in die



FIGUUR 3.14
GESPLETE P-GOLWE



FIGUUR 3.15
BIFASIESE P-GOLF

P-golfvorm.

3.3 Vloekurve-veranderings

Baie duidelike veranderings in die vloekurve het tydens al die eksperimente voorgekom. In gevalle waar lae dosisse ES gespuit is, het die vloekurve die eerste tekens van verandering in die kardiaale funksie aangetoon voordat enige EKG-afwykings verskyn het. Die vloekurve-amplitude het 'n stygende neiging getoon sodra die ES invloed op die hart begin uitoefen het. Dit is dus 'n duidelike aanduiding dat ES die effektiwiteit van die hart kan verhoog. Alhoewel hoër dosisse ES EKG afwykings veroorsaak het, het die vloekurve-amplitude nog verhoogde vloei aangedui.

Hartglikosiede veroorsaak eers 'n verhoogde simpatiese aktiwiteit nadat hart-aritmie ontstaan het volgens McLain (1969). Die verhoogde vloei amplitudes wat op die vroeë stadium na toediening van ES verkry word is dus waarskynlik weens die direkte inotrope-aksie van die middel. Die verhoogde amplitude wat op 'n latere stadium verkry word is moontlik weens 'n kombinasie van sellulêre en simpatiese effekte.

Die vloekurve kan dus beskou word as 'n waardevolle en sensitiewe hulpmiddel om die invloed van ES op kardiaale funksie te bestudeer.

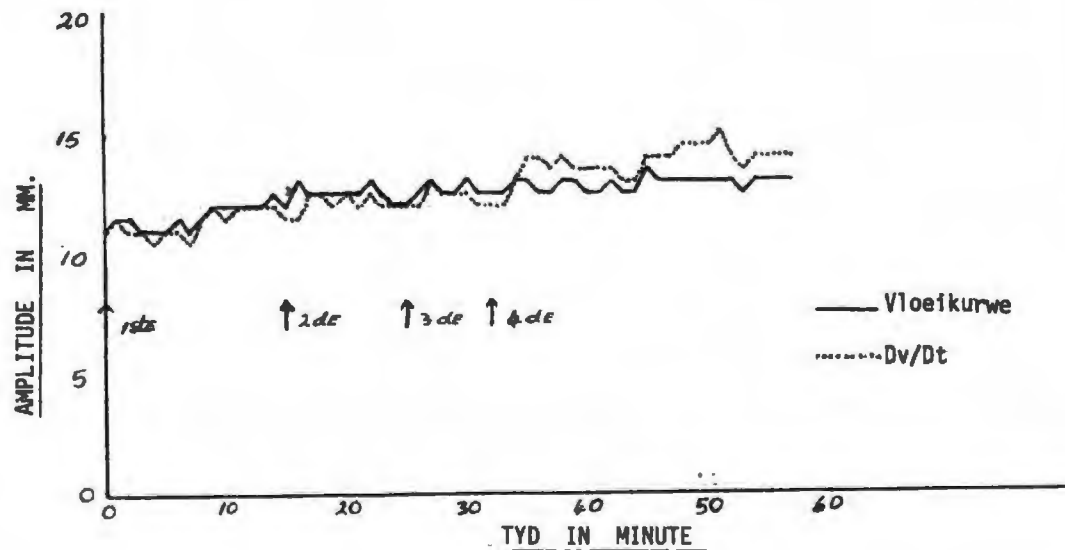
Deur die eerste afgeleide van die vloekurve saam met bloedvloei te registreer, kan die kontraktiliteit van die hart ook bestudeer word. Dit gee 'n baie goeie aanduiding van die versnelling van bloed uit die hart in die aorta in. Hierdie hoër dinamiese funksie van die hart is 'n beter maatstaf van kar-

diale effektiwiteit as die laer dinamiese funksie soos bloeddruk of bloedvloei alleen.

Veral weens die feit dat verhoogde kardiaale kontraktiliteit nie noodwendig 'n verhoogde kardiaale omset tot gevolg het nie, is dit nodig om die hoër dinamiese funksies soos differensiasie van vloeisnelheid ook te ondersoek.

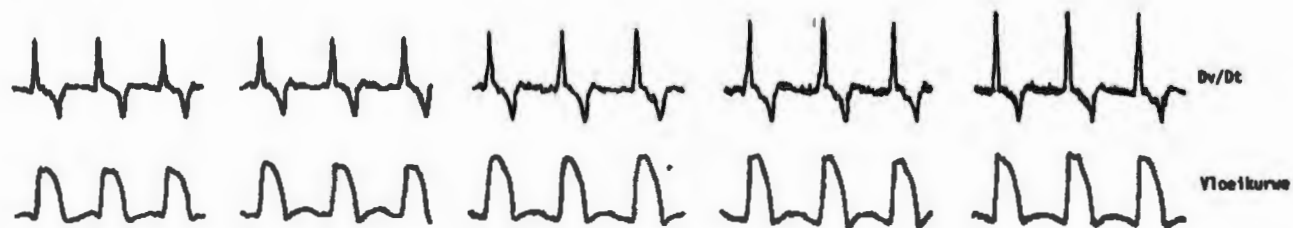
Wanneer lae dosisse ES gespuit is, was die eerste verandering in vloeikurwe 'n geleidelike styging in die amplitude en die helling van styging het vergroot. Deur gebruik te maak van differensiasie van die vloeikurwe kan hierdie effek baie duidelik gesien word. Na elke inspuiting van ES vind daar 'n vergroting van die vloei en die gedifferensieerde vloeikurwe plaas. Wanneer maksimum terapeutiese effek bereik word is die vergroting van die differensiasie amplitude meer as die vergroting van die vloeiamplitude. Sien figuur 3.16. Dit dui dus op 'n baie sterk dinamiese kontrakisie van die ventrikulêrespier om die bloed teen 'n hoë versnelling in die aorta in te forseer. Dit gee dus ook 'n aanduiding van die terapeutiese effek van ES op die hartspier. Tydens hierdie sterk kontrakties is die vloeikurwe se dalende deel ook egalig sonder kurwes of onreëlmatighede. Die diastoliese gedeelte van die golf is gewoonlik gelyk en effens getand. Sien figuur 3.17.

Die eerste vloei afwykings wat opgemerk is na die toediening van toksiese dosisse ES was die ontstaan van 'n baie meer onreëlmatige dalende helling en diastoliese gedeelte van die vloeikurwe. Die dalende gedeelte het 'n skerp getande voorkoms gehad. Dit was veral baie opvallend by die Doppler-vloeimeter. Sien figuur 3.18. By die elektromagnetiese vloeimeter was die dalende gedeelte van die golf nog redelik gelyk, met slegs 'n



FIGUUR 3.16

VERGELYKING TUSSEN VERGROTING VAN VLOEIAMPLITUDE EN VERGROTING
VAN GEDIFFERENSIEERDE VLOEI-AMPLITUDE



VOOR TOEDIENG VAN ES

5 MIN. NA EERSTE
INSPUITING

5 MIN. NA TWEEDE
INSPUITING

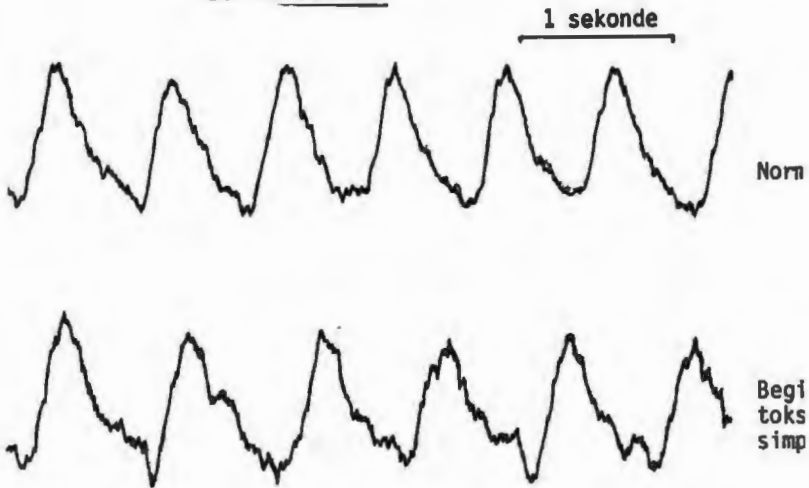
5 MIN. NA DERDE INSPUI-
TING

19 MIN. NA DERDE INSPUI-
TING
MAKSIMUM EFFEK

FIGUUR 3.17

VERGROTING VAN Dv/Dt EN VLOEIKURVE-AMPLITUDES NA TOEDIENING VAN ES

DUF-VLOEIKURWE



FIGUUR 3.18

ELEKTROMAGNETIESE VLOEIKURWE



FIGUUR 3.19

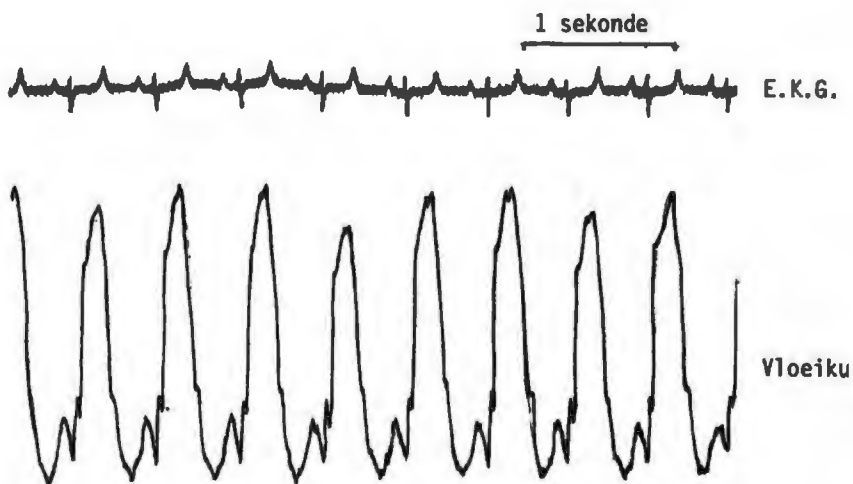
effense bultjie. Die diastoliese gedeelte was egter baie diep getand, met skerp inhamme. Sien figuur 3.19. Hierdie tipe golwe het aanvanklik slegs vir 'n paar slae voorgekom en het dan weer verdwyn om vervang te word deur die meer egalige vloei kurwe. Nadat hierdie tipe vloei krisse voorgekom het, het dit nie lank geduur voordat daar ook duidelike EKG-afwykings voorgekom het nie. Soos die toksiese effekte vermeerder het, het die vloei afwykings vererger.

Tydens verskeie eksperimente was dit duidelik dat die ES 'n nadelige effek op die kardiaale funksie kan hê sonder dat die geleidingspatroon beïnvloed word soos deur die EKG weergegee, veral waar lae dosisse gebruik is. Daar bestaan 'n neiging vir die vorming van groepe van 1 of 2 of selfs meer hartslae wat 'n verlaagde vloei amplitude toon. Die hart se slagvolume is dus verlaag vir daardie paar slae.

Hierdie sarsies lae golwe word gevolg deur een of meer besonder hoë golwe en dan weer normale golwe wat weer deur die volgende sarsie lae golwe gevolg word. Die verskynsel het in onreëlmatige reekse voorgekom. Sien figuur 3.20.

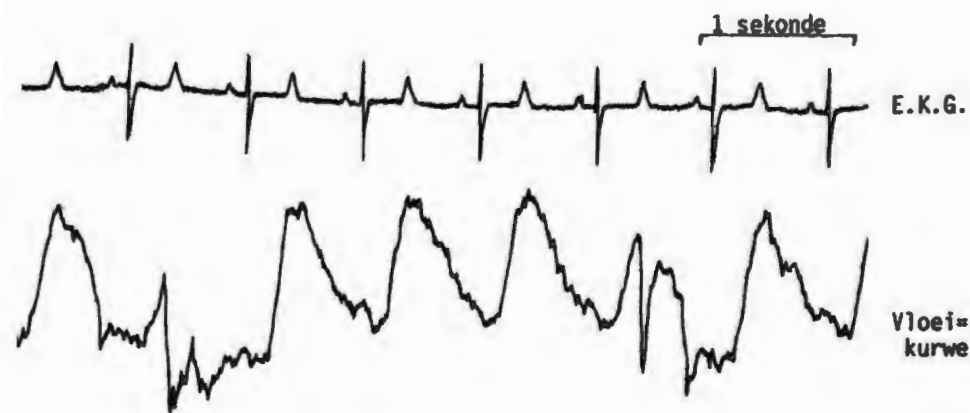
In verskeie eksperimente is daar ook enkele slae in die vloei kurwe wat feitlik geen vloei of baie sterk vloei aantoon. Sien figuur 3.21. Dit het met lae dosisse ES begin voorkom en vermeerder soos die dosis verhoog is totdat EKG-veranderings verkry is en daar duidelike AV-blokkerings plaasgevind het.

Aangesien hierdie vloei afwykings onreëlmatig voorgekom het, kan dit nie aan 'n reëlmatige gebeurte soos asemhaling toegeskryf word nie. Die moontlikste verklaring lê egter in die sellulêre effekte van ES en nie in die geleidingseffekte soos



FIGUUR 3.20

DIE EFFEK VAN ES OP VLOEIAMPLITUDE SONDER
TEKENS VAN GELEIDINGSTEURNISSE IN DIE EKG



FIGUUR 3.21
ENKELE SLAE OP DIE VLOEIREGISTRASIE VERTOON
BAIE STERK VLOEI SONDER TEKENS VAN
EKG AFWYKINGS

deur die EKG weerspieël nie.

Uit die literatuur is dit duidelik dat hartglikosiede 'n inhiberende effek op die Na^+K^+ -ATPase van die hartselle het. Die rede waarom hierdie effek na die toediening van ES in sarsies van 'n paar slae of selfs 'n enkele slag voorkom, is moeilik verklaarbaar. Dit pas egter in by die patroon van werking van die gifstof, aangesien baie van die hemodinamiese veranderinge na die toediening van ES ook in sarsies voorkom, byvoorbeeld tagikardie, AV-blokkering en AV-dissosiasie. Die bevindings van Pretorius e.a. (1969) het ook *in vitro* hierdie neiging tot ossilasie of groepering van afwykings in hulle mikro-elektrode eksperimente geïllustreer.

Die hipotese van Besch e.a. (1970), wat ook deur Schwartz e.a. (1969) gehuldig word vir die rol van Na^+K^+ -ATPase in die aksie van hartglikosiede, bied egter 'n moontlike verklaring.

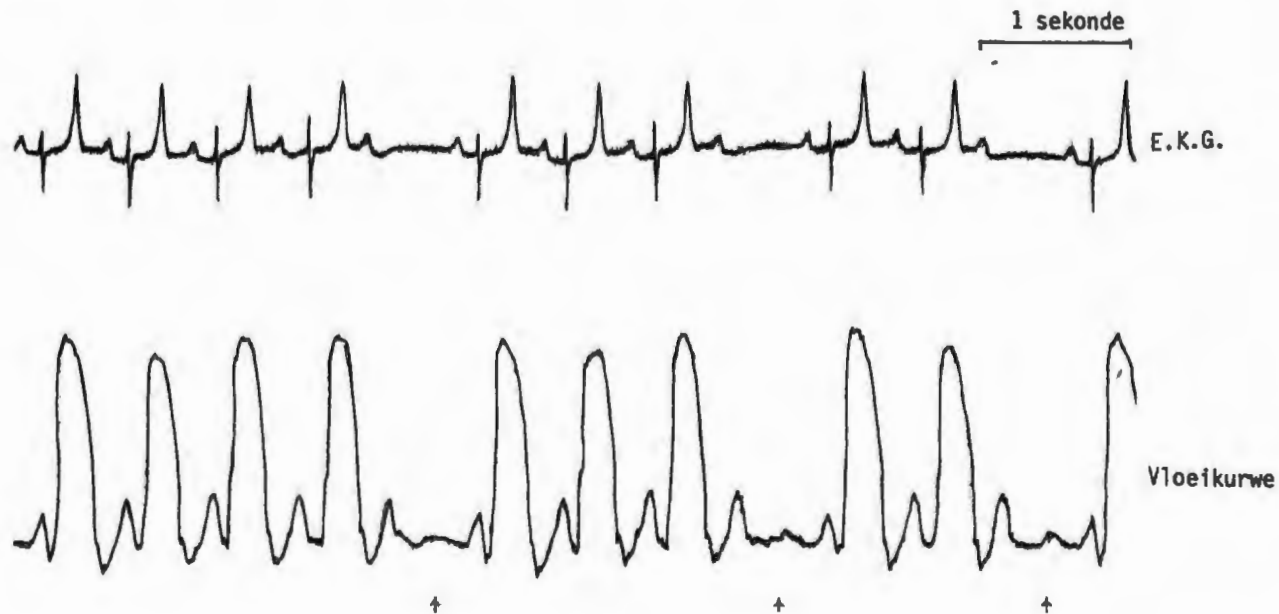
Die inisiële interaksie van die glikosied inhibeer die Na^+K^+ -ATPase -ensiemsisteem. Dit veroorsaak 'n verhoogde intrasellulêre natriumioonkonsentrasie wat weer 'n invloed van kalsiumione veroorsaak, of die vrystelling van kalsium uit 'n spesifieke bron stimuleer. Die verhoogde kalsium bevorder dan die volgende een of twee kontraksies. Dit mag nouwees dat die kalsiumbron of die invloed van kalsium periodiek beperk word deur die direkte effek van ES of indirek deur opheffing van die inhiberende effekte op die Na^+K^+ -ATPase. Die kardiaale kontraksie is baie afhanklik van kalsiumione. By 'n baie lae kalsiumkonsentrasie kan die spanning in die spier tot 0 daal, ten spyte van die feit dat die elektriese stimulasie nog 'n aksiepotensiaal veroorsaak.

Sodra die kalsium dus beperk word, is die kontrakisie swakker en word laer vloeiamplitudes verkry. Indien die effek sterk genoeg is, word geen vloed verkry nie.

'n Tweede hipotese kan egter vir hierdie veranderings gestel word. Daar mag wel 'n ventrikulêre kontrakisie plaasvind, maar dit mag heeltemal oneffektief wees of 'n groep kontrakties mag swakker wees as die normale op daardie stadium. Uit die werk van Pretorius e.a. (1969) blyk dit dat daar dikwels dissosiasie binne 'n enkele papillêrespier plaasvind. Dit lei tot oneffektiewe kontrakisie en mag dus daartoe aanleiding gee dat die AV-kleppe nie behoorlik sluit nie. Dit mag ook wees dat hulle wel sluit, maar tydens die volgende sistolie word die corda tendinae nie styf gespan deur die papillêrespier nie en gevolglik kan die AV-klep terug bult in die atria in. Aan gesien die druk in die aorta hoër is as in die atria, sal die bloed eerder terug dam in die atria in as wat dit in die aorta in sal vloed. Daar vind dus baie min bloedvloed deur die aorta plaas en 'n baie swak of geen vloeikurve word geregistreer nie. Wanneer die papillêre dissosiasie opgehef word, sal sistolie weer tot 'n effektiewe ejeksie lei.

Hierdie dissosiasie van die papillêrespier mag ook 'n rol speel by die verkryging van onreëlmatige vloeikurwes.

Tydens AV-blokkering was daar geen vloed geregistreer nie en tydens die vertraagde atriale depolarisasie is gevind dat die volgende vloeikurve ook vertraag is om 'n duidelike verlengde diastoliese periode te toon. Sien figuur 3.22. Wanneer die skaap so 'n krisis beleef het met 'n hele reeks AV-blokkerings, het die vloeikurve ook baie meer onreëlmatig geword, veral die diastoliese gedeelte. Die sistoliese gedeelte van die golf was



FIGUUR 3.22

AV-BLOKKERING WAT BAIE DUIDELIK OP VLOEIKURWEREGISTRASIE GETOON WORD

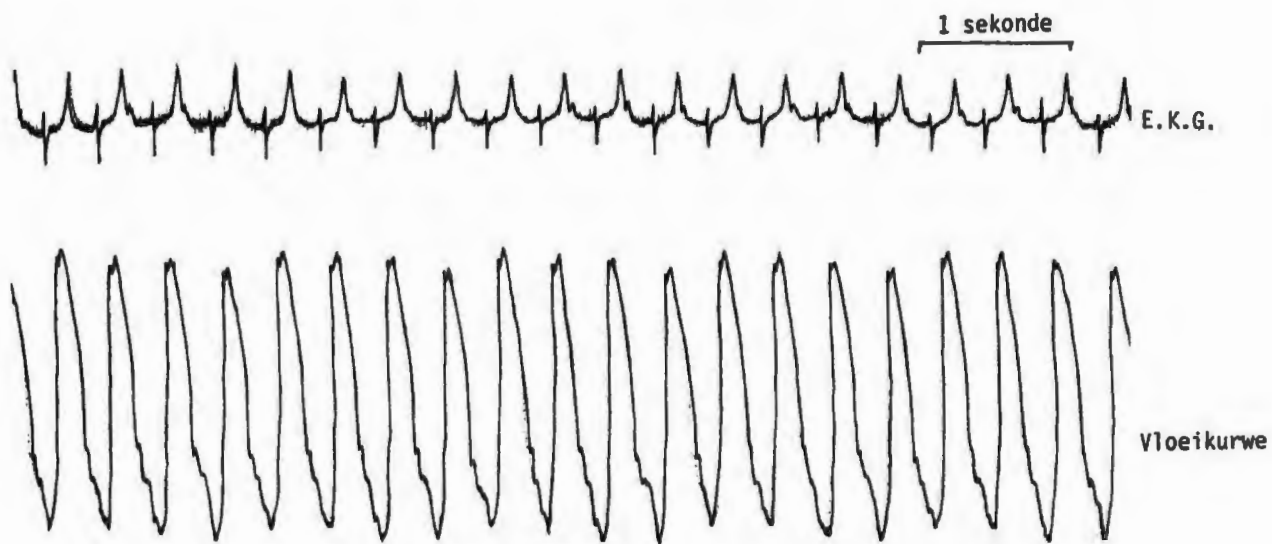
nie so dinamies tydens die krisis soos nadat so 'n krisis verby was nie. Sien figuur 3.23. Dan het die golf 'n baie kragtige en effektiewe vloei weerspieël, met skerp pieke en 'n loodregte stygende helling. Gedurende hierdie tydperk was die gedifferensieerde vloei kurwe-amplitude dan ook groter as die vloei kurwe-amplitude. Sien figuur 3.17.

By normale skape, voor die toediening van die gifstof, is daar ook baie variasie in die diastoliese gedeelte van die vloei kurwe. Dit is egter baie duidelik dat die verandering in hierdie deel van die golf wat tydens vergiftiging (of die eerste tekens daarvan) waargeneem is, baie meer drasties en betekenisvol is as die variasie voor vergiftiging.

In die geval van skaap 3, eksperiment 8, het daar binne sekondes na toediening 'n dubbele diastoliese golf ontstaan en voortgeduur tot ongeveer 2 minute na toediening. Dieselfde verskynsel is ook by skaap 5, en 6 waargeneem. Sien figuur 3.24.

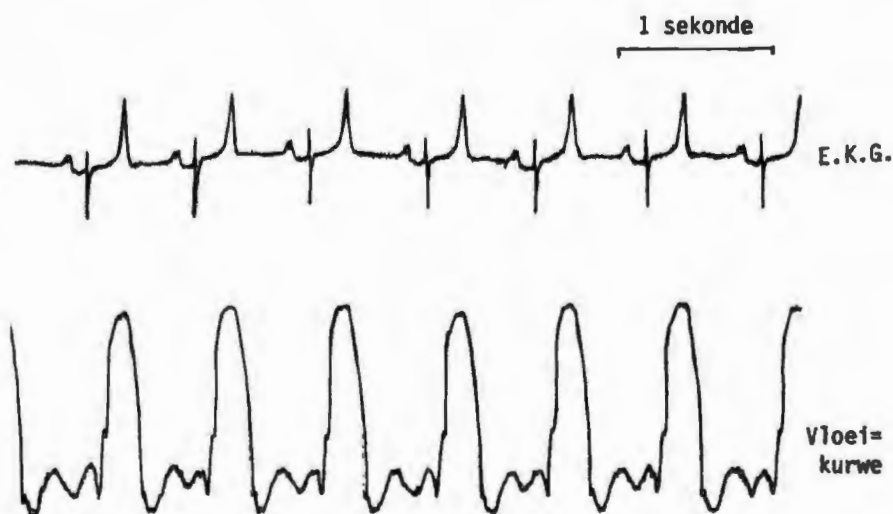
Deur die verhoudings van die ooreenstemmende P- en Q-golwe van die EKG tot die eerste en tweede diastoliese vloei kurwe-golfies te bepaal, is vasgestel dat daar 'n vaste verhouding bestaan tussen die eerste vloei golfie en die Q-golf van die EKG en tussen die tweede vloei golfie en die P-golf van die EKG. Hieruit kan afgelei word dat die eerste vloei golfie geassosieer is met die voorafgaande ventrikulêre sistolie en die tweede vloei golfie met die volgende atriale kontrakisie.

'n Moontlike verklaring hiervoor kan wees deur dat daar ook 'n sterker atriale kontrakisie verkry word met ES soos wat met digitalis verkry word. Vergelyk Massumi e.a. (1972). Die atria



FIGUUR 3.23

KRAGTIGE DINAMIESE VLOEIKURWE NADAT KRISIS VERBY IS



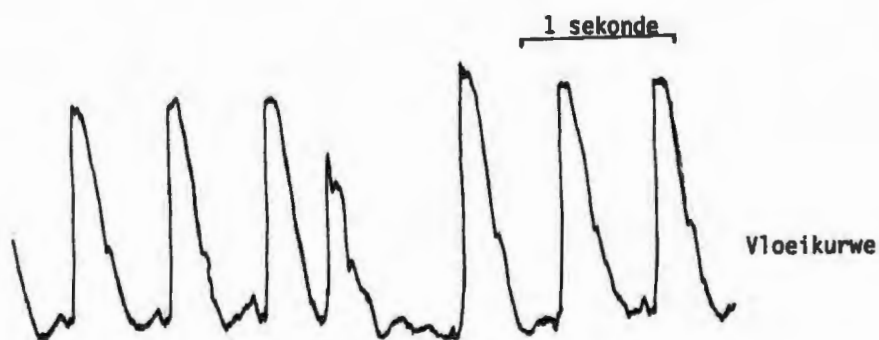
FIGUUR 3.24
DUBBELE DIASTOLIESE GOLFIES SOOS WAARGENEEM BY
SKAPE 3, 5 EN 6

forseer nou 'n hoeveelheid bloed in die ventrikel in, op 'n stadium voordat isometriese kontraksie plaasvind. Die aorta=kleppe is elasties en aangesien die hartspiere, waaraan die kleppe geheg is, nog in 'n verslapte toestand verkeer, is die kleppe baie meer geneig om na buite gedruk te word deur die volume bloed wat die atria in die ventrikel in forseer. Die uitbulting van die aortakleppe veroorsaak dan 'n vloeigolf in die bloed wat reeds in die aorta is.

Sodra isometriese kontraksie plaasvind, word die spiere waar=aan die kleppe geheg is styfgetrek en gevolglik word die half=maanvormigekleppe gespan, kort voor sistolie plaasvind.

Met premature ventrikulêre depolarisasies het die vloeikurwe 'n klein en smal golfie getoon wat ontstaan nog voordat die vorige golf sy laagtepunt bereik het. Die volgende golf is dan effens vertraag en weens die langer diastolie vind daar beter vulling van die ventrikel plaas en gevolglik ook in sterker kontraksie wat 'n groter vloeiamplitude veroorsaak. Sien figuur 3.25.

Terwyl die hart in 'n toestand van ventrikulêre tagikardie verkeer kort voor dood, begin die vloeikurwe se amplitude kleiner word en die kurwe neem 'n ander vorm aan. Die stygende helling word kleiner en die dalende helling word groter. Sien figuur 3.26. Dit is dus duidelik dat die hart nou nie meer so kragtig kan saamtrek nie en dat daar 'n val in perifere weer=stand plaasvind sodat die bloed wat in die aorta in gepomp word baie vinnig na die periferie vloei. Daar vind waarskynlik al=gehele vasodilatasie plaas met 'n val in bloeddruk en kort hierna begin die hart fibrileer en totale sirkulatoriese ko=laps en dood tree in.



FIGUUR 3.25

PREMATURE VENTRIKULÊRE DEPOLARISASIE WAT 'N BAIE
SWAK VLOEIAMPLITUDE TOT GEVOLG HET WORD GEVOLG
DEUR 'N VERGROTE VLOEIAMPLITUDE



FIGUUR 3.26

VLOETKURVE TYDENS VENTRIKULÆRE TAGIKARDIE. FIBRILASIE KORT VOOR DOOD

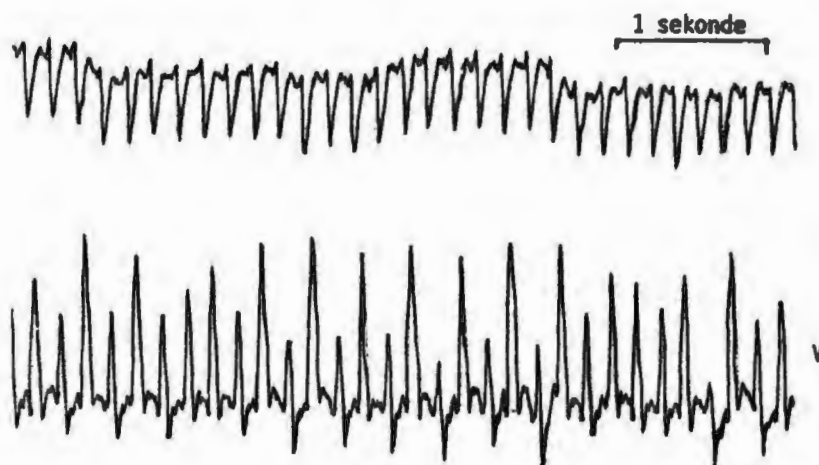
Ook tydens die terminale stadia is gevind dat daar 'n groot wisseling in amplitude voorkom. Sien figuur 3.27. Daar is dus 'n wisseling in die slagvloeï wat deur die hart gepomp word. Een slag het 'n baie klein amplitude terwyl die volgende twee of drie weer groter is. Daar ontstaan dus weer die neiging tot ossilasie. Tydens hierdie toestand vertoon die EKG 'n reëlmatig ventrikulêre tagikardie. Geleidelik word die amplitudes nog kleiner en meer onreëlmatig totdat die hart begin fibrilleer en geen vloeï meer geregistreer word nie. Figuur 3.26.

Die alternering in slagvloeï kan waarskynlik verklaar word deur die sellulêre effekte van ES, soos reeds beskryf. Aangesien dit kort voor dood plaasvind, moet ander invloede soos respiratoriese nood met sianose, outonome senuwees, ensovoorts egter ook in gedagte gehou word.

3.4 Respirasie

Uitgesproke respiratoriese veranderinge is by al die skape waargeneem. In die meeste gevalle, selfs voordat toksiese simptome by EKG of vloeï sigbaar was, het die asemhaling vinniger en sterker geword. Dit het oorgegaan in abdominale asemhaling tydens toksiese simptome.

Daar het herhaaldelike respiratoriese krisisse voorgekom waartydens die asemhaling baie rukkerig en stoterig was. Die dier het tydens die aanvalle dikwels gekreun. Ernstige dispnea en sianose, wat moontlik van kardiaale of sentrale senuwee oorsprong kan wees, het ingetree. Weens die dispnea en moontlik ook as gevolg van die sentrale effekte van ES het die diere erg gespartel tydens hierdie aanvalle. Die meeste respiratoriese krisisse was ook geassosieer met 'n kardiaale krisis, veral wanneer dui-



FIGUUR 3.27

ALTERNERING IN AMPLITUDE VAN VLOEIREGISTRASIE TERWYL
EKG REÛLMATIGE VENTRIKULÊRE TAGIKARDIE
AANTOON

delike toksiese simptome sigbaar was. Aangesien asemhalingskrisisse egter ook voorgekom het sonder kardiaale effekte, kan afgelei word dat dit van 'n sentrale oorsprong moet wees weens die effek van ES op die sentrale senuweestelsel.

In al die gevalle het daar kort voor dood 'n geweldige respiratoriese krisis voorgekom. Die dier het baie benoud geword en asemhaling het heeltemal tot stilstand gekom. Ernstige sianose het ontwikkel en die dier het gewoonlik die tong by die bek uitgesteek in 'n poging om lug in te trek. Drie skape is dood tydens hierdie toestand, sonder om weer asem te haal, terwyl die ander weer 'n paar keer asem gehaal het voordat die ventrikulêre fibrilasie ontwikkel het en die dier dood is.

3.5 Senuwee-effekte

Aangesien die eksperimente gedoen is om meer inligting oor die kardiaale effekte van ES te verkry, is geen spesiale metings van die senuwee-effekte gemaak nie. Uit die kliniese observasies blyk dit egter duidelik dat die effek op die sentrale senuweestelsel en die verhoogde vagusaktiwiteit die skape tydens die eksperiment dikwels senuweeagtig laat rondtrap. Hulle het kort-kort geürineer en ontlaas. Hulle was ook lusteloos en geneig om te gaan lê en weer op te staan. Tydens die krisisstadia het hulle almal altyd geürineer en ontlaas. Skaap 3 het tydens so 'n krisisstadium selfs rumeninhoud gebrak sodat dit deur die neus en bek uitgeloop het. Dit is waarskynlik weens die verhoogde vagusaktiwiteit wat oormatig rumenbewegings gestimuleer het.

3.6 Effek van verskillende dosisse ES op die skape

Volgens die ongepubliseerde data van Naude e.a. blyk dit

dat die letale dosis ES vir skape .08 mg/Kg is.

Aangesien die doel van hierdie eksperimente was om meer kennis te versamel van die hemodinamiese veranderings na ES-toediening, is daar in alle gevalle met laer dosisse begin. Slefs dosisse so laag as .001 mg/Kg het 'n bepaalde effek op die kardiaale funksie gehad. Daar is dus in sommige van die eksperimente met 'n dosis van .001 mg/Kg begin en dit is 'n paar keer herhaal. Dit is dan tydens 'n latere eksperiment op dieselfde skaap verhoog totdat die letale dosis vir die betrokke skaap bereik is en die dier dood is.

In alle gevalle het die lae dosisse 'n meer terapeutiese effek op die hart gehad. Die vloeikurwe het verhoog, meer dinamies geword en die hart het meer effektief gefunksioneer. Sodra toksiese vlakke bereik is, het daar kort-kort krisisse in die kardiaale funksionering voorgekom wat die effektiwiteit benadeel het. Nadat so 'n krisis egter verby was, het die hart in 'n toestand van hiperaktiwiteit gegaan wat geleidelik weer afgeneem het tot die volgende krisis.

Daar is ook gevind dat daar 'n groot wisseling was in die reaksies wat met dieselfde dosis by verskillende skape verkry is. In geval van skaap 3 het 'n dosis van 3 maal .001 mg/Kg binne 42 minute na die derde inspuiting 'n intense reaksie veroorsaak.

In die geval van skaap 2b wat dieselfde dosis en roetine van toediening ontvang het, het daar egter baie min verandering in vloeikurwe of EKG voorgekom.

Skaap 1 is binne 2 minute dood na 'n dosis van .06 mg/Kg terwyl skaap 2a dieselfde dosis met gemak oorleef het, met slegs 'n kort periode waartydens tipiese ES-vergiftigingsimptome voorgekom het.

Dit wil dus voorkom of daar sekere skape is wat 'n baie sterker weerstand het as ander.

'n Verdere opvallende aspek was dat in al die gevalle waar ES herhaaldelik toegedien is, en begin is met 'n lae dosis, was die reaksie wat verkry is met die eerste lae dosis baie erger as die wat verkry is 'n paar dae later met dieselfde of selfs hoër dosisse. In geval van skaap 3 is 'n intense reaksie verkry tydens die eerste eksperiment met 3 dosisse van .001 mg/Kg. Tydens die 2de eksperiment 4 dae later toe dieselfde dosis herhaal is en selfs verdubbel is, is baie min reaksie gekry. Die derde eksperiment met 4 maal die aanvanklike dosis is 7 dae later uitgevoer en het 'n sterker reaksie veroorsaak, maar nog nie naastenby so erg soos in die geval van die eerste eksperiment nie. Eers tydens die 4de eksperiment, toe 'n dosis van 10 maal die van die eerste eksperiment gebruik is, is soortgelyke simptome as tydens die eerste eksperiment verkry.

Dieselfde patroon is ook by skape 4, 5 en 6 verkry. Dit wil dus voorkom of hierdie diere 'n weerstand teen die gifstof opgebou het.

In geval van skaap 2b het die toksiese simptome wat verkry is egter vermeerder in verhouding tot die dosis. Hierdie skaap het dus nie dieselfde mate van weerstand gehad as die ander nie.

Alhoewel daar gepoog is om slegs diere te gebruik van dele waar daar nie tulp voorkom nie, is die moontlikheid dat hulle wel vantevore tulp gevreet het nie heeltemal uitgesluit nie.

Dit is dus moontlik dat skape 'n immuniteit of weerstand teen tulpvergiftiging kan opbou soos wat reeds bewys is kan gebeur met digitalis. Vergelyk Butler & Chen (1966), Ciofalo & Ashe (1971), Smith e.a. (1970). Heelwat meer navorsing is egter nodig om vas te stel of dit wel 'n immuniteit is wat die diere ontwikkel en of dit slegs 'n inhirente verhoogde weerstand is wat sekere skape vertoon.

3.7 Nadoodse ondersoeke

'n Nadoodse ondersoek is onmiddellik na dood op elke skaap uitgevoer. Geen tekens van enige patologiese kondisies wat aanleiding tot die dood van die dier kon gee of wat moontlik die gifstof kon potensieer, is in enige van die skape waargeneem nie.

Die mees algemene tekens was uitgesproke sianose met kongestie in al die organe. Veral die longe, lewer, niere en ingewande het dit baie duidelik getoon. Wydverspreide speltpuntbloedings wat in areas saamsmelt om groter bloedings te vorm het subendokardiaal en subepikardiaal en in die miokard voorgekom. Die bloedings was soms groot en het selfs sakkulasies gevorm. Die harte van al die skape was in diastolie en het besonder groot en verwyde atria vertoon.

Bloedings het ook in die lewer, nier, pankreas en ingewande voorgekom. Die duodenum was in die meeste gevalle erg aangetas, met selfs vrye bloed in die lumen. Spierbloedings is gevind in

veral die diafragma spiere.

Die rumen, retikulum en omasum het geen abnormaliteite getoon nie. Die abomasum het slegs 'n rooi verkleuring getoon weens die kongestie.

In al die skape het ook hidroperikard, hidrotoraks en askitis voorgekom. Die hoeveelhede vloeistof het egter baie gewissel. Die volume vloeistof in die perikard het gewissel van 5cc tot 40cc.

Die maksimum vloeistof in die toraks was 200cc en in die abdomen ongeveer 1000cc.

By meeste van die skape is ook gevind dat die longe aan die borswand vasgegroeï het. Dit is weens die operasie vir die inplanting van die vloeimeters. In twee gevalle het daar infeksie ingetree om 'n etterige ontsteking te vorm. Dit was egter baie deeglik afgekapsel en het die skaap nie klinies geaffekteer nie.

In een geval is oedeem van die galblaas waargeneem.

Dit blyk dus dat daar 'n tipiese hartversakingsbeeld verkry word met die nadoodse ondersoek. Die veelvuldige bloedings word waarskynlik gevorm kort voor dood deur die terugdamming van bloed in die klein venas en kapillêre met raptuur en gevolglike bloeding.

HOOFSTUK IV

4.1 Gevolgtrekking

In die eksperimente is baie lae dosisse ES (.001 mg/Kg) gebruik wat geleidelik verhoog is tot die letale dosis bereik is. Dit was dus moontlik om die verskillende stadia van vergiftiging waar te neem. By lae dosisse ES was daar 'n sterk positiewe inotrope-aksie en het die middel dus 'n terapeutiese effek gehad. Met verhoogde dosisse het dit egter oorgegaan in toksiese effekte.

Daar was egter 'n groot variasie in die terapeutiese dosis en die terapeutiese effekte het soms skielik oorgegaan in toksiese effekte. Aangesien die terapeutiese effekte van relatief korte duur was, en die invloed van die middel so onvoorspelbaar was, sal ES op die oomblik nie as terapeutiese middel oorweeg kan word nie. Aangesien dit 'n baie kragtige positiewe inotrope-effek op die hart het, mag dit die moeite loon om met molekulêre struktuurveranderinge die middel te ontwikkel tot 'n middel met terapeutiese waarde.

Dit blyk baie duidelik uit die eksperimente dat daar 'n groot individuele variasie tussen sommige skape bestaan. Hierdie variasie kan moontlik toegeskryf word aan ensiemverskille tussen verskillende tipes skape. Die swartkop-Persie was byvoorbeeld meer bestand teen vergiftiging as die merino.

Die soort weiding, grondtipe, voeding en water wat die diere ingeneem het voordat die proefnemings uitgevoer is mag 'n rol speel. Indien hulle voeding 'n abnormale hoë kaliuminhoud het sal dit in die diere se sisteem gereflekteer word. Uit die

literatuur is dit ook duidelik dat 'n verhoogde serumkalium die toksiese dosis van hartglikosiede baie kan verhoog.

'n Waarskynlike verklaring vir die verskil in sensitiwiteit vir die gifstof is dat hulle 'n verworwe immuniteit besit.

Dit is baie duidelik in die literatuur aangedui dat spesifieke teëliggaampies teen digitalis ontwikkel kan word. Die moontlikheid dat die skape teëliggaampies teen ES kan ontwikkel is dus goed. Indien dit bevestig word, hou dit groot ekonomiese waarde vir die veebedryf in. Jaarliks vrek honderde diere aan tulpvergiftiging in Suid-Afrika. As 'n immuniteit verkry kan word, behoort dit moontlik te wees om 'n entstof te vervaardig. Hierdie entstof kan dan op diere wat op tulpbesmette weiding moet wei, gebruik word. Op baie plase is daar ook groot dele wat sekere tye van die jaar weens die tulpgevaar glad nie benut kan word nie. Deur die entstof te gebruik sal baie boere hulle plase dus meer ekonomies kan gebruik.

Deur gebruik te maak van die tegniek van Smith e.a. (1971) in die vervaardiging van die entstof kan die gevaar van anafalaktiese skok in 'n groot mate uitgeskakel word.

Uit die literatuur blyk dit dat die sterk positiewe inotrope effek wat met hartglikosiede verkry word op verskeie maniere verklaar kan word. Die sterk simpatiese aktiwiteit wat verkry word nadat toksiese simptome ontwikkel het, mag aanleiding gee tot vrystelling van katalamiene wat dan verantwoordelik is vir die positiewe inotrope-aksie. Ons vind egter reeds positiewe inotrope-aksie voordat simpatiese aktiwiteit verhoog. Simpatiese aktiwiteit is tydens terapeutiese dosisse selfs onderdruk en verhoogde parasimpatiese aktiwiteit is teenwoordig.

Met toksiese dosisse ES is bevind dat die diere skielik kort periodes van intense hiperaktiwiteit ontwikkel. Die diere spartel, skop styf en sommige blêr slegs benoud. Dit kan toegeskryf word aan sentrale effekte van ES wat ook tot verhoogde simpatiese stimulasie aanleiding mag gee. Tydens hierdie krisis het die diere ook asemnood en sianose ontwikkel wat ook die simpatiese aktiwiteit sal verhoog. Onder hierdie omstandighede sal verhoogde vrystelling van katekolamiene dus help om 'n sterker positiewe inotrope-effek te verkry.

Die diere het eger ook tydens die aanvalle geürineer en ontlaas; een het selfs gebraak. Dit dui op sterk parasimpatiese aktiwiteit.

Die gevolgtrekking kan dus gemaak word dat tydens die krisis daar 'n algemene verhoogde outonome senuweeaktiwiteit is. Daar ontstaan waarskynlik ook 'n versteurende balans tussen simpatiese en parasimpatiese senuwees.

Die mees waarskynlike verklaring vir die positiewe inotrope effek van ES is die beskikbaarstelling van verhoogde vrye kalsiumintraseellulêr. Dit is ook die verklaring vir die positiewe inotrope-aksie van ander hartglikosiede soos blyk uit die literatuur.

Dit word duidelik deur verskeie navorsers aangetoon dat hartglikosiede 'n inhiberende effek het op die Na^+K^+ -ATPase-ensiemstelsel. Deur hierdie aksie ontstaan daar 'n verhoogde intraseellulêre kalsium soos beskryf in die literatuurstudie.

Daar moet egter nog gesoek word na 'n verklaring vir die feit dat die toksiese simptome van ES 'n baie fasiese of ossilasie-

karakter het. Daar is 'n paar sterk kontraksies en dan weer swakker kontraksies; AV-dissosiasie vind plaas wat 'n paar sekondes duur en normale ritme ontstaan weer; ventrikulêre ektopiese slae ontstaan en verdwyn weer net so skielik, ensovoorts. Dit wil dus voorkom of die faktor wat verantwoordelik is vir die effekte op die hart met onreëlmatige tussenposes te voorskyn tree, of dat daar 'n kritiese ewewig bestaan wat eers na die een kant toe en dan weer na die ander kant toe versteur word.

Dit mag wees dat daar 'n periodieke verhoogde simpatiese aktiwiteit ontstaan weens die sentrale effekte van ES of dat die intrasellulêre kalsium periodiek meer beskikbaar is. Die periodieke verandering van die drumpelwaarde word deur Pretorius e.a. (1969) as 'n moontlike verklaring genoem.

Uit die literatuur is dit duidelik dat hartglikosiede die baroreseptore hipersensitief maak. Dit is dus moontlik dat tydens die sterk positiewe inotrope-aksie van die ES die baroreseptore gestimuleer word en hulle dan, omdat hulle hipergevoelig is, oormatig reageer. Hulle onderdruk die simpatiese stimulasie wat tot swakker kontraksies en swakker slagvolumes lei.

Dit duur 'n paar slae en word weer opgehef deur die normale beheersistiem. Die baroreseptore mag dus 'n belangrike rol speel, veral in die beginstadium van die toksiese simptome.

Weens die verhoogde gevoeligheid van die karotissinus na die toediening van hartglikosiede, moet dit in gedagte gehou word wanneer diere vir tulpvergiftiging behandel word. Die diere moet nie met 'n tou of ketting om die nek vasgemaak word nie, aangesien dit mag lei tot fatale ventrikulêre fibrilasie.

Karotissinusstimulering in pasiente wat hartglikosiede ontvang het, het gelei tot fatale hartfibrilasie. Alexander & Ping (1966).

Hierdie periodieke verskyning van abnormale reaksies kan moontlik ook deur 'n sentrale beheersisteem gereguleer word. Dit wil voorkom of die afwykings plaasvind en dan weer deur die beheersisteem in balans gebring word. Die ewewigstoestand duur 'n rukkie en word dan weer omvergewerp. Daar moet dus 'n negatiewe terugkoppelingsmeganisme wees wat die graad van uitwyking aandui om sodoende die beheersisteem in staat te stel om die nodige aanpassing te maak.

Die beheersisteem behels moontlik die vrystelling en opname van vrye, intrasellulêre kalsium. Aangesien dit onwaarskynlik is dat die binding van ES met Na^+K^+ -ATPase so wisselvallig kan wees, moet die wisseling eerder wees by die opname en vrystelling van kalsium in die sel self, moontlik deur die sarkoplasmiese retikulum.

Aangesien ES 'n baie sterk sentrale effek het, kan die hiperaktiwiteit van die outonome senuwees ook 'n belangrike rol speel in hierdie beheermeganisme, veral periodiek verhoogde katalamienvrystelling. Dit is ook bekend dat die vrystelling van katalamiene by die sinapse afhanklik is van kalsium. Aangesien daar reeds 'n verhoogde intrasellulêre kalsium teenwoordig is, tesame met verhoogde simpatiese stimulasie, mag dit lei tot oormatige vrystelling van noradrenalin wat dan aanleiding gee tot die abnormale geleidingspatrone. Weens die oormaat norepinefrien wat vrygestel is duur dit 'n paar sekondes vir die mono-amien-oksidasie ensiem om dit om te skakel na 'n onaktiewe vorm. McLain (1969) en Garvey (1972) het baie duidelik

aangetoon dat die kardiale aritmie wat met toksiese dosisse hartglikosiede verkry is, baie nou geassosieer was met verhoogde simpatiese aktiwiteit. (Sien literatuurstudie).

Periodieke dissosiasie binne die papillêre spiere na die toediening van toksiese hoeveelhede ES, is deur Pretorius e.a. (1969) aangetoon. Dit kan dus lei tot oneffektiewe ventrikulêre kontraksie soos dikwels in die proefneming waargeneem is. Die chorda-tendinae trek nie die AV-kleppe styf nie en gevolglik bult die klep terug in die rigting van die atria of lek die klep selfs. Dit veroorsaak dan 'n swak slagvolume wat duidelik op die vloeikurwe-registrasies waargeneem is.

In feitlik al die eksperimente het daar periodiek verlengde P-P-tye voorgekom. Dit was meestal nie weens die totale afwesigheid van 'n enkele SA-knoopontlading nie, maar slegs 'n vertraagde ontlading wat dus 'n verlengde diastoliese tyd tot gevolg gehad het. Dit was ook geassosieer met 'n vergrote slagvolume gedurende die volgende hartslag.

In die mens word hierdie verskynsel van verhoogde vagus-aktiwiteit toegeskryf wat 'n totale SA-blokkering tot gevolg het. In die geval van ES is daar slegs 'n vertraging van die SA-knoopontlading. Die verklaring hiervoor mag wees dat omdat met ES-vergiftiging daar ook sterk simpatiese aktiwiteit verkry word, die totale effek van die parasimpatiese aktiwiteit dit in 'n mate onderdruk word en gevolglik word slegs 'n vertraging en nie 'n totale blokkering verkry nie.

Baie interessante navorsing sou gedoen kan word om die impulsontlading in die simpatiese en parasimpatiese senuwees te meet tydens ES-vergiftiging en terselfdertyd die EKG en vloei te

registreer. Hieruit sou baie duidelik gesien kan word watter effekte die outonome senuwees op die verskillende stadia van ES vergiftiging het. Moontlik sal daar dan ook meer lig op die beheersisteenfunsie gewerp kan word.

Aangesien dit uit die literatuur en resultate blyk dat die outonome senuwees 'n baie belangrike rol speel in die ontstaan van vergiftigingsimptome na die toediening van ES, moet daar meer aandag gegee word aan behandelingsmetodes wat senuwee-aktiwiteit kan onderdruk. Die gebruik van 'n teenkonvulsiemiddel soos phenytoin behoort goeie resultate by vergiftigde diere te gee. Dit word reeds by mense gebruik in die behandeling van digitalisvergiftiging.

OPSOMMING

Hartglikosiede word baie algemeen as geneesmiddels gebruik. Dit veroorsaak egter ook dikwels vergiftiging weens oordose-ring, hetsy per ongeluk of tydens selfmoordpogings.

By diere is dit een van die mees algemene plantvergiftigings wat in Suid-Afrika voorkom. Plante van die *Iridaceae*, *Lilia-ceae* en *Grassulaceae* bevat hartglikosiede. Die Natalse geel-tulp *Homeria glauca* bevat die gifstof 1α , 2α -Epoksiscillirosi-dien wat deur Naude geïsoleer is en as die hoofgifstof van die plant bewys is. Baie min is bekend van die meganisme van werking en die invloed van hierdie gifstof op die kardiovas-kulêre sisteem. Deur 1α , 2α -Epoksiscillirosidien aan skape intraveneus toe te dien en dan die effek daarvan op die EKG, bloedvloeï en afgeleide van die vloeï te bestudeer, is 'n studie van die hemodinamiese veranderinge gemaak.

Baie lae dosisse (.001 mg/Kg) is eers gebruik wat dan geleidelik verhoog is totdat toksiese dosisse bereik is om so ook die toksiese effekte te kan bestudeer.

Deur die gebruik van verskillende dosisse is vasgestel dat sekere skape baie minder vatbaar is vir dieselfde dosis as ander. Moontlike verklarings hiervoor word in die lig van die literatuur bespreek. Die mees waarskynlike verklaring is 'n verworwe immuniteit.

Uit die resultaat is dit duidelik dat die gifstof 'n sterk positiewe inotrope-effek op die hart het. Sodra toksiese dosisse gebruik word, ontwikkel vertraagde SA-knoopontladings, AV-blokkering, AV dissosiasie, premature ventrikulêre depo-

larisasies en ektopiese ventrikulêre ritmes. Kort voor dood ontstaan ventrikulêre tagikardie en fibrilasie.

Die algemene patroon van die werking van die gifstof is dat al die afwykings in sarsies voorkom. Hoe groter die toksiese dosis, hoe langer is die abnormale fase en hoe korter die normale fase. Moontlike verklarings vir hierdie gekoppelde ritmes word bespreek, asook die bestaan van 'n sentrale beheersisteam, hetsy deur sentrale senuwee sentra of deur baroreseptore.

Uit die literatuurstudie is dit duidelik dat die reseptor vir hartglikosiede waarskynlik geleë is in die Na^+K^+ -ATPase-ensiemstelsel. Oorsake vir die positiewe inotrope-effekte word bespreek in die lig van die literatuurstudie.

'n Nuwe benadering tot die behandeling van tulpvergiftiging by diere word voorgestel.

SUMMARY

Cardiac glycosides are extensively used as drugs in the treatment of cardiac failures. Unfortunately it often causes toxicity due to over dosage or suicidal attempt.

In animals it is one of the most common causes of plant poisoning in South Africa. Plants of the *Iridaceae*, *Liliaceae* and *Grassulaceae* contain cardiac glycosides. The main toxic principal of the Natal Yellow tulip *Hemeria glauca* is 1 α , 2 α Epoxyscillirosidine and was isolated by Naude.

By injecting Epoxyscillirosidine intravenously to sheep and registering its effect on ECG, bloodflow and the first derivative of flow a study was made of the hemodynamic changes occurring during the effect of this Toxin.

Very low dosages (.001 mg/Kg) were first given and gradually increased to the toxic dose in order to study the toxic effects.

By using different dosages it was found that certain sheep has a much higher resistance to the toxin than others. Possible explanations for this is discussed. Acquired immunity may be the most possible explanation.

It was found that the toxin has a strong positive inotropic action on the heart.

As soon as toxic dosages were used delayed SA nodal discharges, AV blocking, AV dissociation, premature ventricular depolarisations and ectopic ventricular rhythms developed. Ventricular

tachycardia and fibrillation developed before death.

The general influence of the toxin is that all the abnormalities occur in a cyclic pattern. The larger the dosage the longer the abnormal periods and the shorter the normal periods. Possible explanations for this coupled rhythms are discussed as well as the existence of a central regulating mechanism.

This control mechanism may function through the baroreceptors or may be centrally situated.

In the literature it is stated that the reseptor for the cardiac glycosides is most possibly situated in the Na^+K^+ -ATPase enzyme system. Possible causes for the inotropic action is discussed.

A new approach to the treatment of tulip poisoning in animals is suggested.

BEDANKINGS

Graag wens ek die volgende persone wat die skryf van hierdie verhandeling moontlik gemaak het, te bedank.

Prof. P.J. Pretorius, hoof van die departement Fisiologie, onder wie se bekwame leiding hierdie navorsingswerk gedoen is. Sy besondere belangstelling en entosiasme vir sy vakgebied het as groot aansporing gedien om die werk te voltooi. Al die moeite, hulp en opofferings word hoog op prys gestel.

Prof. J.J. van der Walt wat altyd bereid was om te help veral met tegniese probleme.

Dr. T.W. Naude van die Navorsings Instituut vir Veeartsnykunde te Onderstepoort, vir sy gewaardeerde advies en die verskaffing van geïsoleerde ES.

Mnr. P. Schutte en ander lede van die Fisiologie departement wat altyd gewillig was om te help waar nodig.

Die elektroniese departement vir al die probleme wat hulle help oplos het.

Die personeel van die Ferdinand Postma biblioteek vir die beskikbaarstelling van oordrukke van publikasies.

My vrou vir die ondersteuning en aanmoediging gedurende hierdie studie asook die konseptiek van die verhandeling.

Mev. E. Schutte vir die finale tik en versorging van die verhandeling.

Mnr. I.L. Jansen van Vuuren vir die taalkundige versorging.

LITERATUURVERWYSINGS

Alexander, S. & Ping, W.C. (1966)

Fatal Ventricular fibrillation during Carotid sinus stimulation. The American Journal of Cardiology, 18: p. 289-291.

Allen, J.C. & Schwartz, A. (1969)

A possible biochemical explanation for the insensitivity of the rat to cardiac glycosides. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 168: p. 42-46.

Allen, J.C. & Schwartz, A. (1970)

Effects of potassium, temperature and time on ouabain interaction with the cardiac Na^+K^+ -ATPase: Further evidence supporting a allosteric site. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 1: p. 39-45.

Aquino-ciaş, J., Harmony, T., Guma, E., Toro, A., Aneiros, R., Hernandez, N. & Fernandez, G. (1967)

Effect of strophanthine and ouabaine on cortical after-discharges. Archiology of Internal Pharmacodynamics, 168: p. 352-365.

Beeler, G.W. & Reuter, H. (1970)

Membrane calcium current in ventricular myocardial fibres. Journal of Physiology, 207: p. 191-209.

Berne, R.M. & Levy, M.N. (1972)

Cardiovascular Physiology. The C.V. Mosby Company. Saint Louis.

- Besch, H.R., Allen, J.C., Glick, G. & Swartz, A. (1970)
Correlation between the inotropic action of ouabain and
its effects on subcellular enzyme systems from canine
myocardium. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 171: p. 1-12.
- Bigger, J.T. & Strauss, H.C. (1972)
Digitalis toxicity: Drug interactions promoting toxicity
and the management of toxicity.
Seminars of drug treatment, 2(2): p. 147-177.
- Boyaja, L.D. & Nash, C.B. (1966)
Alteration of ouabain toxicity by cardiac denervation.
Toxicology and Applied Pharmacology, 9: p. 199-208.
- Braunwald, E., Bloodwell, R.D., Goldberg, L.I. & Morrow, A.G.
(1961)
Studies on digitalis. IV. Observations in man on the
effects of digitalis preparations on the contractility
of the non-failing heart and on total vascular resistance.
Journal of Clinical Investigations, 40: p. 52-59.
- Butler, V.P. & Chen, J.P. (1967)
Digoxin-specific antibodies.
Proclamation of Natural Academic Science, 57: p. 71-77.
- Cattell, Mc. & Gold, H. (1938)
The influence of digitalis glucosides on the force of
contraction of mammalian cardiac muscle. The Journal
of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 62:
p. 116-125.

- Chai, C.Y., Wang, H.H., Hoffman, B.F. & Wang, S.C. (1967)
Mechanisms of bradycardia induced by digitalis substances. American Journal of Physiology, 212 (1): p. 26-34.
- Chen, K.K. (1961)
Possibilities of further developments in the glycoside field by modifying the glycoside structure. (In: Wilbrandt, T. en Lindgren, P. New aspects of cardiac glycosides. First international pharmacological meeting, Stockholm, vol 3, Oxford, London, New York, Paris, Pergamon Press, p. 27-45).
- Ciofal , F. & Ashe, H. (1971).
Ouabain - induced ventricular arrhythmia in rabbits: Influence of antibodies. Life Sciences, 10: Deel 1 p. 341-345.
- Cohen, H.C., Rosen, K.M. & Pick, A. (1975)
Disorders of impulse conduction and impulse formation caused by hyperkalaemia in man. American Heart Journal, 89 (4): p. 501.
- Cotten, M. de V. & Stopp, P.E. (1958)
Action of digitalis on the nonfailing heart of the dog. American Journal of Physiology, 192 (1): p.114-120.
- Daggett, W.M. & Weisfeldt, M.L. (1965)
Influence of the sympathetic nervous system on the response of the normal heart to digitalis. The American Journal of Cardiology, 16: p.394-405.

Daykin, P.W. (1960)

Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics.
Bailliere, Tindall en Cox.

Enslin, P.R., Naude, T.W., Potgieter, D.J.J. & Van Wyk, A.J.
(1966)

1 α , 2 α -Epoxyescillirosidine, the main toxic principle
of *Homeria glauca* (Wood and Evans) N.E.⁵⁶. Tetrahedron,
22: p. 3213-3220.

Erlj, D. & Mendez, R. (1964)

The modification of digitalis intoxication by excluding
adrenergic influences on the heart. Journal of Pharmacology
and Experimental Therapeutics, 144: 97-103.

Ewy, G.A., Groves, B.M., Ball, M.F., Nimmo, L., Jackson, B.
& Marcus, F. (1971)

Digoxin metabolism in obesity. Circulation, 44: p. 810-
814.

Farah, A. & Witt, P.N. (1961)

Cardiac glycosides and calcium. (In: Wilbrandt, T. en
Lindgren, P. New aspects of cardiac glycosides. First
international pharmacological meeting, Stockholm, Vol. 3,
Oxford, London, New York, Paris, Pergamon Press, p. 137-
171).

Franklin, D.L., Schlegel, W. & Rushmer, R.F. (1961)

Blood flow measured by Doppler frequency shift of back-
scattered ultrasound. Science, 134: p. 564-565.

- Franklin, D.L., Schlegel, W. & Watson, N.W. (1963)
 Ultrasonic Doppler shift blood flow meter: Circuitry
 and practical applications. Biomedical Science Instru-
 mentation symposium, 1: p. 309-315
- Franklin, D. L., Watson, N.W. & Van Citters, R.L. (1964)
 Blood velocity telemetered from untethered animals.
Nature, 203: p. 528-530.
- Franklin, D.L. (1965)
 Techniques for measurement of blood flow through intact
 vessels. Medical Electronics and Biological Enginee-
 ring, 3(1): p. 27-37.
- Gaffney, T.E., Kahn, J.B., Van Maanen, E.F. & Acheson, G.H.
 (1958)
 A mechanism of the vagal effect of cardiac glycosides.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,
 122: p. 423-429.
- Garvey, H.L. (1972)
 Role of the autonomic nervous system in digitalis intoxica-
 tion. (In: Bajusz, E. & Rona, G. Recent advances in
 studies on cardiac structure and metabolism. Vol. 1.
 Baltimore, University Park Press, p. 563-573).
- Gillis, R.A. (1969)
 Cardiac sympathetic nerve activity: Changes induced
 by ouabain and propranolol. Science, 166: p. 508-510.
- Gillis, R.A., Quest, J.A. & Standaert, F.G. (1969)
 Depression by reflexes of the pressor and cardiotoxic

- responses to ouabain. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 170: p. 294-302.
- Gillis, R.A., McClellan, J.R., Sauer, T.S. & Standaert, F.G. (1971)
Depression of cardiac sympathetic nerve activity by diphenylhydantoin. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 179: p. 599-610.
- Gillis, R.A., Pearle, D.L. & Levitt, B. (1975)
Digitalis: A neuroexcitatory drug. Circulation, 52(5): p. 739-742.
- Gordon, A.S., Elazar, S. & Funfstuck, H. (1970)
Pulsed-field electromagnetic blood flowmeter. Medical Electronics and Data, July-August: p. 10-14.
- Gordon, A.S. (1971)
Practical aspects of blood flow measurements. Statham.
- Harrison, L.A., Blaschke, J., Phillips, R.S., Price, W.E., Cotten, M. de V. & Jacobson, E.D. (1969)
Effects of ouabain on the splanchnic circulation. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 169: p. 321-327.
- Hoffman, B.F. & Singer, D.H. (1964)
Effects of digitalis on electrical activity of cardiac fibers. Progress in Cardiovascular diseases, 7(3): p. 226-260.

Hoffman, B.F. & Singer, D.H. (1967)

Appraisal of the effects of catecholamines on cardiac electrical activity. New York Academy of Science Annals, 139: p. 914-939.

Kelliher, G.J. & Roberts, J. (1974)

A study of the antiarrhythmic action of certain Beta-blocking agents. American Heart Journal, 87: p. 458-467.

Klaus, W. (1967)

Comments on the role of cellular calcium in digitalis action. In: Tanz, R.D., Kavalier, F. & Roberts, J. Factors influencing myocardial contractility. New York, Academic Press, p. 533-540.

Lee, K.S. & Choi, S.J. (1966)

Effects of the cardiac glycosides on the Ca^{++} uptake of cardiac sarcoplasmic reticulum. The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 153: p. 114-120.

Lely, A.H. & Van Enter, C.H.J. (1970)

Large-scale Digoxin intoxication. British Medical Journal, 3: p. 737-740.

Lown, B. & Levine, S.A. (1961)

The carotid sinus. Clinical value of its stimulation. Circulation, 23: p. 766-789.

Lyon, A.F. & De Graff, A.C. (1963). Neurotoxic effects of digitalis. American Heart Journal, 65: p. 839-840.

McCans, J.L., Lindenmayer, G.E., Munson, R.G., Evans, R.W.
& Schwartz, A. (1974)

A dissociation of positive staircase (Bowditch) from
Ouabain-induced positive inotropism. Circulation Re-
search, 35: p. 439-447.

McLain, P.L., Kruse, T.K. & Redick, T.F. (1959)

The effect of atropine on digitoxin bradycardia in cats.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,
126: p. 76-81.

McLain, P.L. (1969)

Effects of cardiac glycosides on spontaneous efferent
activity in vagus and sympathetic nerves of cats.
Journal of Neuropharmacology, 8: p. 379-389.

Massumi, R.A., Amsterdam, E.A., Zelis, R. & Mason, D.T. (1972)

The digitalis glycosides: Contractile and electrophysio-
logic actions, clinical indications, precautions and toxic-
ity. Seminars in drug treatment, 2 (2): p. 221-252.

Mendez, C., Aceves, J. & Mendez, R. (1961)

Inhibition of adrenergic cardiac acceleration by cardiac
glycosides. Journal of Pharmacology and Experimental
Therapeutics, 131: p. 191-198.

Moe, G.K. & Farah, A.E. (1975)

Digitalis and allied cardiac glycosides. (In: Goodman,
L.S. & Gilman, A. The pharmacological basis of thera-
peutics 5th Ed. Macmillan publishing Co., Inc. New
York, Toronto, London. p. 653-682).

Norrison, J. & Killip, T. (1971)

Hypoxemia and digitalis toxicity in patients with chronic lung disease. Abstracts of the 44th scientific sessions. Supplement 2. Circulation, 43 en 44: p. 41.

Naude, T.W. & Potgieter, D.J.J. (1966)

A preliminary note on the isolation and pharmacological actions of the toxic principles of *Homeria glauca* (W. and E.) N.E. Br. (Natal Yellow Tulp). The journal of the South African Veterinary Association, 37 (1): p. 73-75.

Naude, T.W. & Schultz, R. Anitra (1975)

Studies on South African cardiac glycosides III. Observations on the clinical and haemodynamic effects of Cotyledosid. Ongepubliseerde data. Persoonlike kommunikasie

Nodle, D. (1975)

The initiation of the heartbeat. Claredon Press, Oxford.

Pretorius, P.J., Van der Walt, J.J., Kruger, J.M. & Naude, T.W. (1969)

A comparison between haemodynamic and cellular micro-electrode experiments with the cardiac aglycone epoxy-scillirosidin. The South African Medical journal, 43: p. 1360-1363.

Quest, J.A. & Gillis, R.A. (1971)

Carotid sinus reflex changes produced by digitalis. The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 177: p. 650-661.

Reneman, R.S., Clarke, H.F., Simmons, N. & Spencer, M.P. (1973)
In vivo comparison of electromagnetic and Doppler flow=
meters: With special attention to the processing of
the analogue Doppler flow signal. Cardiovascular Re=
search, 7 (4) p. 557-566.

Repke, K. (1961)

Metabolism of cardiac glycosides. (In: Wilbrandt, W.
en Lindgren, P. New aspects of cardiac glycosides.
First international pharmacological meeting. Vol. 3,
Oxford, London, New York, Paris, Pergamon Press, p. 47-
73).

Rodman, T., Corczyca, C.A. & Pastor, B.H. (1961)

The effect of digitalis on the cardiac output of the
normal heart at rest and during exercise. Annals of
Internal Medicine, 55(4): p. 620-631.

Rodman, T. & Pastor, B.H. (1963)

The Hemodynamic effects of digitalis in the normal and
diseased heart. American Heart Journal, 65: p. 564-568.

Rosen, M.R., Wit, A.L. & Hoffman, B.F. (1975)

Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias.
IV. Cardiac antiarrhythmic and toxic effects of digitalis.
American Heart Journal, 89(3): p. 391-399.

Roth-Schechter, B.F., Okita, G.T., Anderson, D. & Richardson,
F. (1970).

Relationship among contraction, drug binding and positive
inotropic action of digoxin. The Journal of Pharmacology
and Experimental Therapeutics, 171(2): p. 249-255.

- Schultz, R.A., Pretorius, P.J. & Terblanche, M. (1972)
An electrocardiographic study of normal sheep using a modified technique. Onderstepoort Journal of Veterinary Research, 39(2): p. 97-106.
- Schultz, R.A. & Pretorius, P.J. (1972)
An electrocardiographic study of normal goats and cattle using a modified technique. Onderstepoort Journal of Veterinary Research, 39(4): p. 209-224.
- Schwartz, A., Allen, J.C. & Haringaya, S. (1969)
Possible involvement of cardiac Na^+K^+ -Adenosine triphosphatase in the mechanism of action of cardiac glycosides. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 168: p. 31-41.
- Smith, T.W. & Willerson, J.T. (1971)
Suicidal and accidental Digoxin ingestion. Report of five cases with serum digoxin level correlations. Circulation, 44: p. 29-35.
- Smith, T.W., Curd, J.G. & Haber, E. (1971)
Rapid reversal of digoxin toxicity by Fab fragments from purified digoxin specific antibody. Abstracts of the 44th. Scientific sessions. Supplement 2. Circulation, 43 en 44: p. 41.
- Smith, T.W., Butler, V.P. & Haber, E. (1970)
Characterization of antibodies of high affinity and specific for the digitalis glycoside digoxin. Biochemistry, 9(2): p. 331-336.

Spann, J.F., Sonneblick, E.H., Cooper, T., Chidsey, C.A.,
Willman, V.L. & Braunwald, E. (1966)

Studies on Digitalis XIV: Influence of cardiac norepinephrine stores on the response of isolated heart muscle to digitalis. Circulation Research, 19:p. 326-331.

Steyn, D.G. (1949)

Vergiftiging van mens en dier met gifplante, voedsel en drinkwater. Van Schaik, Pretoria.

Stickney, J.L. & Lucchesi, B.R. (1969)

The effect of sympatholytic agents on the cardiovascular responses produced by the injection of acetylstrophanthidin into the cerebral ventricles. European Journal of Pharmacology, 6: p. 1-7.

Tamm, Ch. (1963)

The stereochemistry of the glycosides in relation to biological activity. (In: Wilbrandt, W. en Lindgren, P. New aspects of cardiac glycosides. First international pharmacological meeting, Vo. 3, Oxford, London, New York, Paris, Pergamon Press, p. 11-26).

Tanz, R.D. (1964)

The action of ouabain on cardiac muscle treated with reserpine and dichloroisoproterenol. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 144: p. 205-213.

Ten Eich, R.E. & Hoffman, B.F. (1969)

The effect of digitalis on the excitability of autonomic

nerves. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 169: p. 95-108.

Toda, N. & West, T.C. (1966)

The influence of ouabain on cholinergic responses in the sinoatrial node. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 153(1): p. 104-113.

Toda, N. & West, T.C. (1969)

The action of ouabain on the function of the atrioventricular node in rabbits. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 169: p. 287-297.

Wotman, S., Bigger, J.T., Mandel, I.D., & Bartelstone, H.J. (1971)

Salivary electrolytes in the detection of digitalis toxicity. The New England Journal of Medicine, 285(16): p. 871-876.