

DIE EFFEK VAN DIE INTRAVENEUSE INFUSIE VAN HIPERTENSIEN-II-PEPTIDEN OP DIE MIOKARDIALE METABOLISME EN DIE KARDIOPULMONALE HEMODINAMIKA VAN HONDE*

L. POTGIETER, L.K.I., (S.A.)

Departement Interne Geneeskunde, Universiteit van Stellenbosch, en Karl Bremer-Hospitaal, Bellville, Kp.

Hierdie werk is 'n uittreksel van die werk gedoen deur Potgieter, Schmitthenner, en Hafkenschiel¹ oor die chemiese stof hipertensien-II-peptiden wat sinteties berei is deur Rittel, Iselin, Kappeler, Riniker, en Schwyzer.²

Hipertensien-II-peptiden (hierna genoem RHII) is 'n sintetiese val-5-octapeptied wat volkome identies is met geëkstraëerde natuurlike hipertensien. Te danke aan die chemiese reinheid kan kennis ingewin met renien, angiotonien en hipertensien I uitgetoets word en wel teen veel akkurater dosering. Hierdie bespreking handel oor die vermoë van die betrokke stof om die werk verrig deur die hart te vermeerder, en wel die weerstandswerk, onafhanklik van enige werk wat betref toename in volume-omset.

In hierdie proefneming is die hemodinamiese effek van RHII op die kardiopulmonale sisteem van honde uiteindelik vergelyk met soortgelyke, konstante-spoed infusie van ander chemiese stowwe, en kon mens so die verskille meegebring deur die weerstandswerk soos veroorsaak deur RHII, met die oorwegende omset-werk veroorsaak deur nikotien, en die gemengde soort werk met adrenalien en nor-adrenalien, vergelyk.

METODE

Die eksperimentele beplanning is dié van gepaarde waarnemings waar die waarneembare verskille gedurende kon-

trole-tot-kontrole infuus vergelyk word met die verskille gedurende kontrole-tot-RHII infuus. Eersgenoemde soort eksperiment is eenkeer, en laasgenoemde tweekeer gedoen op 4 gesonde, jong baster-honde met rus tussenposes van 1 maand. In die geval van dieselfde honde is hierdie prosedure ook gevolg met die infusie van nikotien, alkohol, adrenalien en nor-adrenalien. Die infuus is deur 'n konstante-spoed infusiepomp toegedien in 'n perifere vene. Gedurende die kontrole-periodes is 'n fisiologiese soutoplossing toegedien en gedurende die RHII-toediening is 1 µg./kg./min. gegee, in altwee gevalle oor 'n tydperk van 18 minute.

Die honde is genarkotiseer met intramuskulêre morfien-sulfaat (2 mg./kg.), waarna intraveneuse Na pentobarbital en Dial uretaan (0.15 mg./kg. van elk) 45 minute later gegee is. Dertig minute voor elke infuus is 0.5 mg./kg. morfien-sulfaat gegee as 'n aanvullende narkose.

Onder röntgendeurligting is, deur die jugulare vene, kateters geplaas in die koronêre sinus, die pulmonale arterie en die superior vena cava. 'n Inblywende Courmand naald is deur die vel in die femorale arterie geplaas. So kon aanhoudende registrasie van drukke in die betrokke vate geneem word. Met tussenposes van 10 minute is die gewone 6 bi-polêre elektrokardiografiese afleidings geneem en 'n V₄ prekordiale afleiding is gebruik vir aanhoudende bepaling van die hartspoed sowel as vir visoskopiese waarneming. Die respiratoriese minuut-volume is bepaal deur die uitgaande lug, dwarsdeur die prosedure, vir 5-minuut periodes

* Lesing gelewer tydens die Derde Jaardag van die Mediese Skool van die Universiteit van Stellenbosch en die Karl Bremer-Hospitaal, Bellville, Kp., op 8-9 Oktober 1959.

te versamel in 'n spirometer. Sekere monsters is ontleed om sodoende die suurstof-verbruik en koolstofdiksied-produksie te bepaal.

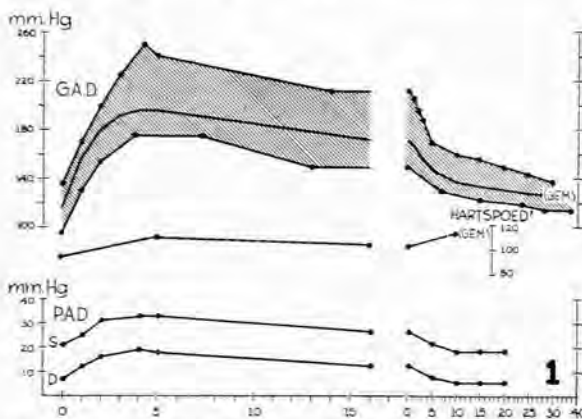
Gedurende elke infuus, wanneer hartspoed, drukke en respiratoriese minuut-volume 'n egalige vlak bereik het, is 'n volledige stel waarnemings gemaak insluitende 'n bepaling van koronêre bloedvloei deur die stikstofoksied-desaturasie tegniek, en 'n kardiaale omset bepaling deur die direkte Fick-en die kleurstofverdunningsmetodes. Gelyktydig is ook monsters vanaf die femorale arterie, die pulmonale arterie en die koronêre sinus versamel vir bepaling van glukose, melksuur, pirovaat, fosfaat en fosfatase waardes sodat 'n idee van miokardiaale metabolisme verkry kan word. Op dié monsters is ook hemoglobien, hematokrit en pH, sowel as Na^+ , K^+ en Cl^- waardes bepaal.

Al die gegewens verkry gedurende die twee infusie-periodes is ontleed volgens die beginsel van gemiddelde verskille van die eerste tot die tweede waarnemings. Die gemiddelde waarde van dié verskil van eerste tot tweede kontrole-periodes is statisties vergelyk met die gemiddelde verandering van kontrole tot RHII-infusie-periodes en onderwerp aan die 't' toets van die verskil van die verskille.

'n Dosis van $1 \mu\text{g./kg./min.}$ RHII is verkies nadat soortgelyke eksperimente gedoen is met proef-infusies ook van 0.33 en $3.0 \mu\text{g./kg./min.}$ Die drukwaardes verkry was direk eweredig tot die dosis.

Die gebruik van narkose is verkies bo Na pentobarbital alleen nadat gevind is dat, hoewel die druk-verskille dieselfde waardes bereik het, daar ander nadelige gevolge was, nl.: (1) 'n Merkbare verskil in die alkaliniteit van die arteriële pH, (2) 'n merkbare vermindering in die koronêre weerstand, en (3) 'n 85% toename in koronêre bloedvloei.

Weens die inherente onbetroubaarheid van die stikstof-oksied-desaturasie metode gedurende besondere vinnige sirkulasie is die gebruikte narkose verkies.



Afb. 1. Hierdie afbeelding toon die perke waartussen die gemiddelde arteriële druk (G.A.D.) in al die eksperimente gewissel het met die middelste lyn as die gemiddelde waarde (AV). Horizontaal word, op die groot skaal, die 18 minute van RHII infuus getoon, en op die daaropvolgende kleiner skaal die 40 minute onmiddellik na die infuus. Die middelste enkel gestippelde lyn toon die gemiddelde hartspoed (Gem.). Die onderste parallelle lyne toon die pulmonale arterie-druk (P.A.D.) en die behoud van die polsdruk tussen die sistoliese (S) en die diastoliese druk (D).

RESULTATE

Gemiddelde druk in die femorale arterie. Met infusie van RHII het die gemiddelde arteriële druk vinnig gestyg vir 3 minute en na 4 of 5 minute standhoudend gebly op $+66$ mm. Hg.

Met die dosis wat gebruik is, het die druk konstant gebly wanneer drukke alleen gemeet is. Gedurende die 10 minute bloedmonstering-periodes (15 ml. per minuut onttrek) is 'n geleidelike drukverlies van $+66$ tot $+54$ opgemerk in die 2 kleiner honde.

Met afsluiting van die infuus het die druk vinnig gedaal vir 3 tot 5 minute en weer 'n normale vlak bereik tussen 6 en 10 minute. Die vorm van die drukstygingskurwe en die drukdalingkurwe was identies en was ook dieselfde wanneer 'n enkel spoed-toediening in plaas van die konstante infuus, gebruik is.

Onmiddellike, of latere, herhaling van die RHII infuus het soortgelyke resultate gelever, sonder enige onmiddellike of latere residuële effek.

Druk in die pulmonale arterie. Absoluut gelyktydig met die styging in die femorale arterie druk, het die sistoliese en die diastoliese drukke albei in die pulmonale arterie gestyg oor 'n 2-minuut tydperk en standhoudend gebly na 4 tot 5 minute op 'n vlak van $+10$ mm. Hg sonder dat die polsdruk enigszins gewissel het.

Die bloedmonstering het dieselfde drukdaling hier as in die femorale arterie veroorsaak.

Met afsluiting van die infuus het die drukke gedaal na die pre-infuus waardes, weereens gelyktydig met die daling in druk in die femorale arterie.

Druk in die jugulêre vene. Gedurende die drukstygingsfase het die druk hier toegeneem van $+3$ mm. water tot $+7$ en, nadat aanpassing tot die druk plaasgevind het, het dit konstant gebly op $+5$ mm. water, selfs na afsluiting van die infuus.

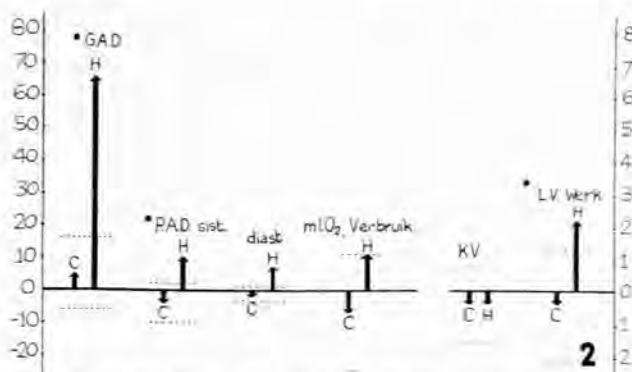
Hartspoed. Die hartspoed het gefluktueer gedurende die druk-aanpassingsfase sodat 'n inisiële bradikardie gevolg is deur 'n uiteindelijke tagikardie van $+11$ slae per minuut, wat gelykwaardig is aan die verskil wat gemerk is in die kontrole-tot-kontrole eksperimente—toegeskryf aan die bloedmonstering en die matige afname in die diepte van die narkose.

Ventilasie. Die spoed en die volume van die ventilasie het albei treffend toegeneem, maar is gebalanseer deur 'n opvallende daling in suurstof-onttrekking vanuit die atmosfeer sodat die liggaamsverbruik van suurstof onveranderd gebly het. Die respiratoriese kwosient het geen verandering getoon nie.

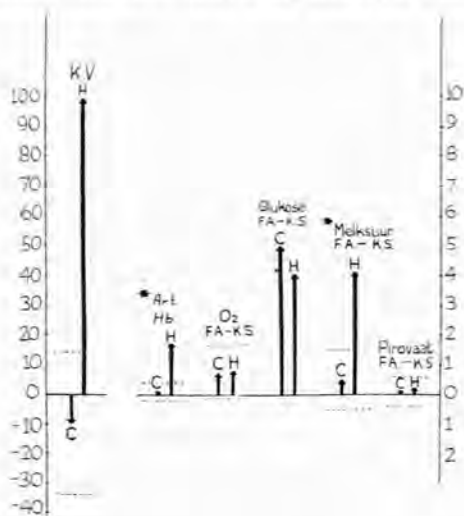
Elektrokardiogram. Die elektrokardiogram het 'n geringe verandering van hartspoed getoon. Die T-golwe het 'n geringe spitsing ondergaan gedurende die druk-aanpassingsfase, wanneer daar ook soms veelvuldige atriële sowel as ventrikulêre ekstrasistole opgemerk is. In geen enkele geval was daar enige isgemiese veranderings van die ST-segmente of die T-golf nie. Gedurende oordosings-eksperimente het 'n drukstyging van $+200$ 'n tagikardie veroorsaak en later 'n bigeminus-ritme, wat 'n normale slag gekoppel het met 'n regter-ventrikulêre ekstrasistool, maar selfs hier is daar geen isgemiese veranderings opgemerk nie.

Kardiaale omset. Die kardiaale omset, bereken per minuut en per slag, het geen verandering getoon nie.

Linker-ventrikulêre werk. Die absolute linker-ventrikulêre werk het treffend vermeerder gelykwaardig aan die toename in druk sonder enige wisseling in die kardiaale omset-faktor.



Afb. 2. In hierdie afbeelding word sekere van die besproekte veranderings in pare as vektors aangedui. Elke paar sluit in links, die gemiddelde verskil van kontrole-tot-kontrole eksperiment (C), en regs, die gemiddelde verskil van kontrole tot RHII-infuus (H), met die standaard-afwyking van die kontrole-groep as horisontale, parallelle stippel-lyne. Van links na regs is die gemiddelde arteriële druk (G.A.D.), die sistoliese pulmonale arterie-druk (P.A.D. sist.), die diastoliese pulmonale arterie-druk (diast.), almal in mm. Hg., en die ml.-suurstof-verbruik (ml. O₂ verbruik). Dan volg die kardiaale omset (K.V.) in liters per minuut en linker-ventrikulêre werk (L.V. werk) in kg. meters per minuut.



3

Afb. 3. Hierdie afbeelding toon as vektors, soos in Afb. 2. van links na regs, die verskille van die koronêre bloedvloei (K.V.) in ml./100 g. linker-ventrikel per minuut; die arteriële hemoglobien (Art. Hb) in g.%; en dan die verskille van die gemete waardes tussen die femorale arterie en die koronêre sinus (F.A.—K.S.) van suurstof (O₂) in vol.%, glukose, melksuur, en pirovaat as mg. %.

Perifere weerstand. Die perifere weerstand het, gelykwaardig met die linker-ventrikulêre werk, treffend vermeerder.

Bloedvloei in die koronêre arterie. Die koronêre bloedvloei het byna verdubbel. Die verskynsel was treffend verskillend van die geringe toename gemerk met nikotien, adrenalien en nor-adrenalien, waar kardiaale omset ook vermeerder het.

Koronêre weerstand. Die koronêre weerstand het verminder, maar nie treffend nie.

Arteriële bloed. In die femorale arterie bloed het die volgende gebeur:

1. Die suurstof-versadiging het onveranderd gebly.
2. Die hemoglobien en die gepakte sel-volume het albei treffend gestyg.
3. Die pH het gewissel van die normale 7.25 tot 7.21.
4. Glukose en melksuur-inhoud het treffend vermeerder terwyl pirovaat net vermeerder het en die ander gemete metaboliese stowwe (elektroliete, fosfate en fosfatases) onveranderd gebly het.

Bloed in die koronêre sinus. Hiermee het die volgende gebeur:

1. Die suurstof-versadiging het onveranderd gebly.
2. Die hemoglobien en die gepakte sel-volume het albei treffend toegeneem.
3. Die pH het verander van 7.25 tot 7.19.
4. Glukose, melksuur en pirovaat het almal treffend vermeerder terwyl die ander gemete metaboliese stowwe onveranderd gebly het.

Bloed in die pulmonale arterie. Die suurstof- en koolstofdoksied-veranderings was minimaal en die gemete metaboliese stowwe was 'n mengbeeld van die waardes in die femorale arterie en die koronêre sinus.

Miokardiale verbruik van metaboliese stowwe. Die onttrekkingwaardes van dié stowwe deur die miokardium (femorale arterie-waarde min koronêre sinus-waarde) toon dat net die verbruik van laktaat statisties treffend vermeerder het. As hierdie waarde vermenigvuldig word met die koronêre bloedvloei om die ware verbruikswaardes te verkry, dan word gevind dat al die metaboliete wat aangebied word tot 'n meerdere mate benuttig word, maar alleen melksuur word statisties treffend benuttig. Word die verbruikswaardes bereken deur die metaboliete-kalorieë om te sit in suurstof-onttrekkingsverhoudings, dan vermeerder die verbruik van al die metaboliete aangebied, maar weereens is die verbruikswaarde van melksuur die enigste een wat statisties treffend toeneem. Die verbruik van suurstof self (wat na die mening van almal die mees direkte bepaling uitoefen op die koronêre bloedvloei) vermeerder nie treffend volgens enige van die genoemde parameters nie.

BESPREKING

Druk-toename

Daar word allerweë voorgestel dat die toename in pulmonale druk gedurende pressor-amien-infusies passief geskied en sekondêr tot die sistemiese vasokonstriksie is. Ook word die moontlikheid genoem dat die drukstygning simpatiek veroorsaak word deur die uitbulting van die intraventrikulêre septum. Gedurende hierdie eksperimentasie het die drukke egter so sinchronies in sowel die sistemiese as die pulmonale sisteme gestyg (en dit sonder enige toename in die kardiaale omset), dat ons voel dat dit die gevolg is van aktiewe vasokonstriksie in albei die perifere vasikulêre sisteme.

Effek van Weerstandwerk, Veroorsaak deur RHII

Didakties beskou, skyn dit onwaarskynlik te wees dat 'n toename van werk met 30% die primêre oorsaak kan wees van die veranderings wat gemerk is gedurende die infuus van RHII. Dit skyn meer aanneemlik te wees dat die perifere vasokonstriksie die weerstand verhoog en gevolglik die werk van die hart vermeerder en dat dit dan ook bykomstige perifere metaboliese reaksies ontlok. Hierdie tweeledige

verandering mag dan een of meer van die volgende reaksies as resultaat hê:

1. Lediging van die liënale en splanchniese bloed-reservoirs.
2. Beweging van vog uit die intra- na die ekstravaskulêre kompartement omdat die hidrostatiese druk die osmotiese gradiënt skielik oortref.

3. Lokale vasokonstriksie mag 'n relatiewe sellulêre hipoksie meebring wat lei tot gedeeltelike metabolisme van die weefsel-brandstof en die vrylating dus van pirovaat en veral van melksuur.

4. RHII mag òf self, òf deur die adrenergiese leyarterenol-simpatiese meganisme en die insulien-meganismes, hepatiese en muskulêre glukolise meebring met 'n toename in die glukose-gehalte van die bloed wat dan onderwerp word aan 'n relatiewe 'anerobiese' soort oksidasie as gevolg van vasokonstriksie van die huid.

Bock, Krecke en Kuhn het duidelik lokale vasokonstriksie van die huid kon aandui terwyl die muskulêre vloei toeneem as gevolg van spier vasodilatasie, en dit selfs voordat daar enige veranderinge in die sistemiese arteriële drukke gemerk is.

Dit skyn moontlik te wees dat die toename in koronêre bloedvloei volg op 'n kroonslaagar-vasodilatasie plus die verhoogde verbruik van alle aangebode metaboliete, en nie suiwer die gevolg is van 'n toename in drukwerk nie. Elektrokardiografies is daar, selfs met oordoserings, geen isgemiese afwykings nie en dus is dit onwaarskynlik dat daar enige koronêre vasokonstriksie is.

Om drukwerk self te bereken sal suiwer meganiese drukverhoging, en nie 'n chemiese middel nie, gebruik moet word vanweë die perifere veranderinge wat sekondêr volg op die perifere vasokonstriksie verwek deur die chemiese stowwe.

RHII is waarskynlik die stof wat 'n biochemiese rol speel in die produksie van essensiële hipertensie. 'n Absolute identiese reaksie word ook ontlok by die mens met hierdie

stof sonder dat daar enige nadelige newewerking is, en dit skyn redelik seker te wees dat die teenwoordigheid van die stof selfs in klein hoeveelhede 'n hipertensie veroorsaak òf omdat dit teenwoordig is òf omdat daar meer van die stof teenwoordig is as wat die natuurlike homeostatiese hipertensinase van kan ontslae raak.

GEVOLGTREIKINGS

RHII is 'n baie sterk pressor-stof wat gelyktydig op sowel die sistemiese as die pulmonale vasculêre beddens 'n uitwerking het. Die pressor-effek skyn die gevolg te wees van die perifere vasokonstriksie *via* 'n meganisme wat na verwant is aan die simpatiese-adrenalien meganisme.

Die effek op die koronêre bloedvloei skyn die gevolg van die metaboliese effek van die stof op die periferie te wees, en nie 'n suiwer reaksie op drukwerk nie.

Melksuur skyn 'n baie belangrike homeostatiese rol te speel in die kardiopulmonale hemodinamika.

SUMMARY

RHII is a potent pressor substance which acts simultaneously on both the systemic and pulmonary vascular beds. The pressor effect appears to be the result of peripheral vasoconstriction *via* a mechanism which is related to the adreno-sympathetic system.

The effect on the coronary flow appears to be the result of the peripheral metabolic reaction of the substance, and not purely a pressure reaction.

Lactic acid appears to have an important homeostatic effect on cardiopulmonary haemodynamics.

VERWYSINGS

1. Potgieter, L., Schmitthener, J. E. en Hafkenschiel, J. H. (1959): *Fed. Proc.*, 18, 122 (no. 481).
2. Rittel, W., Iselin, B., Kappeler, H., Riniker, B. and Schwyzer, R. (1957): *Angen. Chem.*, 69, 179.